

Indice



Editoriale

I nuovi farmaci ipoglicemizzanti orali

D. Cucinotta pag. 143

Articolo originale

Prevalenza di tireopatie in un ospedale del Ponente Ligure

U. Filippi, D. Zamporlini, M. Botta, L. Deon, A. Ozzano, G.F. Percario, D. Venuti, A. Cesarone, R. Guido, M. Comaschi » 150

Aggiornamenti

L'impiego delle eparine a basso peso molecolare in Medicina Generale

U. Alecci » 159

Applicabilità pratica degli interventi sullo stile di vita nella prevenzione e nella terapia del diabete di tipo 2

D. Cucinotta » 167

Il caso clinico

La mia domenica e la coppietta in ... crisi

M. Fusello » 170

Report Congressi e Convegni

I. Meloncelli, G. Medea » 176

Notizie dal Web

G. Medea » 179

Una pagina per il paziente

U. Alecci » 180

Sezione di autovalutazione - Questionario sui nuovi farmaci ipoglicemizzanti orali

D. Cucinotta » 181

Risposte del precedente questionario - Rischio cardiovascolare

N. Musacchio » 183

Redazionali a cura delle Aziende » 185

Indice per Titoli vol. 2, 2002 » 191

Indice per Autori » 193

Editoriale

I nuovi farmaci ipoglicemizzanti orali

La decisione terapeutica, specie quella di natura farmacologica, è un atto medico di straordinaria importanza ma anche assai delicato in ogni ambito della medicina. Esso deve avere come presupposto quello di una chiara identificazione degli obiettivi terapeutici che si vogliono raggiungere. Il passo successivo sarà quello di valutare, nell'ambito della disponibilità, i farmaci in grado di raggiungere tali obiettivi, assieme ad un'attenta considerazione dei rischi connessi al loro uso.

Non v'è dubbio che l'obiettivo fondamentale e prioritario della gestione terapeutica di ogni soggetto con diabete mellito è rappresentato dal raggiungimento e dal mantenimento di un controllo glicemico ottimale, cioè quanto più vicino possibile a quello del soggetto normale, nel contesto di una riduzione globale di tutti gli altri fattori di rischio cardiovascolare eventualmente presenti. L'obiettivo, come dimostrato con grande evidenza anche dagli studi DCCT nel diabete di tipo 1 e UKPDS nel diabete di tipo 2, è estremamente efficace nella prevenzione primaria e secondaria delle complicanze microangiopatiche (retiniche e renali) e neuropatiche (neuropatia periferica somato-sensoriale), specifiche della malattia; meno evidente, ma comunque presente, è l'azione preventiva del buon compenso metabolico nei confronti degli eventi cardiovascolari, laddove l'obiettivo principale è rappresentato però dalla correzione del rischio globale^{1,2}.

È evidente che il parametro fondamentale per la valutazione del compenso metabolico e per la conseguente gestione terapeutica del diabete mellito rimane sempre la glicemia, sia come tale che nella espressione che ne riporta l'andamento medio nell'arco di circa 3 mesi, cioè l'emoglobina glicata HbA_{1c}. In realtà ancora oggi non è perfettamente chiaro quale sia l'obiettivo glicemico ottimale e in quale momento della giornata esso vada valutato. Se infatti non v'è dubbio che i valori cui tendere sono quelli della normalità, che per definizione corrisponde a glicemie a digiuno < 110 mg/dl e dopo i pasti < 140 mg/dl, è anche vero che questi obiettivi sono difficili da raggiungere e impongono un costo elevato in termini di rischio ipoglicemico. Non è neanche chiaro quale sia il ruolo della glicemia post-prandiale che, oltre a costituire parte integrante della valutazione giornaliera del compenso glicemico, viene da alcuni considerata un fattore di rischio cardiovascolare indipendente, non solo nel paziente diabetico ma anche nella popolazione generale. In realtà quest'ultimo punto è stato documentato solo per quel che riguarda la glicemia dopo carico orale di glucosio (OGTT)³; inoltre la glicemia post-prandiale contribuisce in maniera minoritaria, rispetto alla glicemia a digiuno, a determinare i valori dell'HbA_{1c}⁴ e, soprattutto, a tutt'oggi mancano studi di intervento, che dimostrino cioè che il controllo della glicemia postprandiale riduce il rischio cardiovascolare⁵. Non v'è accordo neanche per quanto riguarda le posizioni ufficiali delle società scientifiche: mentre le raccomandazioni cliniche dell'*American Diabetes Association*⁶ continuano ad indicare, quali obiettivi terapeutici, solo la glicemia pre-prandiale (che deve essere compresa tra 90 e 130 mg/dl) e l'HbA_{1c} (che deve essere inferiore a 7,0%), un recentissimo documento di consenso, elaborato da un panel di esperti nominati dalle

società scientifiche italiane interessate al tema fra cui AMD e SIMG, ha proposto come parametri di riferimento del controllo glicemico non solo la glicemia a digiuno (valori ottimali 80-120) e l'HbA_{1c} (< 7,0), ma anche la glicemia 2 ore dopo i pasti (120-160)⁷.

Al di là di ogni polemica non v'è dubbio che l'HbA_{1c} rimane il parametro di riferimento nella valutazione del compenso glicemico e, di conseguenza, l'obiettivo principale nella gestione terapeutica del soggetto con diabete mellito.

Se questo è l'obiettivo, gli strumenti a nostra disposizione per raggiungerlo sono oggi numerosi. In realtà sino a pochi anni orsono l'armamentario terapeutico per la gestione del diabete di tipo 2, da utilizzare quando i provvedimenti sullo stile di vita (alimentazione ed attività fisica) non sono sufficienti, era rappresentato solo da 2 famiglie di farmaci, le solfaniluree e le biguanidi, oltre all'insulina quando queste non erano più efficaci. Oggi invece abbiamo a disposizione sia nuove categorie farmaceutiche sia nuove molecole, nell'ambito delle solfaniluree; inoltre abbiamo anche nuove, importanti evidenze scientifiche che ampliano e chiariscono meglio il ruolo fondamentale di molecole non nuove, come la metformina. Questa ampia disponibilità, se da un lato aumenta le nostre possibilità di raggiungere l'obiettivo terapeutico, dall'altro potrebbe essere fonte di perplessità o incertezze. È dunque opportuno esaminare non solo l'efficacia di questi farmaci in termini di controllo della glicemia ma anche la loro tollerabilità e gli effetti collaterali, in modo da designarne nelle linee generali indicazioni, controindicazioni e criteri di uso.

È anche opportuno fare una distinzione, utile soprattutto ai fini pratici, tra farmaci prevalentemente efficaci sulla glicemia a digiuno o su quella post-prandiale e tra monoterapia e terapia combinata.

Le solfaniluree

Le solfaniluree sono la più vecchia classe di farmaci utilizzati per la cura del diabete, dopo l'insulina. Esse riducono la glicemia stimolando la secrezione di insulina (azione secretagogica), mediante il legame con un recettore specifico posto sulla superficie delle betacellule pancreatiche.

La loro azione è mediamente prolungata (10-12 ore) e prescinde dai livelli glicemici. Ciò significa che i soggetti in trattamento con questi farmaci sono esposti al rischio di ipoglicemia, specie se l'alimentazione o l'attività fisica sono irregolari. Altro effetto collaterale importante è l'aumento di peso, anch'esso legato alla stimolazione cronica della secrezione insulinica. Inoltre i pazienti in trattamento con solfaniluree possono andare incontro ad un fallimento secondario di questi farmaci, che consiste nella perdita della loro efficacia ipoglicemizzante dopo un uso più o meno prolungato. Infine v'è anche la preoccupazione di una loro possibile influenza negativa sul rischio cardiovascolare, sia per l'iperinsulinismo che essi potrebbero indurre a seguito della stimolazione pancreatica (esistono dati osservazionali di un rapporto tra elevati livelli di insulina e aterosclerosi)⁸, sia soprattutto perché alcune solfaniluree si legano a recettori extrapancreatici presenti a livello di vasi come le coronarie inducendo (in condizioni sperimentali) vasocostrizione. In realtà non vi sono evidenze cliniche di tali effetti negativi, anzi i dati dell'UKPDS dimostrano che nei soggetti trattati con solfaniluree non vi è un aumento degli eventi cardiovascolari.

Tra le solfaniluree l'unica nuova molecola è la *glimepiride*. Essa differisce dalle precedenti sostanze ancora oggi in uso (glibenclamide e gliclazide, soprattutto) per la

Farmaci che agiscono prevalentemente sulla glicemia a digiuno

durata maggiore, che ne consente la monosomministrazione giornaliera, per un legame con i recettori cardiovascolari pressoché assente e soprattutto, a parità di efficacia, per una minore stimolazione della secrezione insulinica, grazie alla presenza di meccanismi di azione anche extrapancreatici.

L'efficacia terapeutica delle diverse solfaniluree è quantizzabile in una riduzione dell'HbA_{1c} compresa tra 1 e 2 punti percentuali (p.p.). In una ampia rassegna dei più importanti studi clinici controllati condotti con i farmaci ipoglicemizzanti orali, apparsa di recente su JAMA⁹, viene riferito che la glimepiride in monoterapia, rispetto al placebo, riduce la HbA_{1c} di 2,5 p.p. e la glipizide di 1,8 p.p. Negli studi di confronto l'efficacia delle diverse molecole è sostanzialmente simile, ma con la glimepiride si osserva una minore incidenza di ipoglicemie.

Sulla scorta di quanto detto le solfaniluree possono essere considerate farmaci di prima scelta in quella minoranza di soggetti diabetici di tipo 2 che non sono obesi e che hanno una iperglicemia a digiuno non eccessiva (è verosimile che per valori superiori a 250-300 mg esse da sole non siano efficaci); come farmaco di associazione esse invece possono essere utilizzate praticamente in tutti i pazienti con diabete di tipo 2, combinate sia con i farmaci attivi sull'insulino-resistenza che con gli inibitori delle alfa-glicosidasi, oltre ovviamente all'insulina. Controindicazioni al loro impiego sono le forme gravi di insufficienza epatica, mentre nelle forme lievi-moderate di insufficienza renale è possibile utilizzare la glimepiride, che è eliminata anche per via biliare.

Le biguanidi

In questa categoria non vi sono novità terapeutiche, ma la metformina (unico farmaco oggi utilizzabile), pur essendo da molti anni commercializzata in Europa e da alcuni anni anche negli USA, è stata di recente protagonista di alcuni trial clinici che ne hanno confermato le grandi potenzialità terapeutiche e ne hanno anche dimostrato le capacità preventive nei confronti del diabete di tipo 2. Per tale motivo appare corretto ricordare le caratteristiche principali di questo farmaco, attualmente leader mondiale nella categoria degli ipoglicemizzanti orali.

In realtà il termine "ipoglicemizzante" non si addice alla metformina, dal momento che essa da sola non induce mai ipoglicemia. La metformina infatti agisce riducendo, con meccanismi ancora non del tutto chiari, l'eccessiva produzione di glucosio da parte del fegato che è caratteristica della malattia diabetica ed è responsabile dell'aumento dei livelli glicemici soprattutto a digiuno. Poiché questo fenomeno nel diabete di tipo 2 è dovuto principalmente alla presenza di uno stato di insulino-resistenza (caratteristico della malattia anche nella fase preclinica), è corretto definire la metformina un farmaco "insulino-sensibilizzante", come dimostrato anche dal fatto che il suo impiego consente spesso di ridurre la dose di insulina nei diabetici di tipo 2 insulino-trattati e può essere esteso a condizioni di insulino-resistenza non diabetiche (ad esempio, la sindrome dell'ovaio policistico).

L'attuale successo di un farmaco certamente non nuovo è legato soprattutto ai risultati del già citato UKPDS, in cui i pazienti trattati con metformina avevano una incidenza minore di episodi cardiovascolari, oltre ad un minor aumento di peso, rispetto a quelli trattati con solfaniluree o con insulina. Di recente poi è stato pubblicato un importante studio clinico controllato sulla prevenzione del diabete di tipo 2 in soggetti a rischio, nei quali l'intervento consisteva in modifiche dello stile di vita (dieta ed attività fisica) o nell'uso della metformina. Il primo tipo di intervento era

estremamente efficace, riducendo l'incidenza del diabete di circa il 60% annuo, ma anche la metformina ha dato risultati positivi, con una riduzione del 30%¹⁰.

In termini di diminuzione della HbA_{1c} l'efficacia della metformina è simile a quella delle solfaniluree, cioè dell'ordine di 1-2 p.p.⁹. Il farmaco può comportare effetti collaterali fastidiosi, di ordine gastrointestinale, la cui incidenza può essere ridotta incrementandone la dose progressivamente e frazionandone la somministrazione in 2-3 assunzioni giornaliere. Anche se molto rara ben più temibile, perché assai spesso letale, è invece l'acidosi lattica, la cui incidenza peraltro è virtualmente assente se vengono rispettate le controindicazioni del farmaco e cioè insufficienza epatica, renale e cardiorespiratoria. È comunque opportuno nei soggetti trattati con metformina, specie se anziani, monitorare periodicamente la lattacidemia.

La metformina in monoterapia è il farmaco di prima scelta nei soggetti con diabete di tipo 2 in sovrappeso o obesi e in cui sia presente una iperglicemia a digiuno di entità non eccessiva, condizioni queste che in pratica rappresentano la grande maggioranza di tale popolazione all'esordio della malattia; essa può essere poi associata a tutte le altre categorie di farmaci ipoglicemizzanti.

Gli inibitori delle alfa-glicosidasi

Questi farmaci agiscono deprimendo per inibizione competitiva l'attività di alcuni importanti enzimi digestivi, le alfa-glicosidasi, situati sull'orletto a spazzola delle cellule dell'intestino tenue e deputati alla scissione dei carboidrati complessi (disaccaridi e polisaccaridi) in carboidrati semplici (monosaccaridi), che poi vengono assorbiti. La riduzione di tale assorbimento comporta una riduzione della glicemia post-prandiale, che è proporzionale alla quota di carboidrati presenti nella dieta.

L'unico farmaco di questa categoria disponibile in Italia è l'acarbose che, oltre a ridurre la glicemia post-prandiale, abbassa anche l'HbA_{1c} di 0,5-1 p.p.⁹. Peraltro il meccanismo d'azione e l'assenza di effetti sistemici consentono l'uso del farmaco anche nel diabete di tipo 1 e in combinazione con tutti gli altri ipoglicemizzanti orali nel diabete di tipo 2, quando è necessario correggere una persistente iperglicemia post-prandiale. Non vi sono controindicazioni importanti ma vanno tenuti presenti i fastidiosi effetti collaterali a livello gastrointestinale (meteorismo e flatulenza), legati alla fermentazione intestinale degli zuccheri e che possono essere minimizzati incrementando in maniera progressiva la posologia.

I secretagoghi non solfanilureici o glinidi

A differenza delle solfaniluree questi farmaci, che rappresentano una nuova categoria terapeutica, stimolano la secrezione insulinica in maniera rapida e di breve durata, il che li rende particolarmente indicati per il controllo della glicemia post-prandiale. Va ricordato che la secrezione insulinica fisiologica, dopo uno stimolo glucidico, consta di una fase rapida e intensa, della durata di pochi minuti e di una fase tardiva, meno intensa ma più prolungata. La perdita della fase precoce caratterizza il diabete di tipo 2 nei primi anni di malattia ed è considerata responsabile, assieme al già citato meccanismo dell'insulino-resistenza, dell'iperglicemia post-prandiale di questi soggetti. Col tempo poi compare e si accentua anche il difetto della fase tardiva che conduce progressivamente, più o meno lentamente, all'insulino-dipendenza.

Il primo di questi farmaci, l'unico attualmente in commercio in Italia, è la repaglini-

Farmaci che agiscono prevalentemente sulla glicemia post-prandiale

de, che agisce legandosi ad un recettore della membrana betacellulare che è diverso da quello delle solfaniluree, ma ha un'attività simile e cioè stimola la secrezione di insulina. Il legame è rapido e di breve durata e questo spiega l'efficacia selettiva sulla glicemia post-prandiale.

Il farmaco è in grado di ridurre nettamente, di 1,7-1,9 p.p., i livelli di HbA_{1c}; infatti negli studi di confronto la sua efficacia globale è sovrapponibile a quella delle solfaniluree tradizionali, pur con le prevedibili differenze in termini di effetti sulla glicemia a digiuno (migliori con le solfaniluree) e post-prandiali (migliori con la repaglinide)⁹.

Un'altra molecola di questa categoria che dovrebbe essere presto disponibile anche in Italia è la nateglinide, un derivato della fenilalanina che ha dimostrato caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche parzialmente diverse dalla repaglinide (maggiore intensità e minore durata dell'azione secretagoga) e una efficacia ipoglicemizzante all'incirca pari a -0,6/1,0 p.p. di HbA_{1c}, rispetto al placebo⁸.

Gli effetti collaterali di questi farmaci, in considerazione del loro meccanismo di azione, sono simili a quelli delle solfaniluree (ipoglicemia ed aumento di peso), ma di minore entità; essi sono controindicati nella insufficienza epatica mentre nella insufficienza renale lieve-moderata la repaglinide, escreta anche per via biliare, può essere utilizzata. Le glinidi possono essere considerati farmaci di prima scelta, in monoterapia, nei diabetici di tipo 2 di nuova diagnosi, normopeso o lievemente in sovrappeso e in cui persiste un'iperglicemia post-prandiale, nonostante il trattamento non farmacologico. Esse si sono dimostrate anche molto efficaci (forse più che in monoterapia) in combinazione con i farmaci attivi sulla insulino-resistenza, sia metformina che glitazoni.

I tiazolinedioni o glitazoni

I glitazoni sono farmaci di recente introduzione in commercio che, come le biguanidi, agiscono migliorando la resistenza periferica all'insulina, caratteristica fisiopatologica del diabete mellito di tipo 2 ma anche di altre condizioni cliniche (obesità, ipertrigliceridemia, ipertensione, ecc.). A differenza della metformina essi agiscono legandosi con recettori nucleari noti come PPAR γ (*Peroxisome-Proliferator Activated Receptor gamma*), la cui stimolazione comporta una differenziazione dei preadipociti in adipociti e una diminuzione della lipolisi, con riduzione dei livelli circolanti di acidi grassi liberi e del loro effetto negativo sulla sensibilità periferica all'insulina (lipotossicità). Inoltre questi farmaci migliorano il trasporto del glucosio a livello muscolare e queste azioni nell'insieme spiegano perché essi, rispetto alla metformina, siano più efficaci sulla utilizzazione post-prandiale del glucosio alimentare ad opera del tessuto muscolare (e in parte adiposo) e meno sulla produzione epatica, prevalentemente notturna, di glucosio.

I 2 farmaci di questa famiglia attualmente in commercio sono il *pioglitazone* e il *rosiglitazone*. L'efficacia terapeutica delle due molecole è sovrapponibile e pari a una riduzione di 1,5-1,6 p.p. dell'HbA_{1c}⁹. Vi sono anche effetti sul metabolismo lipidico, però meno univoci tra le 2 molecole, con una tendenza alla riduzione dei livelli plasmatici di colesterolo totale, HDL e dei trigliceridi. Altre proprietà di questi farmaci, suggerite da studi preliminari e di tipo sperimentale, sono quelle anti-infiammatorie e anti-aterogene, che creano grande interesse in prospettiva ma che naturalmente necessitano della verifica clinica.

Vi sono peraltro effetti collaterali come un modesto aumento di peso (2-3 kg), pro-

babilmente legato alla differenziazione adipocitaria e che però sembra coinvolgere solo il tessuto adiposo sottocutaneo, a minor rischio cardiovascolare, e talora edemi periferici. Non sono stati invece segnalati eventi epatici gravi come quelli verificatisi con il capostipite di questa famiglia, il troglitazone. È opportuno comunque, per motivi precauzionali, valutare periodicamente in corso di terapia la funzionalità epatica; l'uso di queste sostanze inoltre è controindicato, per il problema della ritenzione idrica, nello scompenso cardiaco.

Va infine ricordato che, sebbene questi farmaci si siano dimostrati efficaci da soli, in monoterapia o, in combinazione, anche con l'insulina, la normativa europea ne consente l'uso solo in associazione con la metformina, quando questa da sola non è efficace o con le solfaniluree, se la metformina non è tollerata. Inoltre in Italia essi attualmente vengono dispensati solo dalle farmacie ospedaliere, su prescrizione dello specialista.

Monoterapia o terapia combinata?

Come già accennato, il diabete mellito di tipo 2 è una condizione morbosa caratterizzata dalla presenza di un duplice difetto patogenetico, l'insulino-resistenza e la carente secrezione insulinica, tra di loro variamente combinati anche in funzione della durata della malattia. Se infatti negli stadi iniziali prevale l'insulino-resistenza e il difetto di secrezione è limitato alla perdita della prima fase, col tempo diventa prevalente il deficit secretorio e questo rende pressoché inevitabile il ricorso a più farmaci, per riportare alla norma i valori glicemici.

L'approccio terapeutico tradizionale prevede che, al farmaco utilizzato in prima istanza e fino alle dosi massime consentite, venga poi aggiunta una seconda e, se necessario, una terza molecola, secondo le indicazioni e i criteri precedentemente esposti. Questo approccio "a scalini", molto simile a quello in uso per l'ipertensione arteriosa, oggi però è messo in discussione da voci autorevoli e viene proposto anche in prima battuta l'uso di una terapia combinata con 2 farmaci, concettualmente un secretagogo e un insulino-sensibilizzante, che consentirebbe di raggiungere più facilmente l'obiettivo terapeutico, con dosaggi minori delle singole molecole e quindi con minori effetti collaterali¹¹. Questa possibilità, senz'altro interessante, necessita però del supporto di studi clinici controllati che ne dimostrino la superiorità nei confronti dell'approccio tradizionale.

Va comunque preso atto che la pratica di utilizzare da subito più farmaci ha da tempo un'ampia (e spesso criticata) diffusione nel nostro paese, grazie anche alla disponibilità di combinazioni precostituite di glibenclamide (2,5 o 5 mg) e metformina (400 o 500 mg). Essa ha certamente il vantaggio di ridurre il numero di compresse giornaliere che il paziente deve assumere, ma ha il limite di obbligare alla scelta di 2 sole molecole e all'impiego di dosaggi non sempre ottimali, specialmente quando è necessario ricorrere a dosi piene (2.000-2.500 mg/die) di metformina. La personalizzazione della terapia, anche adottando una scelta combinata di farmaci, rappresenta molto spesso la chiave del successo, sia in termini di maggior efficacia che di minor prezzo pagato agli effetti collaterali.

Domenico Cucinotta
Professore Straordinario di Medicina Interna,
Università di Messina

Bibliografia

- ¹ Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin-dependent diabetes mellitus*. N Engl J Med 1993;329:977-86.
- ² UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)*. Lancet 1998;837-53.
- ³ The DECODE Study Group. *Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria*. Lancet 1999;354:617-21.
- ⁴ Bonora E, Calcaterra F, Lombardi S, Bonfante N, Formentini G, Bonadonna R, et al. *Plasma glucose levels throughout the day and HbA_{1c} interrelationships in type 2 diabetes*. Diabetes Care 2001;24:2023-9.
- ⁵ Heine RJ, Dekker JM. *Beyond postprandial hyperglycaemia: metabolic factors associated with cardiovascular disease*. Diabetologia 2002;45:461-75.
- ⁶ American Diabetes Association. *Standards of medical care for patients with diabetes mellitus*. Diabetes Care 2002;25(Suppl.1):S33-49.
- ⁷ *Linee-guida per la prevenzione cardiovascolare nel paziente diabetico*. Ital Heart J 2002;3:669-76.
- ⁸ Pyorala M, Laakso M, Miettinen H, Piorala K. *Plasma insulin and all-cause cardiovascular and non cardiovascular mortality: the 22-year follow-up of the Helsinki Policemen Study*. Diabetes Care 2000;23:1097-102.
- ⁹ Inzucchi S. *Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes*. JAMA 2002;287:360-72.
- ¹⁰ Diabetes Prevention Program Research Group. *Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin*. N Engl J Med 2002;346:393-403.
- ¹¹ Riddle M. *Combining sulphonylureas and other oral agents*. Am J Med 2000;108:15S-22.

Articolo originale

Prevalenza di tireopatie in un ospedale del Ponente Ligure

Parole chiave: Gozzo-iodio-iodio • Deficienza
Key words: Goiter-iodine-iodine • Deficiency

Riassunto: Lo scopo del lavoro è quello di valutare l'incidenza delle tireopatie in una popolazione del ponente Genovese afferita alla U.O. di Medicina Generale dell'Ospedale S. Carlo Ge-Voltri nel periodo compreso tra il gennaio 1994 e il marzo 2001.

Su un totale di 4.586 pazienti, è stata riscontrata una patologia tiroidea in 1.123 pari al 24,46%, inferiore all'incidenza riscontrata in regioni a carenza iodica (Basilicata 38,5%, Sicilia 40%) ma significativamente più alta rispetto a regioni con normale apporto iodico (Lombardia 5%).

La patologia più frequentemente riscontrata è quella nodulare (sia multi che uni) con prevalente interessamento del sesso femminile.

In riferimento alla patologia neoplastica è elevato il riscontro della variante follicolare.

Queste considerazioni permettono di ipotizzare un insufficiente apporto dell'alogeno nel bacino d'utenza dell'Ospedale.

Summary: The aim of our study was to evaluate the incidence of thyroid diseases in the people of western Genoa, arrived at the Department of Medicine of S. Carlo Hospital-Genova-Voltri, between the period January 1994 to March 2001.

Of the 4.586 patients, 1123 (24.48%) had thyroid diseases. This proportion was lower compared with peoples living in iodine-deficient areas, but it's significantly higher compared with peoples living in iodine-sufficient areas. The most common thyroid disorder is the multinodular goiter, predominantly in women.

Among neoplastic disorders the most common is follicular neoplasm.

These remarks suggest an iodine deficiency in the Hospital area.

Introduzione

In questi ultimi anni numerosi sono gli studi che rilevano l'incidenza della patologia tiroidea nella popolazione mondiale; in particolare secondo Dunn¹, la popolazione americana soffre di anomalie tiroidee con una percentuale che varia dal 5 al 20%. Uno studio giapponese² condotto su 451 adulti rileva la presenza di gozzo focale o diffuso nel 18% degli uomini e nel 21% delle donne. Uno studio danese su 569 soggetti sopra i 60 anni rileva una prevalenza di patologia tiroidea di circa il 17,6%³. Uno studio brasiliano su 547 soggetti, di cui 380 femmine e 167 maschi di età compresa tra i 27 e 58 anni, rileva la presenza di patologia nodulare nel 17% degli esaminati⁴. Infine, un lavoro effettuato in Germania su 536 pazienti ospedalizzati ha mostrato la prevalenza di lesio-

Ugo Filippi, Daniela Zamporlini, Mario Botta, Luisa Deon, Andrea Ozzano, Gianfranco Percario, Daniela Venuti, Arianna Cesarone*, Roberta Guido*, Marco Comaschi*

U.O. Medicina "S. Carlo" Genova Voltri; * U.O. Medicina, Colletta Arenzano

Obiettivi

Valutazione dell'incidenza delle tireopatie in una popolazione del Ponente Genovese.

Corrispondenza

M. Comaschi,

E-mail:

m.comaschi.usl3@libero.it

ni nodulari nel 36% delle donne e nel 18,9% negli uomini⁵.

Inoltre, studi autoptici, soprattutto nelle aree di endemia gozzigena, hanno rilevato la presenza di patologia nodulare nel 50% della popolazione¹⁷.

Il presente studio si prefigge di valutare l'incidenza di anomalie tiroidee su una popolazione del Ponente Genovese che, tra il gennaio 1994 ed il marzo 2001, è stata osservata presso il Reparto di Medicina Interna dell'Ospedale "San Carlo" di Genova Voltri.

Materiali e Metodi

Lo studio è stato condotto su una popolazione costituita da 4.586 persone di età compresa tra i 16 ed i 101 anni (età media 65,5 anni), di cui 2.596 femmine e 1.990 maschi, che sono giunte alla nostra osservazione sia in regime di ricovero ordinario che di Day Hospital nel periodo 1 gennaio 1994 - 31 marzo 2001.

La maggior parte di questi pazienti era residente in Liguria (93,6%); di questi circa il 75% in zone prossime alla costa, il rimanente risiedeva in valli interne (principalmente Valle Stura).

La causa del ricovero in regime di degenza ordinaria era nella maggior parte dei casi in relazione ad una patologia cardiovascolare o respiratoria.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad anamnesi, esame obiettivo con ispezione e palpazione del collo (con collo in estensione ed in posizione normale).

Gli esami di screening utilizzati nella valutazione iniziale di una eventuale disfunzione tiroidea erano: il dosaggio dell'ormone tireostimolante (TSH uIU/ml) e il dosaggio della l-tiroxina libera (fT4 ng/ml).

La negatività dell'esame obiettivo e degli accertamenti di screening erano indicativi di assenza di patologia tiroidea. I pazienti che all'esame obiettivo del collo presentavano masse palpabili o alterazioni delle dimensioni della tiroide erano sottoposti ad esame ecotomografico mirato.

I pazienti tireopatici così selezionati sono stati divisi in otto principali categorie:

- 1) gozzo multinodulare normofunzionante: presenza all'esame obiettivo e all'ecografia di lesioni nodulari multiple (almeno due) con normali valori di TSH (0,4-4 uIU/ml) e fT4 (0,8-2 ng/ml) e negatività degli anticorpi antitiroide (antitireoglobulina-TGA IU/ml e antiperoxidasi- TPO IU/ml);
- 2) gozzo uninodulare normofunzionante: presenza di un'unica lesione nodulare all'esame obiettivo e all'ecografia con normali livelli di TSH e di fT4, TGA e TPO negativi;
- 3) gozzo multinodulare iperfunzionante: riscontro clinico di tireotossicosi, presenza all'esame obiettivo e al controllo ecografico di lesioni nodulari multiple con associato ipertiroidismo e cioè TSH soppresso (< 0,3 uIU/ml) ed fT4 elevato (> 2 ng/ml), TGA e TPO negativi e scintigrafia tiroidea che evidenziava la presenza di plurime aree calde indicative di autonomia funzionale;
- 4) adenoma tossico di Plummer: riscontro clinico di tireotossicosi, presenza all'esame obiettivo e al controllo ecografico di lesione nodulare singola associata ad ipertiroidismo (TSH soppresso fT4 elevato); negatività di TGA e TPO e scintigrafia tiroidea che si caratterizzava per la totale captazione del tracciante da parte del nodulo;
- 5) morbo di Basedow: anamnesi indicativa di tireotossicosi, ingrandimento diffuso della tiroide rilevabile sia all'esame obiettivo che al controllo ecografico, che si associava ad ipertiroidismo (TSH soppresso; fT4 elevato), positività degli anticorpi antitiroide TGA e TPO e degli specifici anticorpi antirecettore TSH (TRAB);

- 6) tiroidite cronica autoimmune: riscontro di ipotiroidismo clinico (TSH elevato > 5 uIU/ml e fT4 al di sotto dei livelli di norma, < 0,7 ng/ml) o subclinico (TSH elevato con fT4 nella norma) talvolta con lesioni nodulari apprezzabili anche all'esame obiettivo e con quadro ecografico caratterizzato da lesioni pseudonodulari o disomogeneo; positività di TGA e TPO;
- 7) tiroidite sub acuta: si caratterizza per la presenza di manifestazioni sistemiche aspecifiche come febbre, malessere generale, mialgie, dolore al collo (irradiato alla mascella, all'orecchio e alla regione occipitale), che in genere facevano seguito ad un'infezione delle vie respiratorie. Poteva essere presente ipertiroidismo clinico (TSH soppresso, fT4 elevato) o subclinico (TSH soppresso, fT4 nella norma), TGA e TPO erano negativi. Alla tireotossicosi poteva fare seguito un periodo di ipotiroidismo, spesso subclinico e transitorio;
- 8) neoplasie: i tumori più frequenti della tiroide sono di origine epiteliale e comprendono il carcinoma follicolare, quello papillare, l'anaplastico e il midollare. La nostra casistica comprende solo casi di neoplasia differenziata follicolare o papillare.

Il riscontro di iperfunzione sub clinica o clinica associata alla presenza di noduli imponeva una successiva valutazione scintigrafica allo scopo di evidenziare eventuali formazioni autonome (adenoma tossico di Plummer o gozzo multinodulare iperfunzionante); mentre se la stessa iperfunzione non era associata a patologia nodulare veniva effettuata la ricerca dei TRAB, la cui positività orientava verso una diagnosi di m. di Basedow.

L'associazione di iperfunzione con febricola e algie al collo necessitava dell'esecuzione di una scintigrafia tiroidea per confermare l'ipotesi di tiroidite subacuta.

La presenza di un ipotiroidismo clinico o sub clinico con positività degli anticorpi antitiroide (TGA e TPO) e quadro ecografico caratterizzato da struttura disomogenea ipoecogena o pseudonodulare o talvolta di gozzo, con associate lesioni nodulari orientava invece verso una diagnosi di tiroidite cronica autoimmune.

Nella maggior parte dei casi gli esami iniziali evidenziavano una situazione di eutiroidismo con quadro palpatorio ed ecografico di lesione uni o multinodulare. In questo caso, se le dimensioni della lesione focale erano superiori a 1 cm, si procedeva alla metodica dell'agoaspirazione ecoguidata per una valutazione citologica.

Grazie all'ausilio di un archivio informatizzato, fornito da Columbus S.p.A., compilato in Visual Basic e che utilizza come database Microsoft Access di Office 97, abbiamo estrapolato i pazienti con patologia tiroidea suddividendoli quindi in ragione delle principali tireopatie.

Su un totale di 4.586 pazienti è stata riscontrata una patologia tiroidea in 1.123, pari al 24,48% (Fig. 1). Di questi, 174 casi (15,5%) erano di sesso maschile e 949 (84,5%) erano di sesso femminile.

Suddividendo la casistica per le principali tireopatie (Tab. I, Fig. 2) si osservava come il gozzo multinodulare normofunzionante era la patologia prevalente. Infatti, in essa si raggruppavano 604 pazienti (505 femmine e 99 maschi con età media di 62,8 anni e range di età compreso tra 30-81 anni). Essi rappresentavano il 13,1% della popolazione totale considerata e ben il 53,7% dei pazienti tireopatici.

Per quanto riguarda le patologie tiroidee autoimmuni, in 181 pazienti (8 maschi e 173 femmine con età media di 61 anni e range di età compreso tra 27 e 75 anni), che rappresentavano il 3,9% della popolazione totale ed il 16,1% dei pazienti tireopatici,

Risultati

Fig. 1. Percentuale dei tireopatici rispetto al totale dei pazienti.

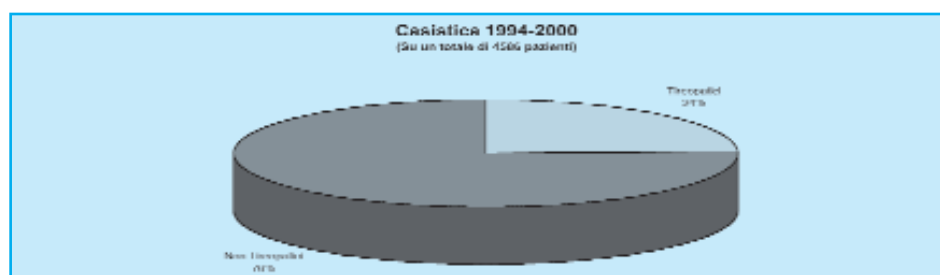


Tabella I. Incidenza, età media e sesso in relazione alle principali tireopatie.

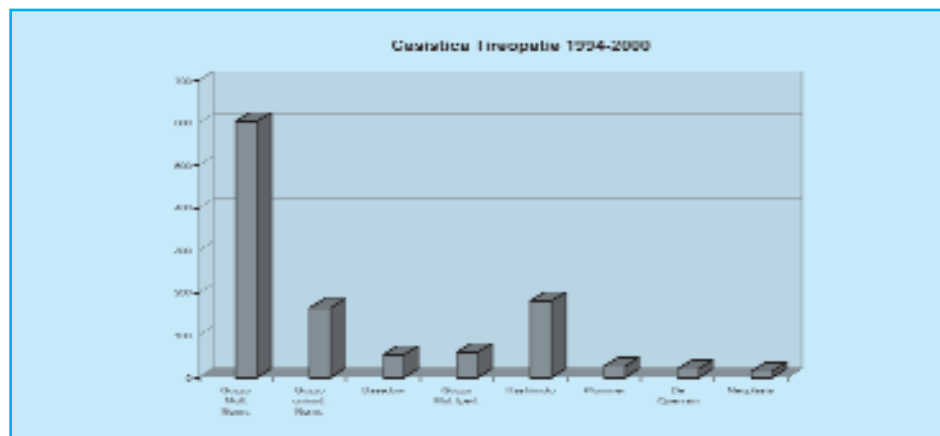
	%	N. pz.	Età media	Maschi	Femmine
Gozzo Multinodulare normofunz.	13,1	604	62,8	99	505
Gozzo Uninodulare normofunz.	3,57	164	54,2	28	136
M. di Basedow	1,17	54	48,9	12	42
Gozzo Multinodulare iperfunz.	1,3	60	74,8	11	49
Tiroidite cronica di Hashimoto	3,9	181	61	8	173
Adenoma di Plummer	0,56	26	66,6	6	20
Tiroidite subacuta di De Quervain	0,43	20	53,9	9	11
Neoplasia tiroidea	0,3	14	55	1	13

è stata fatta diagnosi di tiroidite cronica autoimmune. In 54 casi (12 maschi e 42 femmine, età media di 48,9 anni e range di età compreso tra 23 e 60 anni), pari all'1,17% della popolazione totale e al 4,8% dei tireopatici, la diagnosi è stata di M. di Basedow.

Con minore frequenza appaiono la tiroidite sub acuta (20 pazienti 9 maschi e 11 femmine, con età media di 53,9 anni e range di età compreso tra i 34 e 68 anni, pari allo 0,43% della popolazione totale e all'1,7% dei tireopatici) e l'adenoma tossico (26 pazienti, 6 maschi e 20 femmine, con età media di 66,6 anni, e range di età compreso tra i 20 e 82 anni, pari al 2,3% della popolazione totale e allo 0,56% dei tireopatici).

Per quanto riguarda le neoplasie tiroidee, la nostra casistica comprende 14 casi (1 maschio e 13 femmine, di età media di 55 anni e range di età compreso tra 24 e 78 anni, pari allo 0,3% della popolazione totale e al 1,2% dei tireopatici).

Fig. 2. Incidenza delle principali tireopatie nell'ambito della casistica.



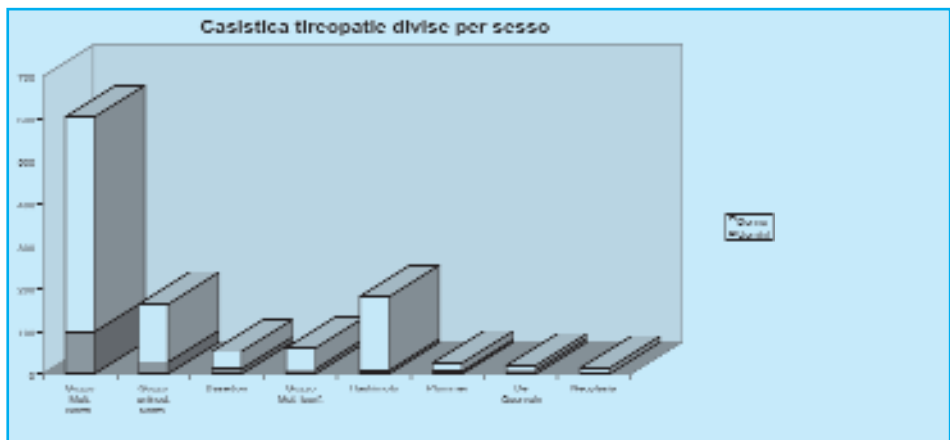


Fig. 3. Incidenza delle tireopatie in relazione al sesso.

Per quanto riguarda l'incidenza delle tireopatie complessivamente osservate, è stata riscontrata una netta prevalenza nel sesso femminile per tutte le condizioni di patologia ghiandolare comprese nella casistica osservata (Fig. 3).

L'età media dei soggetti, che presentano le diverse patologie tiroidee osservate, era più elevata nei casi con gozzo multinodulare iperfunzionante ed in quelli con nodulo autonomo iperfunzionante (m. di Plummer).

L'età media dei soggetti con gozzo multinodulare normofunzionante era inferiore rispetto a quella dei casi con gozzo multinodulare associato a iperfunzione ghiandolare, ma superiore a quella di pazienti con singolo nodulo tiroideo osservato allo studio ecografico o con patologia tiroidea autoimmune o infiammatoria.

L'età media dei casi con tumore tiroideo differenziato era di 55 anni.

La patologia tiroidea è una condizione di riscontro assai comune e rappresenta l'endocrinopatia di gran lunga più frequente.

Diversi fattori ambientali sembrano essere coinvolti nella etiopatogenesi di alcune malattie della tiroide, infatti una loro modificazione può ridurre la morbilità. In particolare, la malnutrizione iodica è il prevalente e più importante di questi disordini. Infatti, la deficienza iodica riduce la sopravvivenza fetale e del bambino, ritarda lo sviluppo fisico e mentale e altera la qualità della vita⁶. La correzione della carenza con l'introduzione nella dieta del sale iodato ha ridotto la mortalità neonatale in Cina di circa il 65%⁷, coinciso con una ottimizzazione delle performance scolastiche e con la scomparsa del gozzo endemico e del cretinismo⁸.

Il meccanismo attraverso cui la carenza iodica determina la formazione del gozzo è probabilmente legato ad una iniziale riduzione degli ormoni tiroidei con conseguente aumentata stimolazione tireotropica, che determina una ipertrofia delle cellule follicolari seguita dall'iperplasia dei follicoli e dal contemporaneo incremento della vascolarizzazione della ghiandola.

Altri fattori di crescita, oltre alla tireotropina, svolgono un ruolo importante nell'eziologia del gozzo. Tra questi l'interleuchina 1, che può sopprimere la sensibilità dei recettori al TSH, e il fattore di crescita trasformante beta (TGF beta), che esercita una azione inibitoria sulla crescita delle cellule tiroidee. È stato ipotizzato che lo iodio stimoli la produzione del TGF beta, che potrebbe spiegare l'effetto dell'alogeno sulle dimensioni del gozzo⁹.

Discussione

Il gozzo nella sua storia naturale evolve verso la nodularità e l'autonomia funzionale. Questo fenomeno è legato all'eterogeneità delle cellule follicolari: alcune con elevato potere replicativo, sotto la spinta della carenza iodica, evolvono verso noduli iperfunzionanti.

In una indagine epidemiologica è stato dimostrato che il gozzo nodulare aumenta con l'età; la prevalenza è di circa l'1% nei ragazzi, del 23% negli adulti con picco in fascia d'età compresa tra i 56 e 75 anni ¹⁰.

Anche un eccesso iodico può determinare alterazioni morfo-funzionali tiroidee.

L'introduzione del sale iodato nella dieta in aree primitivamente deficienti può causare ipertiroidismo soprattutto tra gli individui anziani con patologia nodulare preesistente ¹¹.

Allo stesso modo il supplemento iodico aumenta sia l'incidenza della patologia autoimmune che della neoplasia papillare ¹². Studi epidemiologici hanno infatti dimostrato in popolazioni che vivono in aree con carenza iodica un parallelo aumento sia della tiroidite cronica di Hashimoto sia del m. Basedow ¹³.

È di comune riscontro osservare come alcuni farmaci contenenti iodio (amiodarone, mezzi di contrasto radiologici) possano dare importanti e occasionali contributi alla morbilità tiroidea. Occorre ancora sottolineare come il carcinoma follicolare della tiroide abbia la sua più alta incidenza in popolazioni iodio-deficienti, mentre il carcinoma papillare è più frequente in popolazioni con normale o normalizzato apporto iodico ¹⁴.

Altri fattori ambientali sono implicati nella patogenesi della patologia tiroidea. L'esposizione a radiazioni può causare neoplasie soprattutto papillari. Il disastro di Chernobyl ha aumentato l'incidenza e l'aggressività del carcinoma papillare in aree iodio-carenti come l'Ucraina, non in Polonia dove è stata fatta una profilassi iodica su larga scala ¹⁵.

Anche la carenza di selenio può contribuire all'insorgenza di distiroidismi. La funzione più nota del selenio è relativa alla sua presenza nel sistema della glutatione perossidasi, che protegge da danni ossidativi le componenti vitali delle strutture cellulari. Recenti osservazioni sul ruolo del selenio, quale componente delle desiodasi delle iodotironine, hanno focalizzato l'attenzione sui rapporti tra selenio e metabolismo tiroideo ¹⁶.

Altri fattori dietetici come i tiocianati e i derivati del miglio possono bloccare la sintesi ormonale tiroidea e condurre all'ipotiroidismo e al gozzo.

Uno studio epidemiologico sulla escrezione urinaria media di iodio, effettuato in alcune regioni italiane, Liguria esclusa, in un periodo compreso tra il 1978 e il 1991, ha rilevato nella maggioranza delle osservazioni una ioduria compresa tra i 50 e i 75 mcg/g di creatinina ed in alcune località addirittura inferiore a 50 mcg/g di creatinina. Inoltre questi dati hanno suggerito che la carenza iodica non è limitata alle regioni settentrionali, ma è presente anche nelle regioni centro-meridionali e che, pur essendo più frequente e più grave nelle aree collinari e di montagna, è presente anche in zone di pianura ed in località costiere ^{10 18}.

In numerose località distribuite su tutto il territorio nazionale il gozzo era presente in oltre il 50% degli esaminati, raggiungendo l'elevata prevalenza del 73% in alcuni paesi della Campania ¹⁰.

Dall'esame delle diverse casistiche, divise per regione, risulta non solo che la prevalenza del gozzo è più elevata nelle zone con carenza iodica più grave, ma che in queste ultime sono relativamente più frequenti i gozzi più voluminosi e le forme nodulari ¹⁰.

Inoltre, nelle stesse aree lo studio di campioni di popolazione adulta ha mostrato una elevata prevalenza di gozzo multinodulare.

L'incidenza del gozzo nodulare non tossico varia notevolmente in base alla presenza o meno di endemia gozzigena. Infatti, in aree non endemiche l'incidenza dello struma nodulare determinato sia tramite esami autoptici, sia tramite studi clinici in individui non selezionati e di età superiore a 20 anni risultava pari al 5%¹⁷.

Inoltre, si rilevava una netta predominanza della patologia nel sesso femminile rispetto a quello maschile, con un rapporto a favore delle femmine di circa 6 a 1.

Lo studio effettuato da Aghini-Lombardi¹⁸ sulla popolazione di un paese dell'Appennino Lucano in un'area iodio-carente ha evidenziato su un campione esaminato di 1.411 persone la prevalenza di patologie tiroidee del 16% nei bambini e del 59,8% negli adulti.

Inoltre, se si considera la patologia nodulare non tossica, si osserva come la sua prevalenza cresca progressivamente con l'età e raggiunga un picco tra i 45 e i 65 anni. Per questa patologia non sono presenti differenze significative di prevalenza tra maschi e femmine.

L'evoluzione verso un'autonomia funzionale rappresenta una conseguenza occasionale del gozzo nodulare.

Essa si presenta, quindi, con una frequenza direttamente proporzionale alla patologia nodulare dell'area considerata.

In zone di endemia gozzigena¹⁸ il riscontro di patologia nodulare con tireotossicosi aumenta con l'età, raggiungendo un picco tra i 65 e i 75 anni, e non mostra significative differenze tra maschi e femmine.

La prevalenza del m. di Basedow è incerta. Negli Stati Uniti è stata stimata intorno allo 0,4%; uno studio epidemiologico effettuato in Gran Bretagna ha invece rilevato una incidenza del 2,7%¹⁹.

Occorre sottolineare come il m. di Basedow sia la causa più comune di ipertiroidismo nei giovani adulti e come esista una prevalenza legata al sesso con un rapporto di 10 a 1 a favore delle femmine¹⁸.

La tiroidite cronica autoimmune si caratterizza per la presenza di elevati livelli ematici di anticorpi antitiroide (TGA e TPO) e per la sua progressiva evoluzione verso un ipotiroidismo.

La prevalenza della malattia è incerta; si può comunque affermare che colpisce più frequentemente il sesso femminile, che presenta una maggiore frequenza tra i 30 ed i 50 anni, che esiste una familiarità e che sia la principale causa di ipotiroidismo nelle aree con normale apporto iodico.

L'incidenza della tiroidite cronica autoimmune in un'area iodio carente¹⁷ è risultata del 3,5%, con una modesta prevalenza del sesso femminile ed un picco compreso tra i 35 e i 45 anni.

La tiroidite subacuta, o granulomatosa, o di De Quervain è una malattia non comune. Le donne sono più frequentemente colpite e la massima incidenza è nella quarta-quinta decade di vita.

È causata da una infezione virale della tiroide e spesso segue un'affezione delle vie aeree superiori.

I carcinomi della tiroide di derivazione epiteliale più frequenti sono il carcinoma papillare e quello follicolare, che costituiscono l'85% dei tumori tiroidei (70% il primo e 15% il secondo), mentre l'anaplastico presenta una più bassa incidenza (5%). È stato già osservato come il carcinoma follicolare abbia la sua più alta inci-

denza in zone iodio carenti, al contrario del papillare, che risulta più frequente nelle zone a normale apporto iodico¹.

In relazione al nostro studio possiamo evidenziare i seguenti punti:

- 1) su un totale di 4.586 pazienti osservati è stata riscontrata una tireopatia in 1.123 con una prevalenza del 24,48%. La percentuale si allontana di molto da quella riscontrabile in regioni con normale apporto iodico (Valle d'Aosta 4%, Lombardia 5%), è comunque in uguale misura distante dalle percentuali presenti in zone con carenza iodica (Emilia Romagna 44%, Campania 60%, Basilicata 38,5%, Sicilia 40%). Occorre evidenziare come in queste regioni lo studio sia stato effettuato mediante il dosaggio della ioduria, studio morfologico ecografico e valutazione del TSH; nel nostro caso è possibile ipotizzare che una parte dei gozzi non siano stati rilevati per la mancanza di alterazioni secretorie e per le loro modeste dimensioni, che li rendevano non apprezzabili all'esame obiettivo;
- 2) in riferimento alla patologia nodulare normofunzionante, nei nostri dati esiste una netta predominanza del sesso femminile rispetto al sesso maschile. Questi dati sembrano collocare l'area in una zona di iodio-sufficienza. Infatti, la netta discrepanza tra i sessi non viene rilevata nelle regioni iodio-carenti^{17 20 21}. L'età media dei pazienti affetti da patologia nodulare normofunzionante era di 62,5 anni con un range compreso tra i 50 e i 75 anni, compatibile con quello riportato in letteratura;
- 3) l'incidenza del m. di Basedow rispetto alla popolazione totale (4.586 soggetti) è del 1,17%. Sono stati, infatti, identificati 54 pazienti, di cui 12 maschi e 42 femmine, con età media di 48,9 anni. I dati sono sovrapponibili a quelli riportati in letteratura sia per quanto riguarda l'incidenza sia per quanto riguarda la prevalenza del sesso femminile e l'età di insorgenza;
- 4) l'incidenza della tiroidite cronica autoimmune, sempre rispetto alla popolazione totale, è stata del 3,9% pari a 181 pazienti. In accordo con i dati precedentemente riportati, esiste una prevalenza legata al sesso;
- 5) sono stati riscontrati 14 casi di neoplasia tiroidea (4 carcinomi follicolari, 5 papillari, 5 misti), pari allo 0,3% della popolazione totale. L'elevata frequenza di riscontro del carcinoma follicolare, che ha la sua maggiore incidenza nelle aree a carenza iodica, fa ipotizzare la presenza di zone, tra quelle di pertinenza dell'ospedale di Genova Voltri, a ridotto apporto dell'alogeno.

In conclusione vista l'elevata frequenza di patologia della tiroide e di neoplasie (in particolare di neoplasie follicolari) è possibile ipotizzare, nonostante la discrepanza relativa al maggior interessamento del sesso femminile, un insufficiente apporto iodico nel bacino d'utenza dell'Ospedale di Genova Voltri, che potrebbe essere accertato e quantificato mediante il dosaggio della ioduria e prevenuto mediante una corretta informazione circa l'uso del sale iodato.

Bibliografia

- ¹ Dunn JT. *Guarding our Nation's thyroid health*. J Clin Endocrinol Metab 2002;486-8.
- ² Miki H, Oshimo K, Inoue H, Kawano M, Tanaka K, Komaki K, et al. *Incidence of ultrasonographically-detected thyroid nodules in healthy adults*. J Exp Med 1993;40:43-6.
- ³ Hintze G, Windeler J, Baumert J, Stein H, Kobberling J. *Thyroid volume and goitre, prevalence in the elderly as determined by ultrasound and their relationships to laboratory indices*. Acta Endocrinol 1991;124:12-8.
- ⁴ Tonimori E, Pedrinola F, Cavaliere H, Knobel M, Medeiros-Neto G. *Prevalence of inciden-*

- tal thyroid disease in a relatively low iodine intake area.* Thyroid 1995;5:273-6.
- ⁵ Grun R, Grziwotz R, Sodomann CP, Kaffarnik H. *Incidence and importance of thyroid gland changes in clinical patients.* Med Klin 1992;87:113-7.
 - ⁶ Delange F. *Deficiency of iodine.* In: *The thyroid. A fundamental and clinical text.* Philadelphia: Lippincott 2000:295-316.
 - ⁷ De Long GR, Leslie PW, Wang SH, Jiang XM, Zhang ML, Rakeman M, et al. *Effect on infant mortality of iodination of irrigation water in a severely iodine deficient area of China.* Lancet 1997;350:771-3.
 - ⁸ Delange F, de Benoist B, Pretell E, Dunn JT. *Iodine deficiency in the world, where do we stand at the turn of the century?* Thyroid 2001;11:437-47.
 - ⁹ Grubeek-Loebenstein B. *Transforming growth factor beta regulates thyroid growth: role in the patogenesis of nontoxic goiter.* J Clin Invest 1989;83:764-70.
 - ¹⁰ Pinchera A, Rago T, Vitti P. *Fisiopatologia della carenza iodica.* Ann Ist Super Sanità 1998;2:301-5.
 - ¹¹ Stanbury JB, Ermans AM, Bourdoux P, Todd C, Oken E, Tonglet R, et al. *Iodine induced hyperthyroidism: occurrence and epidemiology.* Thyroid 1998;8:83-100.
 - ¹² Braverman LE. *Iodine and the thyroid: 33 years of study.* Thyroid 1994;4:351-6.
 - ¹³ Laurberg P, Pederson KM, Hreidarsson A, Sigfusson N, Versen EI, Knudsen PR. *Iodine intake and the pattern of thyroid disorders: a comparative epidemiological study of thyroid abnormalities in the elderly in Iceland and in Jutland, Denmark.* J Clin Endocrinol Metab 1998;83:765-9.
 - ¹⁴ Harach HR. *Thyroid carcinoma and thyroiditis in an endemic goitre region before and after iodine prophylaxis.* Acta Endocrinol 1985;108:55-60.
 - ¹⁵ Robbins J. *Thyroid cancer following exposure to radioactive iodine.* Rev Endocr Metab Disord 2000;1:197-203.
 - ¹⁶ Miniero R, D'Archivio M, Olivieri A, De Angelis S, Sorcini M. *Effetti della deficienza combinata di selenio e iodio sulla funzionalità tiroidea.* Ann Ist Super Sanità 1998;34:349-55.
 - ¹⁷ Silverberg SG, Vidone RA. *Carcinoma of the thyroid in surgical and post mortem material.* Ann Surg 1966;6:164-291.
 - ¹⁸ Aghini-Lombardi F, Antonangeli L, Martino E, Vitti P, Maccherini D, Leoli F, et al. *The Spectrum of thyroid disorders in an iodine-deficient community: the pescopagano survey.* J Clin Endocrinol Metab 1999;84:561-6.
 - ¹⁹ Williams. *Textbook of endocrinology 1992.* Capitolo 21: The thyroid gland. Ingbar S.H.
 - ²⁰ Delange F. *The disorders induced by iodine deficiency.* Thyroid 1994;4:107-28.
 - ²¹ Gaitan E, Dunn JT. *Epidemiology of iodine deficiency.* Trends Endocrinol Metab 1992;3:170-5.

Aggiornamenti

L'impiego delle eparine a basso peso molecolare in Medicina Generale

Umberto Alecci

Medico Medicina Generale,
Società Italiana di Medicina
Generale, Messina

Obiettivi

Fornire al medico generalista un quadro dettagliato su l'impiego delle eparine a basso peso molecolare (EBPM), dissipare dubbi e pregiudizi, sfatare i luoghi comuni, rivedere le indicazioni sull'uso medico delle EBPM, con particolare attenzione alla prevenzione del rischio cardiovascolare, nelle vasculopatie, in geriatria, nel diabete, aumentare l'uso delle EBPM nella prevenzione delle trombosi venose profonde anche non chirurgiche.

Corrispondenza

Umberto Alecci
Medico Medicina Generale
Viale Bocchetta 149
98100 Messina
E-mail: umalecci@tin.it

Parole chiave: Eparina • Eparina a basso peso molecolare • AT III • Trombosi venosa profonda • Profilassi TVP

Key words: Heparin • Low molecular weight heparin • ATIII • Deep vein Thrombosis • Prevention of DVT

Riassunto: La scoperta dell'eparina prima e delle eparine a basso peso molecolare poi rappresentano un radicale cambiamento nella terapia della trombosi venosa profonda.

La progressiva modifica delle procedure di dimissione ospedaliera e la possibilità di attuare in alcuni casi la gestione domiciliare della malattia, hanno portato il Medico Generalista a confrontarsi sempre più con la gestione di queste molecole. Fondamentale appare il ruolo del medico generalista nel promuovere l'impiego delle LHWM non solo nella prevenzione della TVP ma anche nel trattamento di patologie d'interesse medico gravate da possibili complicanze trombotiche quali le vasculopatie, lo scompenso cardiaco, l'insufficienza respiratoria, le malattie infiammatorie dell'intestino, le neoplasie, il diabete, la prevenzione delle malattie cardiovascolari.

Summary: The discovery of heparin and of low molecular weight heparin represents a radical change in the therapy of deep vein thrombosis.

The progressive modification of the practices of hospital resignation and the possibility of home health care, have taken the General Practitioner to face the management of LHWM.

The rule of the General Practitioner seems necessary in promoting the use of LHWM not only in the prevention of DVT but also in the treatment of medical diseases worsened by thrombosis complications like cardiac decompensation, chronic respiratory insufficiency, inflammatory illness of the intestine, tumours.

Introduzione

Ad oltre 70 anni dalla sua individuazione, l'eparina rimane un farmaco di grande attualità che continua a suscitare l'interesse di quanti, biochimici, fisiologi, farmacologi, clinici, sono impegnati a delinearne sempre meglio il ruolo biologico e la potenzialità terapeutica¹.

Considerato un anticoagulante fosfolipidico, da Jay McLean (1916) ancora studente e poi da William Howell (1922) come un polisaccaride abbondantemente presente nel fegato da cui "eparina" fu introdotto in clinica sul finire degli anni '30².

Le procedure di standardizzazione e, dagli anni '60, la scoperta di una preparazione d'eparina calcica da somministrare per via sottocutanea, anziché obbligatoriamente

per via endovenosa, l'uso delle basse dosi, in quantità tali da non alterare gli indici coagulativi, hanno permesso un ulteriore incremento delle indicazioni.

Infatti, quello che sembrava essere un limite ovvero una concentrazione plasmatica sì costante ma insufficiente ad assicurare un'azione anticoagulante energica, grazie all'intuizione di Kakkar sull'impiego dell'eparina calcica nella prevenzione dell'embolia post operatoria, è diventata un punto di forza³.

Quest'ultimo approccio terapeutico si è andato sempre più imponendo come valido presidio per la profilassi della trombosi venosa profonda nella maggior parte dei pazienti a rischio.

L'eparina quindi è stata utilizzata in un primo momento come anticoagulante e in seguito come farmaco profilattico del distretto venoso, ed in epoche a noi più vicine ha trovato impiego anche nel distretto arterioso ad esempio nella prevenzione del reinfarto miocardio.

Nonostante la mole di lavori e di evidenze cliniche, permane da parte di alcuni medici, soprattutto chirurghi una certa riluttanza alla sua utilizzazione paventandone un potenziale rischio emorragico connesso al trattamento perioperatorio.

Negli ultimi tempi l'interesse per questo farmaco si è ulteriormente accresciuto con l'introduzione delle EBPM.

Esse rappresentano il risultato, di una gran mole di ricerca, che ha permesso di chiarire molti aspetti sulle proprietà fisiche, chimiche, biologiche e farmacologiche dell'eparina.

È apparso, in maniera sempre più chiara come l'eparina standard, più che una sostanza omogenea, debba essere considerata un miscuglio spesso eterogeneo di composti che possono differire tra loro in maniera considerevole sia nella struttura sia nelle proprietà biologiche ed azioni farmacologiche.

La nascita delle EBPM (*low molecular weight heparin*, LMWH) sul piano della ricerca è il risultato del progresso delle conoscenze sulla struttura molecolare dell'eparina e del meccanismo dell'azione anticoagulante dovuta all'accelerazione dell'azione inattivante dell'AT-III e, in misura minore, del cofattore eparinico su alcuni fattori attivati della coagulazione (trombina fattore X fattore IX).

La separazione con metodi fisici (elettroforesi, cromatografia ecc.) delle varie frazioni epariniche ha permesso di ottenere una più alta reattività nei confronti dell'AT-III propria delle frazioni a basso peso molecolare.

Sono nate così le EBPM caratterizzate da un'omogeneità non assoluta delle frazioni e da un peso molecolare oscillante tra i 4.000 e i 7.000 Dalton.

Caratteristica delle EBPM di avere un'attività anti-Xa maggiore rispetto all'attività anti-trombinica (rapporto 4:1 rispetto a 1:1 delle UH)⁴.

Appare chiaro che le EBPM hanno caratteristiche diverse rispetto all'eparina standard, in particolare una più prevedibile attività anti coagulante, una minore azione sull'antitrombina III (con minore effetto scoagulante ma anche con minore incidenza di effetti collaterali) e, particolare pratico non trascurabile, un'azione strettamente dose-dipendente.

Tale azione rende possibile una terapia a dosi fisse in base al peso del paziente senza necessità di monitoraggio della loro attività in laboratorio.

Eparine a basso peso molecolare

Tabella 1. EBPM disponibili in Italia (esclusa fascia h).

Molecola e confezioni	Dosaggio per profilassi TVP	Dosaggio per terapia TVP
Dalteparina sodica		
2500 u. 6 fiale da 0,2 ml	Rischio moderato 2500 u. die	100 u./kg bis in die
5000 u. 6 fiale da 0,2 ml	Rischio elevato 5000 u. die	Non superare le 18000 u./die
Enoxaparina sodica		
2000 u. 6 fiale da 0,2 ml	Rischio moderato 2000 u./die	100 u./kg bis in die
4000 u. 6 fiale da 0,4 ml	Rischio elevato 4000 u./die	
6000 u. 6 fiale da 0,6 ml		
8000 u. 6 fiale da 0,8 ml		
10000 u. 6 fiale da 1,0 ml		
Nadroparina calcica		
2850 u. 6 fiale da 0,3 ml	Rischio moderato 2850 u./die	95 u./kg bis in die
3800 u. 6 fiale da 0,4 ml	Rischio elevato/5700 u./die	
5700 u. 10 fiale da 0,6 ml		
7600 u. 10 fiale da 0,8 ml		
9500 u. 10 fiale da 0,1 ml		
Parnaparina sodica		
3200 u. 6 fiale da 0,3 ml	Rischio moderato 3200 u./die	91,4 u/kg bis in die
4250 u. 6 fiale da 0,4 ml	Rischio elevato 4250 u./die	
6400 u. 6 fiale da 0,6 ml		
Reviparina sodica		
1750 u. 5 fiale	Rischio moderato 1750 u./die	90 u/kg bis in die
1750 u. 10 fiale	Rischio elevato 4200 u./die	
4200 u. 5 fiale		
4200 u. 10 fiale		

Eparine a basso peso molecolare in Medicina Generale

La cultura dell'uso dell'eparina sta progressivamente cambiando e sposta le scelte del medico sempre di più verso le eparine a basso peso molecolare rispetto all'eparina calcica.

In effetti la medicina generale paga il peso di un'atavica diffidenza nell'uso dell'eparina, giustificata solo dalla difficoltà di adattarsi ad adeguamenti posologici e monitoraggi giornalieri ed ai rischi di una possibile emorragia.

Le nuove eparine hanno di fatto smentito questi timori e la totale modifica della gestione dei pazienti post-chirurgici con conseguenti ricoveri brevi e dimissioni precoci hanno costretto il medico generalista a confrontarsi con sempre più pazienti in profilassi anti trombotica.

Gli effetti indesiderati sono relativamente modesti e il monitoraggio di laboratorio non va considerato strettamente necessario ma va raccomandato in presenza d'insufficienza renale⁵.

La somministrazione giornaliera in dose unica, l'assoluta maneggevolezza e il ricorso al dosaggio pro/kg riservato solo ai casi ad alto rischio di TVP o di malattia in atto,

Tabella II. Effetti indesiderati di tipo non emorragico (da *Guida per il trattamento della TVP in M.G. 7*).

NECROSI CUTANEA, nel punto d'iniezione con porpora o placche eritematose dolenti.
REAZIONI CUTANEE
EOSINOFILIA reversibile a sospensione del trattamento
AUMENTO TRANSITORIO DELLE TRANSAMINASI
PRIAPISMO
TROMPOCITOPENIA
IPERKALIEMIA

Tabella III. Condizioni minime per la terapia extraospedaliera o dimissione precoce (da *Guida per il trattamento della TVP in M.G. 7*).

PAZIENTE IN CONDIZIONI STABILI CON INDICI VITALI NORMALI
BASSO RISCHIO EMORRAGICO
ASSENZA D'INSUFFICIENZA RENALE GRAVE
POSSIBILITÀ DI SOMMINISTRARE EBPM O ANTICOAGULANTI ORALI
SORVEGLIANZA CLINICA ADEGUATA
ASSENZA DI PRECEDENTI TVP ULCERA GRAVIDANZA DEFICIT COAGULATIVI

il limitato ricorso al laboratorio per il monitoraggio, rappresentano i punti di forza dell'impiego in medicina generale.

L'introduzione delle EBPM rende spesso possibile la non ospedalizzazione dei pazienti con contenimento dei costi sanitari mantenendo i livelli d'efficacia clinica di tutto rispetto⁶.

Nella terapia domiciliare delle Trombosi venose profonde, ovviamente, il discorso appare più delicato. Bisogna considerare come fattori limitanti: i controlli della coagulazione, la reperibilità e la stretta integrazione con l'ospedale, ed è ragionevole pensare che nella pratica medica corrente sia possibile proporre la terapia domiciliare a circa la metà dei pazienti, tenendo in particolare considerazione la concomitante presenza di affezioni a rischio emorragico.

La presenza o assenza di queste condizioni richiede una viva collaborazione tra MMG e struttura ospedaliera e la selezione dei pazienti va in ogni caso concordato tra ospedale e territorio, anche perché spesso questi pazienti richiedono a casa un impiego di risorse considerevole.

Infatti, il trattamento domiciliare delle TVP non emancipa un paziente dalla necessità di controlli clinici giornalieri e laboratoristici almeno bisettimanali.

Questo comporta che spesso il contenimento dei costi ospedalieri viene, di fatto, vanificato dalle maggiori risorse utilizzate dalla famiglia.

La terapia domiciliare della TVP non è una procedura sbrigativa di trattamento ed anzi richiede un maggiore sforzo organizzativo e deve essere modulata secondo la tipologia dei pazienti e la disponibilità della medicina generale in modo che, attraverso strumenti quali la medicina di gruppo, forniscano un riferimento costante durante la giornata⁷.

Profilassi soggetti a rischio

La profilassi della TVP è un campo dove l'impegno della medicina generale va potenziato ed ampliato.

Proprio l'azione educativa, di ricerca dei soggetti a rischio e soprattutto di monitoraggio dei pazienti post-chirurgici dovrebbe impiegare risorse maggiori.

In questo campo l'impiego delle eparine a basso peso molecolare ha rappresentato il nuovo riferimento terapeutico.

Nella scelta poco influisce il differente peso molecolare tra le EBPM o la salificazione calcica o sodica.

La profilassi nei pazienti di chirurgia generale dovrebbe cessare con la ripresa della deambulazione e quindi non riguardare la medicina territoriale, ma una possibile eccezione può essere rappresentata dalla chirurgia oncologica.

Nella chirurgia ortopedica la profilassi per gli interventi di protesi del ginocchio e dell'anca dovrebbe essere di almeno 7-10 giorni; prolungare il trattamento nelle settimane successive all'intervento rappresenta una ragionevole precauzione nei soggetti a rischio.

Dove invece deve amplificarsi l'attenzione è la chirurgia ortopedica minore.

Un esempio per tutti è la chirurgia artroscopica; dati recenti evidenziano un'incidenza di trombosi venose del 18%, valore più consistente rispetto ai dati storici che indicavano un'incidenza del 0,12%, considerando che la casistica comprendente soggetti giovani e senza fattori di rischio⁸.

Diventa importante identificare i fattori di rischio specifici al fine di evitare episodi di ipertrattamento considerando che oggi la chirurgia artroscopica permette non solo le meniscectomie ma anche la ricostruzione dei legamenti crociati, del piatto tibiale.

Tabella IV. Artroscopia fattori di rischio.

Età
Sesso > f
Precedente TVP
Famigliarità per TVP non significativo
Tipo di intervento
Durata intervento > 60 min.
Tipo di anestesia
Tempo di immobilizzazione
Fascia emostatica > 60 min. Significativo

Ruolo dell'EBPM nel paziente internistico

La dimostrazione che, dei pazienti deceduti in ospedale per embolia polmonare, solo il 25% era stato sottoposto ad interventi chirurgici recenti, mentre il 75% erano pazienti allettati per malattie a carattere medico, rileva l'importanza di un trattamento con EBPM in pazienti medici con rischio tromboembolico⁹.

Questi dati sono aumentati del 15% per pazienti affetti da disturbi acuti quali grave malattia cardio-polmonare infettiva o reumatica, del 30% nei pazienti sottoposti a ventilazione meccanica per grave COPD e del 40% per pazienti affetti da emiplegia per accidente ischemico cerebrovascolare.

Uno studio recente di Samama et al. evidenzia che l'incidenza delle tromboembolie venose in pazienti medici considerati ad alto rischio e non sottoposti a profilassi è stata di circa il 16%, più bassa di quanto si registra nei pazienti chirurgici, ma in ogni caso molto indicativa¹⁰.

Fondamentale appare la valutazione non solo del grado di rischio di malattia ma anche della categoria di rischio ove vanno collocati i pazienti¹¹.

Alcuni elementi concomitanti quali l'età > 60, l'obesità con BMI > 27 ed il diabete, rappresentano degli acceleratori di rischio che non vanno assolutamente tralasciati alla luce anche dell'imponente documentazione scientifica sugli effetti cardiovascolari del diabete¹².

Gli studi condotti su pazienti medici sono di per sé più complicati ed è, quindi, più difficile arrivare a dati concreti, perché i pazienti ritenuti idonei ad essere studiati, sono, per la natura delle loro affezioni, quelli più probabilmente soggetti ad eventi avversi.

In ogni caso, l'attuale letteratura testimonia, con certezza, l'importanza del trattamento con EBPM nei pazienti medici indipendentemente da un eventuale trattamento chirurgico.

Questi pazienti presentano un alto rischio di sviluppare una TVP, più frequentemente nell'arto emiplegico e sono ad alto rischio di mortalità.

Per altro è stato dimostrato che il tromboembolismo è la più frequente causa di stroke ischemico.

In conformità a queste osservazioni, è stata proposta e largamente usata, la terapia antiaggregante e sebbene si sia ottenuta una riduzione dello stroke, i risultati sono spesso contraddittori.

La profilassi con EBPM in mono somministrazione e per periodi medi lunghi è efficace nel ridurre il rischio sia di recidive sia di TVP.

Più recentemente, la maggior parte dei pazienti con precedente stroke ischemico, ha l'indicazione alla terapia con ASA che si è dimostrata in grado di ridurre di circa un terzo il rischio di TVP.

Nella lesione midollare acuta associata a paraplegia e soprattutto nella fase di riabilitazione con mobilitazione attiva e passiva del paziente, molto utile è l'uso delle EBPM associate all'elasto compressione.

L'incidenza della malattia trombo-embolica in questi pazienti variano, dall'8% al 25%, soprattutto nelle forme particolarmente gravi da richiedere l'impiego di protesi respiratorie a pressione positiva intermittente.

Sono quindi compresi anche i pazienti non ospedalizzati che praticano a domicilio l'ossigenoterapia a lungo termine con ventilatori.

L'impiego d'EBPM riduce l'incidenza di TVP del 45% senza un aumento significativo degli effetti collaterali¹³.

Attualmente la terapia antitrombotica standard dell'angina instabile è effettuata con aspirina per via orale associata ad eparina non frazionata.

Numerosi studi di metanalisi hanno dimostrato che l'EBPM sono parimenti efficaci con indubbi vantaggi per la maneggevolezza e per la tolleranza.

Dalteparina e Nadroparina sono risultate più efficaci rispetto ad aspirina e placebo mentre controverso è ancora il confronto con eparina standard.

Ictus

Mielolesione

C.O.P.D. scompensata acuta

Angina instabile e infarto non Q

Particolare attenzione, in questi pazienti, va riservata alla durata del trattamento, per la presenza di episodi ischemici tipo rebound dopo sospensione sia con eparina standard sia con EBPM.

Per tali motivi il trattamento va prolungato per almeno due settimane.

Arteriopatie periferiche

Le proprietà farmacologiche dell'EBPM fanno supporre un interessante impiego nella profilassi e nella terapia della trombosi arteriosa.

I maggiori vantaggi vengono dalla scarsa interazione con le piastrine, dalla minore trombocitopenia e dalla azione inibitoria sulla proliferazione delle cellule muscolari lisce.

Alcune EBPM quali la Parneparina hanno dimostrato una maggiore azione anti-trombotica nel plasma ricco di piastrine, evento molto comune nelle arteriopatie periferiche e nelle trombosi arteriose¹⁴.

Il trattamento va protratto nel lungo medio termine in monosomministrazione.

Geriatría

Nella profilassi dei pazienti medici geriatrici va certamente valutato non solo la malattia di base ma anche il grado di limitazione della motilità.

I fattori di rischio collegati all'età e alle malattie concomitanti (insufficienza cardiaca, sovrappeso/obesità, arteriopatía, precedente ictus) rappresentano più che sufficienti indicazioni al trattamento.

In questi anche immobilizzazioni temporanee, inferiori la settimana richiedono un trattamento con EBPM che si dimostra estremamente efficace e scevro da particolari effetti collaterali.

Tabella V. Rischio tromboembolico in pazienti medici (da *Thromboembolic Risk Factors - Consensus Group*¹⁵).

Grado di rischio

Alto	Malattia medica maggiore con trombofilia o storia di T.V.P., Plegia arti inferiori
Moderato	Malattie mediche maggiori, patologia cardiaca e/o polmonare, neoplasie, malattia infiammatoria intestinale, malattie associate a trombofilia e/o tromboembolia.
Basso	Malattie mediche minori

Tabella VI. Criteri di rischio (da *Thromboembolic Risk Factors - Consensus Group*¹⁵).

Fattori permanenti	Rischio intermedio	Rischio alto
	Fattori temporanei	Fattori fondamentali
Età > 60	Pazienti costretti a letto	Deficit motorio arti inferiori
Mobilità compromessa	Scopenso cardiaco	Compressione estrinseca sintomatica
Insufficienza respiratoria	Scopenso circolatorio	
Insufficienza cardiaca	Disidratazione	
Obesità > BMI 27	Sindromi infiammatorie acute	
Gravidanza	Trombocitopenia	

La scoperta delle eparine a basso peso molecolare ha rappresentato una svolta storica nella cura delle malattie tromboemboliche e della prevenzione della trombosi venosa profonda.

L'articolo vuole fornire al Medico di Medicina Generale una panoramica delle caratteristiche delle EBPM, del loro impiego e delle loro indicazioni, mettendo a fuoco soprattutto i campi di maggiore interesse della Medicina Generale come l'attenta valutazione del postchirurgico ma anche di tutti quegli aspetti prettamente medici che maggiormente afferiscono all'ambulatorio del Medico Generalista.

Conclusioni

Bibliografia

- ¹ Capodicasa E, De Bellis F. *Eparine a basso peso molecolare*. ARS Medica edizioni CELI 1989.
- ² Mc Lean J. *The Discovery of heparin*. Circulation 1959;19:77-8.
- ³ Kakkar VV, Corrigan T, Spindler J, Fossard DP, Flute PT, Crellin RQ, et al. *Efficacy of low doses of heparin in prevention of deep-vein thrombosis after major surgery. A double-blind, randomised trial*. Lancet 1972;2:101-6.
- ⁴ Weinz JI. *Low-molecular-weight-heparin*. N Engl J Med 1997;337:688-98.
- ⁵ Cadroy Y. *Delayed elimination of enoxaparina in patients with chronic renal insufficiency*. Tromp Res 1991;63:385-90.
- ⁶ Boccalon H, Elias A, Chale JJ, Cadene A, Gabriel S. *Clinical outcome and cost of hospital vs home treatment of proximal deep vein thrombosis with a low-molecular-weight heparin: the Vascular Midi-Pyrenees study*. Arch Intern Med 2000;160:1769-73.
- ⁷ Gensini GF, Filippi A. *Guida al trattamento della trombosi venosa profonda in medicina generale*. AMP 2000;28-35.
- ⁸ Demers C, Marcoux S, Ginsberg JS, Laroche F, Cloutier R, Poulin J. *Incidence of venographically proved deep vein thrombosis after knee arthroscopy*. Arch Intern Med 1998;158:47-50.
- ⁹ Sandler DA, Martin JF. *Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis?* J R Soc Med 1989;82:203-5.
- ¹⁰ Samama MM. *An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study*. Arch Intern Med 2000;160:3415-20.
- ¹¹ Nicolaides AN, Breddin HK, Fareed J, Goldhaber S, Haas S, Hull R, et al. *Prevention of venous thromboembolism: International Consensus Statement Guidelines compiled in accordance with the scientific evidence*. Int Angiol 2001;20:1-37.
- ¹² Notarbartolo A, Salanitri G, Davì G, Averna M, Barbagallo C, Catalano I. *Low molecular weight heparin in the short and long-term treatment of deep vein thrombosis in diabetic subjects*. Med Prax 1988;9:4-12.
- ¹³ Fraisse F, Holzapfel L, Couland JM, Simonneau G, Bedock B, Feissel M, et al. *Nadroparin in the prevention of deep vein thrombosis in acute decompensated COPD. The Association of Non-University Affiliated Intensive Care Specialist Physicians of France*. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:1109-14.
- ¹⁴ Mannarino E, Pasqualini L, Innocente S, Orlandi U, Scricciolo V, Lombardini R, et al. *Efficacy of low molecular weight heparin in the management of intermittent claudication*. Angiology 1991;42:1-7.
- ¹⁵ *Risk of and prophylaxis for venous thromboembolism in hospital patients. Thromboembolic Risk Factors (THRIFT) Consensus Group*. BMJ 1992;305:567-74

Aggiornamenti

Applicabilità pratica degli interventi sullo stile di vita nella prevenzione e nella terapia del diabete di tipo 2

Domenico Cucinotta

Unità Operativa di Malattie
Metaboliche

Azienda Ospedaliera Universitaria
Policlinico "G. Martino",
Messina

Non v'è dubbio che un intervento sostanziale sullo stile di vita, mirante a ridurre l'apporto calorico e ad aumentare l'attività fisica, rappresenti una strategia vincente ai fini del compenso metabolico e della prevenzione delle complicanze in molti soggetti con diabete di tipo 2. Questa convinzione, ben nota da tempo, è stata recentemente rafforzata e allargata a nuovi orizzonti dai risultati di alcuni grandi trial di prevenzione della malattia, che hanno documentato come un intervento sullo stile di vita sia in grado di ridurre di oltre il 50% l'incidenza di nuovi casi di diabete (e forse anche di eventi cardiovascolari) nei soggetti a rischio, cioè in quello stato preclinico meglio noto come ridotta tolleranza glucidica. In particolare il *Diabetes Prevention Study* finlandese ¹ ha dimostrato che un intervento intensivo sia sull'alimentazione che sull'attività fisica, con l'obiettivo di raggiungere una perdita di peso del 5%, riduceva in poco più di 3 anni del 58 % il passaggio da ridotta tolleranza a diabete manifesto; un risultato identico, con modalità operative simili, era raggiunto nello studio americano *Diabetes Prevention Program* ².

Questo tipo di intervento, di grande efficacia nei soggetti con malattia in fase preclinica, è certamente applicabile anche agli stadi iniziali del diabete di tipo 2 ed i risultati sono, nella grande maggioranza dei casi, altrettanto efficaci: è infatti esperienza comune, peraltro documentata da numerosi studi, che una perdita di peso anche modesta può da sola consentire in molti soggetti con diabete di tipo 2 di nuova diagnosi il ripristino di una tolleranza glucidica normale o pressochè normale. È infine altrettanto noto che anche in corso di terapia ipoglicemizzante farmacologica il rispetto di un adeguato stile di vita rimane un requisito indispensabile per il successo terapeutico ³.

Queste evidenze cliniche, ormai consolidate e non discutibili, non esimono però da alcune considerazioni pratiche. La prima riguarda i costi; pur non essendo stati ancora pubblicati i dati delle analisi economiche dei 2 trial di prevenzione sopracitati, è facile intuire che essi hanno comportato un impegno economico notevole. Per esempio, lo studio americano prevedeva un curriculum di 16 lezioni educative individuali nell'arco delle prime 24 settimane, seguito da rinforzi mensili individuali o di gruppo e da periodici contatti telefonici; inoltre i soggetti avevano a disposizione 2 sessioni settimanali di attività fisica con un istruttore. Dal momento che teoricamente questi interventi sono a tempo indeterminato, è evidente che essi incidono in maniera cospicua sui costi sia individuali che a carico del sistema sanitario (ove mai essi fossero rimborsabili, cosa che non avviene praticamente da nessuna parte al mondo). Ma anche la educazione terapeutica che dovrebbe essere fornita a ogni soggetto con diabete manifesto, nel cui ambito rientrano gli interventi sullo stile di vita, stenta a trovare adeguati meccanismi di remunerazione e ancor oggi in molte regioni italiane non fa parte delle prestazioni a carico del sistema sanitario pubblico.

L'altra considerazione pratica riguarda le difficoltà nell'applicazione di questi inter-

Corrispondenza

Domenico Cucinotta
Dipartimento di Medicina
Interna e Terapia Medica,
Policlinico Universitario,
98100 Messina

venti ai soggetti cui essi sono destinati. Sinteticamente, si possono individuare 3 livelli di difficoltà. Vi sono anzitutto situazioni particolari (soggetti anziani, soggetti con limitata autonomia fisica, soggetti con inveterate abitudini o con particolari necessità di lavoro, ecc), che obiettivamente impediscono o limitano notevolmente una reale modificazione dello stile di vita. Bisogna poi riconoscere, anche se non ciò costituisce certamente una giustificazione, che per il paziente (e talora anche per il medico!) è molto più comodo ricorrere alla (o prescrivere la) pillola anziché sottoporsi a (o consigliare) impegnative modifiche delle abitudini di vita, specie alimentari. Infine, va detto con chiarezza che le strutture assistenziali di ogni livello, soffocate da incombenze di ogni genere e in condizioni di ristrettezza progressiva di persone e di mezzi, dedicano spesso poco spazio agli interventi di “counseling” (cioè all’educazione terapeutica), che sono molto impegnativi, poco remunerativi e avari di successo.

Questo è valido sia nell’ambito della prevenzione che in quello della gestione del soggetto con diabete di tipo 2, che in una visione moderna e realistica devono entrambi prevedere il coinvolgimento sia del medico di medicina generale che dello specialista diabetologo. Nella prevenzione primaria il ruolo del medico di medicina generale è cruciale, in quanto soprattutto a lui è affidato il compito di individuare i soggetti a rischio, da inviare alla struttura specialistica per lo screening e per l’eventuale successivo intervento congiunto. Esiste oggi in letteratura un dibattito su quali siano i criteri per individuare questi soggetti; vi sono in tal senso numerose proposte, sostanzialmente basate sulla presenza di fattori di rischio ben noti e facilmente ottenibili quali l’età, la familiarità per diabete, un peso eccessivo, ecc.⁴. Il problema però, sul piano pratico, risiede nel fatto che difficilmente il soggetto a rischio si presenta spontaneamente alla osservazione del medico di medicina generale o, cosa ancor più rara, a quella dello specialista; per tale motivo oggi lo screening nella maggior parte dei casi è opportunistico, cioè riservato a coloro i quali arrivano alla osservazione del medico casualmente e per i motivi più vari. Se però si vuole realmente realizzare un intervento di prevenzione su larga scala, lo screening opportunistico non è sufficiente e sarebbe invece auspicabile l’attivazione, da parte del medico di medicina generale, di un sistema di “recall”, cioè di individuazione e convocazione di tutti i suoi assistiti che rispondono a determinati requisiti di rischio. La tappa successiva è l’invio alla struttura specialistica per l’esecuzione di quello che rimane l’esame fondamentale per un sicuro inquadramento diagnostico e cioè il test di tolleranza orale con 75 g di glucosio (OGTT). Ciò consente non solo di individuare le persone a rischio particolarmente elevato di divenire diabetiche, cioè quelle con ridotta tolleranza glucidica (IGT), ma anche di fare diagnosi precoce di diabete di tipo 2, che può essere già presente in forma asintomatica in queste persone.

Nei soggetti a rischio elevato e in quelli con diabete di tipo 2 neodiagnostico o già presente da tempo l’intervento consiste nella modificazione dello stile di vita, con l’obiettivo di indurre e mantenere un calo ponderale non particolarmente eccessivo e cioè nell’ordine del 5-7% del peso di partenza. È ampiamente dimostrato infatti che questa modesta perdita di peso è efficace sia nella prevenzione che nella gestione della malattia. Come già detto, questo intervento apparentemente semplice comporta tutta una serie di difficoltà pratiche, sia nella programmazione che nella realizzazione e nella gestione: va messa infatti in conto la necessità non solo di ottenere, ma anche di mantenere a tempo indeterminato il risultato. Esistono chiare evidenze che dimostrano come il beneficio ottenuto con l’educazione terapeutica nei soggetti con

diabete di tipo 2, documentato dalla riduzione dei valori di emoglobina glicata, si riduce di molto quando si sospende l'intervento⁵. Eppure l'obiettivo va perseguito con tenacia e una strategia vincente, soprattutto nell'ottica di un valido rapporto costi/benefici, potrebbe essere rappresentata da una efficace integrazione tra medico generalista e medico specialista: a quest'ultimo dovrebbe prevalentemente toccare la fase iniziale, strutturata anche per gruppi, dell'educazione terapeutica, mentre il primo può giocare il ruolo principale nel rinforzo periodico, secondo quanto già indicato nelle linee-guida più recenti⁶. Rimane il problema della remunerazione di questi interventi, soprattutto nella prevenzione primaria; nella gestione della malattia conclamata invece questo obiettivo può essere più facilmente raggiunto, poiché molte regioni hanno ormai inserito l'educazione terapeutica delle patologie croniche tra le prestazioni rimborsate.

Rimane soprattutto il problema della "compliance" del destinatario dell'intervento, non solo nel caso del soggetto a rischio ma anche nel paziente con diabete manifesto, solitamente restio a modificare in maniera radicale e permanente il proprio stile di vita. È però dimostrato che molto spesso queste difficoltà sono dovute a una scarsa informazione e a una conseguente carenza di motivazione; anche in questo caso l'intervento di "counseling" può essere decisivo⁷. Certamente un mezzo per migliorare la aderenza è quello di ridurre al minimo, se possibile, drastiche modificazioni delle abitudini del paziente; per esempio, nel caso dei soggetti in trattamento con ipoglicemizzanti orali, è possibile utilizzare farmaci che comportano un minor rischio di ipoglicemia o che non necessitano di un rispetto rigoroso degli orari dei pasti, se questo è un reale impedimento ad una buona "compliance"⁸.

In conclusione, nonostante le evidenti difficoltà connesse, l'adozione di uno stile di vita "salutare" rappresenta oggi l'intervento fondamentale nella prevenzione del diabete di tipo 2 e rimane una tappa obbligata nella gestione della malattia; in questo ultimo caso esso può essere più facilmente raggiunto utilizzando, quando necessario e se efficace, un intervento farmacologico che rispetti il più possibile le esigenze del paziente.

Bibliografia

- ¹ Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Hanne-Parikka P, et al. *Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance*. N Engl J Med 2001;344:1343-50.
- ² Diabetes Prevention Program Research Group. *Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin*. N Engl J Med 2002;346:393-403.
- ³ Franz MJ, Banale JP, Beebe CA, Brunzell JD, Chiasson JL, Garg A, et al. *Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. Technical review*. Diabetes Care 2002;25:S136-8.
- ⁴ American Diabetes Association and National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases. *The prevention or delay of type 2 diabetes. Position Statement*. Diabetes Care 2002;25:742-9.
- ⁵ Norris SL, Lau J, Smith SJ, Schmid CH, Engelgau MM. *Self-management education for adults with type 2 diabetes. A meta-analysis of the effect on glycemic control*. Diabetes Care 2002;25:1159-71.
- ⁶ AMD, SID, SIMG. *L'assistenza al paziente diabetico. Raccomandazioni cliniche e organizzative*. Torino: UTET Periodici 2001.
- ⁷ Brown Frandsen K, Smedegaard Kristensen J. *Diet and lifestyle intervention in type 2 diabetes: the patient's perspective*. Practical Diabetes Int 2002;19:77-80.
- ⁸ Landgraf R, Frank M, Bauer C, Dieken M. *Prandial glucose regulation with repaglinide: its clinical and lifestyle impact in a large cohort of patients with type 2 diabetes*. Int J Obes Rel Metab Disord 2000;24:S38-44.

I caso clinico

La mia domenica e la coppietta in ... crisi

COME LEGGERE IL CASO CLINICO

Il caso clinico è presentato in tre blocchi temporali.

Alla fine di ogni fase sono esposti alcuni quesiti, che derivano dall'analisi dei problemi più importanti, emersi con la presentazione del caso.

Il lettore può prospettare le sue personali soluzioni, prima di leggere i commenti e le risposte suggerite dalla redazione di MeDia, sulla base della letteratura disponibile.

Le decisioni operative realmente intraprese dal medico Curante, ed espone nello step successivo, possono in qualche punto anche discostarsi da quelle consigliate dalla redazione.

I casi clinici discussi in questa sezione, per scelta dei redattori, sono reali, ma opportunamente modificati ed adattati per la pubblicazione e la legge sulla privacy.

Scheda del caso clinico:

- Uomo di circa 70 anni.
- Statura 169 cm.
- Peso kg 70.
- Dati anamnestici fisiologici: vive e lavora a Milano, sposato in 2° matrimonio con donna più giovane di 20 anni, una figlia, abitudini alimentari disordinate; vita lavorativa stressante.
- Dati anamnestici patologici: diabetico da più di 20 anni, iperteso, vasculopatico e artrosico. Dimagrimento recente di cinque kg; è in terapia con Atenololo 10 mg/die - Glibenclamide + Metformina (400 + 2,5) 3/die - Pentossifillina 400 mg x 3/die - Insulina NPH 12 U/sera.
- Dati sull'obiettività: turbe del linguaggio e del comportamento; parestesie; PAO 160/90 f' 90 R; glicemia (2 misurazioni) 72 mg/dl e 68 mg/dl.

Massimo Fusello

Specialista in Scienza dell'Alimentazione
Specialista in Training Management
Area Metabolica SIMG

Obiettivi

Identificare i segni di ipoglicemia nel diabetico, in particolare secondo l'applicazione della "regola del 15".

Valutare le terapie concomitanti nei diabetici e le loro possibili interferenze con segni e sintomi della malattia diabetica.

Corrispondenza

dott. Massimo Fusello
Fondamenta Radi 25
30141 Murano (Venezia)
E-mail: maxifux@tin.it

La domenica nell'isola dove vivo (Murano) è generalmente un giorno di tranquillità e di preparazione al primo giorno della settimana dove fabbriche di vetro iniziano a "fondere il vetro" alle quattro di mattina, gli operai arrivano in isola già

1° step

Premessa: non sempre i dati sui pazienti sono esaurienti!

dalle cinque e il gran fermento produttivo (barche da trasporto) rianima la zona dal sonno domenicale alle prime luci dell'alba.

È appunto una domenica alle ore 19 che Gigi, il proprietario di un noto ristorante dell'isola ("Ai Frati": ottima cucina, un po' caro ma ve lo consiglio) mi chiama a gran voce dopo avermi visto "girare l'angolo" della Fondamenta (strada sul bordo di un canale) vicino a casa mia.

"Presto, mi dice concitato, Mario ha fatto una gran lite con la moglie e adesso vuole scappare di casa ... non riusciamo a trattenerlo".

Mario è un distintissimo signore di circa 70 anni statura 169 cm e peso kg 70 che abita a Milano ed ha acquistato una piccola mansarda a Murano dove passa dei piacevoli weekend con la moglie Lorenza che non ha ancora compiuto 50 anni. Mollo quindi in mezzo alla strada mia moglie che, giustamente, si risente e accompagnato da Gigi mi presento a casa di Mario; la porta è aperta e già dalle scale sento ripetere "stai calmo, non è successo niente ... non preoccuparti ... resta qui ... parliamone ..."; la scena è la seguente: Mario è semi disteso in una poltrona con Lorenza letteralmente distesa con il proprio peso sopra di lui per impedirgli di alzarsi. "Buongiorno dottore! Mario ... sa abbiamo litigato, ma ci capita spesso, poi ci riappacificiamo, però questa volta se l'è presa troppo, non riesco a trattenerlo, è agitato, aggressivo, ho paura che faccia un infarto ..."; mentre la moglie mi illustra ansando la situazione il signor Mario mi guarda e dice chiaramente di aver capito e di stare calmi che non sta succedendo nulla di particolare, è solo la moglie che forse ha bevuto troppo ed è agitata per il figlio. La signora Lorenza mi guarda ad occhi spalancati: "lo sente dottore? Non ho assolutamente bevuto troppo e poi non abbiamo nessun figlio: se mai lui ha una figlia dal precedente matrimonio!".

Francamente la situazione mi imbarazza e, come spesso accade, lo sfigmomanometro che troneggia sul tavolo mi aiuta e mi fa cogliere la palla al balzo: "Signor Mario, diamo un'occhiata alla pressione e intanto mi dica, soffre di qualche problema, prende medicine di qualche tipo?"

Il signor Mario mi parla tranquillamente dei suoi sintomi descrivendomi un senso di agitazione in seguito alla lite e mi dice che comunque vuole andare fuori di casa; riesco a trattenerlo per un braccio e ricomincia a parlarmi della sua situazione: "Sa abbiamo questa casetta dove stiamo benissimo, non ci manca niente, poi la domenica sera rientro a Milano dove ho un'attività commerciale", detto ciò tenta nuovamente di rialzarsi e dice a tutti i presenti che non capisce la nostra agitazione e che non voleva assolutamente "giocare" con noi, parlando tuttavia in modo non proprio chiaro e scandito come prima. I termini usati dal signor Mario cominciano a farmi pensare ad un fatto vascolare acuto e per questo chiedo alla moglie del suo stato di salute; mentre la moglie va a prendere i farmaci nel cassetto del comodino misuro pressione e frequenza di Mario: 160/90 e 92 ritmico ... non un grande aiuto; la signora Lorenza mi fa vedere i farmaci: Atenololo "ne prende una di queste la mattina", Glibenclamide + sulfanilurea "ne prende tre al giorno di queste", Pentossifillina "di queste dovrebbe prenderne tre al giorno però ne prende quasi sempre una sola; la sera gli faccio sempre un'iniezione di insulina".

L'evidenza dei problemi diabete (datante da molti anni) e ipertensione non fa altro che alimentare in me l'idea del fatto vascolare. Dico a questo punto alla moglie: "un attimo solo, vado a prendere la borsa a casa (abito a 1 minuto di strada) e torno subito".

I quesiti

Non fare diagnosi!

1. Cosa avresti fatto al posto mio?
2. Quali domande avresti posto a Mario e Lorenza?

1. L'imbarazzo di trovarsi catapultati dentro una tale situazione è grande. L'ipotesi vascolare è la più accreditata anche per la stranezza del comportamento gestuale ed espressivo del paziente.

Sicuramente va misurata la glicemia e, a maggior ragione se ciò se non fosse possibile, inviato il paziente in ospedale per la definizione dell'ipotesi diagnostica.

In caso di permanenza al domicilio e di impossibilità di misurare la glicemia, la somministrazione di zucchero, "a cielo coperto", non implica comunque un rischio per il paziente; da non trascurare il fatto di proibire al paziente di guidare per tornare a casa.

2. Non ci sono dati sulla durata della patologia diabetica e su altri valori (colesterolo totale, HDL e trigliceridi) che permettano, insieme al dato sul fumo, di farsi un'idea sul coinvolgimento dell'apparato cardiovascolare del signor Mario.

Mancano inoltre riferimenti al monitoraggio non tanto puntiforme (la glicemia a digiuno) quanto "generale" della patologia diabetica, come il valore dell'emoglobina glicata, la presenza o meno di danno renale, notizie su fundus oculi e sonografia doppler dei vasi del collo.

Inoltre, mancano nell'anamnesi dati che escludano altre patologie espansive endocraniche.

Dopo un'assenza di qualche minuto torno da Mario e Lorenza; la situazione sembra peggiorare, Mario insiste nella sua idea di uscire e dice di avere un paio di sacchetti da sistemare (?!) guardandomi poi in modo un po' attonito.

Aprò la borsa, ne estraggo i ferri del mestiere e chiedo a Mario di stendersi sul letto per una visita un po' meno ... sbrigativa della precedente.

Il signor Mario lamenta di "vederci male"; rapidamente, anche se senza grande collaborazione, controllo cuore, vasi del collo, riflessi profondi e superficiali; tutto sembra nella norma tranne una lieve iperreflessia patellare, non vi sono tremori evidenti e la lieve sudorazione è probabilmente attribuibile al caldo ed all'agitazione, la PAO è 155/90 e la frequenza 88 ritmico; la moglie mi dice che durante il giorno sono stati al Lido di Venezia a fare un gran giro in bicicletta e che forse Mario si era stancato troppo e che aveva mangiato solo della frutta.

Fortunatamente ho in borsa un reflattometro per misurare la glicemia; prelevo un po' di sangue capillare e, effettuata l'analisi, rilevo una glicemia di 72 mg/dl; la signora Lorenza sembra contenta e mi dice che Mario non è mai riuscito ad avere una glicemia così buona e che, generalmente, "si accontenta" di valori medi superiori ai 200 mg/dl nonostante i continui richiami del suo medico curante a Milano.

Mario è visibilmente confuso e agitato, muove in continuazione il braccio destro che descrive come "morto", visto il peggioramento "cedo all'ansia" e telefono al 118.

Il servizio di Urgenza mi comunica l'indisponibilità di ambulanze al momento e che sarebbero arrivati appena possibile.

2° step

Nel frattempo la moglie di Mario mi ragguaglia ulteriormente sullo stato di salute del marito: soffre di artrosi e i disturbi qui a Venezia aumentano per l'umidità; la pentossifillina è stata prescritta dopo una consulenza neurologica per vertigini intercorrenti ed è assunta da circa sei mesi; l'unico particolare notato dalla moglie è stato un dimagrimento di circa cinque kg negli ultimi tre mesi causato da una parte dal tentativo di riaggiustare dieteticamente la glicemia e dall'altro per la vita "irregolare" causata dal lavoro che lo ha portato a mangiare poco e male. Questo argomento di discussione era stato poi la reale causa della lite, dice Lorenza, scoppiata paradossalmente dopo aver brindato con un aperitivo e, per futili motivi, degenerata. Nell'attesa dell'ambulanza Mario è disteso a letto e non molto d'accordo sull'arrivo del 118; ricontrollo la glicemia per sicurezza: 68 mg/dl. Somministro comunque tre cucchiaini di zucchero a Mario; dopo qualche minuto sale Gigi per dirci che è arrivata l'ambulanza.

I quesiti

1. Formula la tua ipotesi diagnostica.
2. Che indagini avresti effettuato all'arrivo in Ospedale?

1. Vasculopatia cerebrale in diabetico e crisi ipoglicemica. La neuroglicopenia rappresenta una manifestazione clinica dell'ipoglicemia. È caratterizzata da uno stato di agitazione e di aggressività, da sintomi legati a disturbi della vista, da formicolio periorale e difficoltà di concentrazione. La normale evoluzione, in carenza di correzione, è verso il danno neurologico, le convulsioni e il coma ipoglicemico.

Il cervello, quale prevalente substrato per il metabolismo energetico utilizza il glucosio, la possibilità di utilizzare il lattato o i chetoni (fonti vicarianti) viene resa inutile durante le ipoglicemie per la scarsa concentrazione ematica di tali substrati.

Il paziente anziano possiede una ridotta portata cerebrale naturalmente ed ancor più in caso di vasculopatia, il tasso glicemico quindi già basso viene ulteriormente ridotto distrettualmente a livello cerebrale.

I sintomi della neuroglicopenia nel caso acuto sono quelli citati in Tabella I; nei casi "cronici" invece possono indurre falsamente a pensare a situazioni di simil-demenza senile.

La soglia di glicemia per la comparsa dei sintomi di neuroglicopenia è in realtà variabile da soggetto a soggetto anche se la media corrisponde ad un glucosio plasmatico tra 63 e 72 mg/dl.

Vi sono fattori precipitanti come l'ingestione di alcool, le cattive abitudini alimentari, l'aumento dell'attività fisica; tutto riscontrabile nella storia di Mario, più una caratteristica che il nostro presentava: Hypoglycaemic unawareness.

Hypoglycaemic unawareness significa "mancata percezioni dell'ipoglicemia"; nel nostro caso i sintomi di ipoglicemia di Mario erano comparsi precocemente per la serie di "coincidenze" legate al suo stato, inoltre l'assunzione di beta bloccanti aveva in un certo senso inibito la risposta adrenergica all'ipoglicemia (glicogenolisi epatica e segni di allarme) già ridotti per una probabile neuropatia autonoma (diabete di lunga data + vasculopatia) e per una ridotta risposta di attivazione del sistema di controregolazione, che nel diabetico anziano, in permanente cattivo controllo metabolico, fa perdere la risposta secretoria del glucagone all'ipoglicemia.

2. In questo momento l'ipotesi diagnostica spinge a ridefinire il quadro neurologico e metabolico, quindi sarebbero auspicabili accertamenti di rapida esecuzione:

- visita neurologica;
- tac cerebrale;
- ecodoppler dei vasi del collo e doppler intracranico;
- equilibrio acido/base;
- glicemia, elettroliti.

Il lunedì ricevo una telefonata di Mario che mi ringrazia dell'intervento. È già a casa dalla sera prima e mi chiede un appuntamento; "signor Mario – gli dico – non si preoccupi passo io da lei quando torno a casa stasera".

La sera Mario mi dice che all'ospedale hanno fatto esami, visite varie ed hanno concluso per una probabile crisi di ipoglicemia ormai risolta.

Mi accorgo che, pur essendomi reso conto del basso valore della glicemia, la mia attenzione era spostata verso il controllo della situazione vascolare. La somministrazione di zucchero effettuata la sera era stata sufficiente a ripristinare una glicemia sufficiente e ad eliminare la sintomatologia dovuta ad un'evidente Neuroglicopenia. La crisi di Mario e Lorenza più che coniugale era ... di ipoglicemia! E forse, se fossi stato il suo medico curante e l'avessi conosciuto clinicamente meglio, gli avrei potuto evitare un viaggio in ospedale ...".

3° step

I quesiti

1. Che correzioni terapeutiche apporteresti?
2. Cosa avresti consigliato a Lorenza e a Mario?

1. Il Beta bloccante (non sembra essere peraltro eccessivamente efficace) va sostituito, anche perché controindicato in modo relativo nel diabete. Tale controindicazione si fa più pesante nel considerare l'età, la vasculopatia e la propensione all'attività fisica del sig. Mario: sono quindi più indicati gli ace-inibitori e particolarmente (alla luce dei trials) il Ramipril ad un dosaggio di 5 mg/die.

La situazione metabolica non è proprio equilibrata: non è noto il valore dell'emoglobina glicata, indispensabile per una valutazione più precisa: nel caso essa superi il valore di 7,5 (segno di compenso non più buono), va modificato l'antidiabetico orale, rivolgendosi ad un'analoga associazione ma con diverso rapporto fra le due sostanze (1:100) oppure ad una doppia somministrazione di insulina, mattutina e serale, associata o meno ad un antidiabetico orale.

2. Di fronte ad un tale squilibrio metabolico, difficile da immaginare per la necessaria concomitanza di più condizioni favorenti (stress, fatica, alcol, diabete mal compensato) ma, come abbiamo visto, facilmente risolvibile mediante somministrazione di zucchero, allo scopo di prevenire tale malefica combinazione, va effettuato il controllo della dieta (qualità, quantità, regolarità), l'equilibrio nell'attività fisica, la proibizione di alcolici a digiuno e, nel limite del possibile, poco stress. La famiglia è fondamentale nell'eventualità di qualche episodio di ipoglicemia, somministrando qualche cucchiaino di zucchero (Tab. II), come pure nella preparazione dei pasti, facendo in modo che la dieta sia conforme alle indicazioni del Medico curante.

Tabella I. Sintomi della neuroglicopenia nel caso acuto.

Ipoglicemia - Sintomi	
Neuroglicopenici	Neurogenici o Adrenergici
Acufeni (ronzii)	Cardiopalmo
Fame	Stato ansioso
Vertigine	Sudorazione profusa
Disturbi del visus	Tremore
Parestesie (periorali o diffuse)	Irritabilità
Confusione mentale	

Tabella II. Trattamento dell'ipoglicemia: Regola del 15.

- A) Se HGT < 70 mg % oppure se sono presenti i sintomi di Neuroglicopenia
- 1 – Assumere immediatamente 15 g di Carboidrati = 2 bustine di zucchero
2 bustine di zucchero = 1/2 lattina di Coca-Cola = Succo di frutta da 125 ml
15 g di Carboidrati provocano circa, un aumento glicemico di 50 mg %
 - 2 – Valutare glicemia.
NB: Se entro 3 minuti dalle prime 2 bustine, non si risolvono i sintomi, assumere in tutti i modi altre due buste
 - 3 – Se i sintomi si risolvono, rivalutare la glicemia ogni 15 minuti e ripetere il trattamento fino a quando la glicemia > 100 mg %

Bibliografia

- Bolli GB, Fanelli CG. *Unawareness of hypoglycemia*. N Engl J Med 1995;333:1771-2.
- Bottini P, Boschetti E, Pampanelli S, Ciofetta M, Del Sindaco P, Scionti L, et al. *Contribution of autonomic neuropathy to reduced plasma adrenaline responses to hypoglycemia in IDDM: evidence for a nonselective defect*. Diabetes 1997;46:814-23.
- De Feo P, Gallai V, Mazzotta G, Crispino G, Torlone E, Perriello G, et al. *Modest decrements in plasma glucose concentration cause early impairment in cognitive function and later activation of glucose counterregulation in the absence of hypoglycemic symptoms in normal man*. J Clin Invest 1988;82:436-44.
- Fallucca F. *La malattia diabetica*. Kurtis 1994.
- Il Diabete*. Milano: Editrice Kurtis 1999;3.
- Maran A. http://www.publinet.it/diabete/forum/forum_48.html
- Mitrakou A, Fanelli C, Veneman T, Perriello G, Calderone S, Platanisiotis D, et al. *Reversibility of unawareness of hypoglycemia in patients with insulinomas*. N Engl J Med 1993;329:834-9.
- Sherwin RS. *Il diabete mellito*. In: Cecil, ed. *Trattato di Medicina Interna*. Verducci 2001.
- Torre E. *Alimentazione e diabete*. Rivista MeDia 2001;4.

REPORT CONGRESSI E CONVEGNI

Il 62° Congresso ADA a San Francisco

Il più affollato, e secondo molti il migliore, meeting diabetologico del mondo è quello annuale dell'*American Diabetes Association*.

Quest'anno si è tenuto a San Francisco, California: la città, pur vista mille volte in televisione e al cinema, riesce ancora a colpire il visitatore: il *Golden Gate Bridge* ha ancora un certo fascino; il *Cable Car*, vecchio tram che va su e giù per le colline della città, ti offre sempre improvvisi scorci mozzafiato sulla baia.

Dal 14 al 18 giugno diabetologi di tutto il mondo hanno potuto seguire i lavori che quest'anno riguardavano 8 aree tematiche:

- Biologia cellulare;
- Ipoglicemia, Dispensazione assistenza, Gravidanza, Il giovane;
- Medicina comportamentale, Nutrizione clinica, Educazione;
- Complicanze;
- Epidemiologia, Genetica;
- Immunologia, Trapianti;
- Terapia clinica;
- Fisiologia Integrata, Obesità.

I temi sono stati affrontati e discussi con modalità diverse ed articolate: Case studies (a presentazione interattiva), Symposium (da 4 a 5 lectures su uno stesso argomento), Current issue sessions (presentazione di due diversi punti di vista seguita da una discussione moderata), Council discussions, Oral Abstracts, General poster sessions. Da notare che quest'anno tutti i poster selezionati (2000) sono stati esposti, ma in tre sedute separate e quindi ciascuno per un solo giorno.

Inoltre nelle poster session receptions di sabato, domenica e lunedì è stata offerta la possibilità di incontrare i colleghi e discutere le ultime ricerche in campo diabetologico.

I lavori erano previsti in un arco orario molto ampio, dalle 8 del mattino alle 6,15 del pomeriggio; ma poi, come sempre, si sono tenuti prima e dopo (anche alle 5,30 del mattino o fino alle 20!) i Simposi sponsorizzati dalle aziende (quest'anno i simposi sono stati trenta).

Quattro erano le lectures in seduta plenaria, tutte tenute da riconosciuti leader mondiali nel campo specifico:

- Traffico di membrana: insights dagli studi sugli altri trasportatori per il glucosio (Ernest M. Wright);
- Temi di etica nella ricerca sulle cellule staminali (Jeffrey Kahn);
- Meccanismi molecolari della secrezione insulinica (Susumo Seino);
- Ricerca sul diabete nell'era dei genomi completi (Frances Collins).

È stata eletta la nuova Presidente dell'ADA, Francine R. Kaufman, pediatra della University of Southern California.

I vincitori dei più prestigiosi premi dell'ADA hanno poi presentato special lectures:

- Educator Award, Karmeen Kulkarni: *Sfruttate al massimo le vostre opportunità: puntate alle stelle.*
- Banting Lecture, Samuel Cushman: *Biologia cellulare del trasporto del glucosio: una chiave per la comprensione dell'utilizzazione periferica del glucosio.* Il dottor Cushman, leader nel campo dell'azione insulinica, ha illustrato tra l'altro alcuni dei suoi più recenti esperimenti sulla relazione tra processi biochimici e la funzione delle cellule adipose; i meccanismi che regolano il trasporto del glucosio nel muscolo scheletrico e la relazione tra i trasportatori del glucosio nelle cellule adipose e l'omeostasi glucidica *in vivo*.
- Kelly West Lecture, David Pettitt: *Il diabete nelle donne e nei loro figli: un circolo vizioso.* L'elegante ricerca del dottor Pettitt ha mostrato che il diabete in gravidanza aumenta il rischio di successiva obesità e precoce comparsa del diabete tipo 2 nei figli, determinando quello che lui chiama un "circolo vizioso" del diabete intergenerazionale.
Il suo lavoro offre la speranza che mantenendo uno stretto controllo glicemico durante la gravidanza si possa diminuire la prevalenza del diabete tipo 2 nella generazione successiva.
- Lilly Lecture, Camillo Ricordi (esperto di trapianti formatosi in Italia alla scuola del prof. Pozza prima del trasferimento negli Stati Uniti): *Trapianto di insule: un coraggioso nuovo mondo.* Il dottor Ricordi, attualmente professore di medicina e chirurgia all'Università di Miami, è noto soprattutto per la sua invenzione della "Ricordi Chamber", un apparato che separa automaticamente le insule di Langherans dalle altre cellule pancreatiche.

Quasi tutti i ricercatori nel campo dei trapianti di insule usano la "Ricordi Chamber" o qualche suo derivato.

Va sottolineato che il dottor Ricordi non ha mai voluto brevettare la sua invenzione, ma la fornisce invece gratuitamente a chiunque nel mondo voglia usarla: e questo la dice lunga sul suo atteggiamento disinteressato.

Infine come sempre frequentata la più grande esposizione mondiale di prodotti, servizi e tecnologia in campo diabetologico (oltre 200 espositori).

Illidio Meloncelli

Report 1° Congresso Nazionale Area Cardiovascolare e Metabolica della SIMG

Condivisione dei dati, sinergie di intenti e di interventi tra la Medicina Generale e gli Specialisti, con un vigilante monitoraggio delle iniziative (in tema di prevenzione del rischio Cardiovascolare) relativamente all'efficacia e ai risultati ottenuti.

Questo il messaggio "forte" emerso alla fine del 1° Congresso Nazionale dell'Area Cardiovascolare e Metabolica della SIMG dal titolo: "Il rischio cardiovascolare: dal libro dei sogni, agli studi dei Medici di Medicina Generale".

In una Napoli più che mai accogliente e calorosa e di fronte ad una platea di quasi 400 Medici di Famiglia, epidemiologi, cardiologi, diabetologi e Medici di Medicina Generale hanno fatto il punto sullo stato dell'arte del rischio cardiovascolare, sulla base delle evidenze scientifiche disponibili e dei progetti di ricerca in corso.

Con un unico grande e vero protagonista: Health Search. L'istituto di ricerca della

SIMG ha, infatti, fornito il supporto di dati a molte delle relazioni (su angina, infarto miocardio, ictus, TIA, diabete). È stata così sviluppata una fotografia chiara ed inequivocabile di quanto, in tali argomenti, avviene quotidianamente negli ambulatori dei medici di famiglia (dal punto di vista epidemiologico e dei comportamenti prescrittivi).

Dal dibattito e dalle ineccepibili relazioni degli Specialisti invitati al convegno, è emerso con chiarezza che la letteratura e le linee guida internazionali configurano oramai strategie di comportamento molto precise ed efficaci in tema di prevenzione del rischio cardiovascolare. Non resta che applicarle in modo sistematico sia da parte degli Specialisti sia della Medicina Generale.

Per iniziare, è necessario soprattutto darsi delle priorità e stimolare i politici ad investire più risorse nella prevenzione cardiovascolare. Anche se la politica, come sostenuto dal presidente del convegno, dottor Claudio Cricelli, oltre che “mutevole” e spesso “incomprensibile” in molte delle sue deliberazioni, è restia ad investire in progetti i cui risultati non sono immediatamente apprezzabili.

È, in ogni modo, indispensabile monitorare l'effectiveness (o efficacia reale) degli interventi preventivi, con dati raccolti nell'ambito della comune attività clinica (e quindi negli studi dei Medici di Medicina Generale).

Questo è l'augurio che i partecipanti alla tavola rotonda hanno espresso, chiudendo il convegno e dando appuntamento a tutti i soci e ai collaboratori delle due Aree al prossimo congresso previsto per il 2004.

Gerardo Medea

Notizie dal Web

Sito Area metabolica SIMG: <http://www.simg.it/metabolica/>

a cura di
Gerardo Medea



Lo spazio Web, recentemente aperto dall'Area Metabolica della SIMG (vi si accede dall'Home Page della Società Italiana di Medicina Generale: <http://www.simg.it/>), è un supporto professionale e uno strumento d'informazione sulle attività dell'Area Metabolica, destinato ai Soci e a tutti coloro che hanno un interesse per le patologie metaboliche, diabete in particolare, e che desiderano collaborare alle iniziative dell'Area.

Il sito, la cui strutturazione segue un "modello generale" proposto dall'Area Management ed Informatica della SIMG, ha sostanzialmente due obiettivi:

- 1) favorire la comunicazione tra i soci e lo scambio di informazioni sulle attività (convegni, corsi di formazioni, progetti di ricerca provinciali, regionali o nazionali) dei collaboratori di Area. Il fine ultimo è d'incoraggiare la massima circolazione dei materiali elaborati (linee guida, pacchetti didattici, protocolli di studio), anche per agevolare le sinergie e ridurre gli sprechi di risorse, soprattutto umane. Si tratta di materiali molto preziosi, frutto spesso di un lavoro lungo e difficile, ma che si spera possano essere d'aiuto a tutti;
- 2) fornire servizi semplici, ma utili, ai Medici di Medicina Generale relativamente a: links interessanti (con breve commento), novità nel settore, segnalazioni bibliografiche (in fase di allestimento), linee guida, flow-chart diagnostiche o terapeutiche, consigli ai pazienti ecc.

Tra questi ultimi sono attualmente disponibili, per esempio: "L'assistenza al paziente diabetico: Raccomandazioni cliniche ed organizzative di AMD-SIMG-SID 2001", "Le linee guida UEMO sul diabete mellito 2000" e "Le Linee guida per la prevenzione cardiovascolare nel paziente diabetico (a cura di AMD-SID- SISA, FIC, SIIA del 2002)".

Poiché il confronto tra i colleghi è importante, è stata prevista anche una lista di discussione, utilizzabile da coloro che vogliono porre quesiti clinici o politico-organizzativi o segnalare iniziative attuate a livello provinciale.

L'aspetto più qualificante del sito è che esso non predilige una gestione "di vertice", ma è aperto alla collaborazione e ai contributi di tutti, sia Medici di Medicina Generale sia Specialisti (soprattutto i Diabetologi), che possono utilizzarlo per aumentare l'integrazione e la collaborazione con la Medicina Generale e la SIMG.

UNA PAGINA PER IL PAZIENTE

LA PIRAMIDE DEGLI ALIMENTI Consigli per i pazienti

Per alimentarsi in maniera corretta è opportuno scegliere gli alimenti nel modo rappresentato dai sette gruppi della piramide.

- La piramide sta ha indicare la frequenza con la quale i cibi devono essere ingeriti.
- Alla base i cibi da mangiare più frequentemente.
- All'apice quelli da mangiare con estrema moderazione.

La piramide è la rappresentazione della dieta mediterranea, che tutti i nutrizionisti, riconoscono essere la più sana e razionale.

Alla base s'incomincia con gli alimenti da consumare giornalmente.

- Cereali (pane, pasta, riso, patate) da consumare almeno tre volte al dì.
- Poi ci sono le verdure: ortaggi e frutta da consumare almeno due volte al dì.
- Più in alto ci sono i latticini da mangiare almeno una volta al dì.

Proseguendo più in alto ci sono gli alimenti da consumare settimanalmente tipo:

- i legumi e pesce (3/4 volte la settimana);
- carni (2/3 volte);
- formaggi (2/3 volte);
- uova e insaccati (1/2 volte).

Infine all'apice, lo zucchero e i grassi di condimento, da limitare il più possibile e preferendo sempre quelli d'origine vegetale (olio extravergine d'oliva).

La piramide ha principalmente una funzione educativa alimentare sulla popolazione e non è una dieta, ma un corretto modo di alimentarsi.



Umberto Alecci

Medico Medicina Generale,
Società Italiana di Medicina
Generale, Messina

Corrispondenza

Umberto Alecci
Medico Medicina Generale
Viale Bocchetta 149
98100 Messina
E-mail: umalecci@tin.it

Sezione di autovalutazione - Questionario sui nuovi farmaci ipoglicemizzanti orali

Il questionario prevede la possibilità per ogni domanda di una risposta esatta. Le tue conoscenze saranno ritenute appropriate se otterrai almeno il 70% di risposte esatte.

Domenico Cucinotta

Professore Straordinario di
Medicina Interna
Università di Messina

1) L'obiettivo terapeutico dei farmaci ipoglicemizzanti orali dovrebbe essere la normalizzazione del:

- a. la glicemia a digiuno
- b. la glicemia post-prandiale
- c. l'emoglobina glicata
- d. tutti i precedenti
- e. nessuno dei precedenti

2) Le solfaniluree agiscono:

- a. aumentando la secrezione di insulina
- b. riducendo la insulino-resistenza
- c. aumentando l'eliminazione renale di glucosio
- d. riducendo l'assorbimento intestinale di glucosio
- e. tutti i meccanismi di sopra

3) La glimepiride si differenzia dalle altre solfaniluree perché:

- a. è più efficace
- b. costa di meno
- c. riduce il rischio di ipoglicemia
- d. non induce aumento di peso
- e. tutti i motivi precedenti

4) La metformina rispetto agli altri ipoglicemizzanti orali:

- a. induce un minor aumento di peso
- b. riduce il rischio di eventi cardiovascolari
- c. può prevenire la comparsa del diabete di tipo 2
- d. migliora l'insulino-resistenza epatica
- e. tutte le risposte precedenti

5) Gli effetti collaterali più frequenti dell'acarbose si registrano a carico:

- a. dell'apparato respiratorio
- b. dell'apparato vascolare
- c. dell'apparato genitourinario
- d. dell'apparato intestinale
- e. di tutti gli apparati precedenti

Corrispondenza

Domenico Cucinotta
Dipartimento di Medicina
Interna e Terapia Medica,
Policlinico Universitario,
98100 Messina

6) Rispetto alle solfaniluree, la repaglinide è più efficace:

- a. sulla glicemia a digiuno
- b. sulla glicemia postprandiale
- c. sulla emoglobina glicata
- d. sui trigliceridi
- e. nessuna delle precedenti risposte

7) I glitazoni agiscono migliorando:

- a. la secrezione di insulina
- b. la produzione epatica di glucosio
- c. l'utilizzazione periferica di glucosio
- d. l'eliminazione intestinale di glucosio
- e. tutti i meccanismi precedenti

8) Rispetto alla monoterapia, la terapia combinata è vantaggiosa in termini di:

- a. risparmio della dose dei singoli farmaci
- b. riduzione del rischio di effetti collaterali
- c. efficacia terapeutica
- d. compliance del paziente
- e. tutti i vantaggi di sopra

Risposte al precedente questionario - Rischio cardiovascolare

Riproponiamo il questionario pubblicato nel fascicolo precedente.
Le risposte esatte sono evidenziate con il carattere neretto.

Nicoletta Musacchio

Servizio di Diabetologia,
Ospedale "Bassini"
Azienda "S. Gerardo", Monza

1) Per la valutazione del rischio CV globale è opportuno considerare il colesterolo HDL:

- a. **sempre**
- b. solo nei soggetti giovani
- c. solo nel caso di soggetti di sesso femminile
- d. generalmente è sufficiente il colesterolo totale

2) I pazienti con ipercolesterolemia familiare o iperlipidemia mista debbono essere trattati farmacologicamente solo se il calcolo del rischio CV globale indica una probabilità di eventi a 10 anni > 20%:

- a. vero
- b. vero, ma bisogna ricordare di proiettare la valutazione del rischio ai 60 anni, come previsto dalle linee guida e dalla nota CUF
- c. **falso, vanno trattati sempre (se la terapia non farmacologica risulta inadeguata, circostanza che, per altro, si verifica quasi sempre)**

3) Attualmente, quali dei seguenti problemi si riscontrano nella pratica clinica:

- a. una percentuale rilevante di soggetti ad alto rischio CV e indicazione all'uso di farmaci non vengono posti in terapia
- b. la percentuale di pazienti che interrompono il trattamento è molto elevata
- c. le statine vengono spesso utilizzate a dosaggi inferiori a quelli consigliati
- d. **tutti i precedenti**
- e. nessuno dei precedenti è veramente rilevante da un punto di vista quantitativo

4) L'associazione di statine e fibrati è sempre da evitare:

- a. sì
- b. **no, è possibile, con adeguati controlli, per soggetti a rischio ancora elevato nonostante monoterapia**

5) Con adeguata sorveglianza, il rischio di eventi fatali o dialisi da rhabdomiolisi da statine è stimabile nell'ordine di:

- a. circa 1 caso ogni 1.000 pazienti/anno di terapia
- b. circa 1 caso ogni 10.000 pazienti/anno di terapia
- c. circa 1 caso ogni 100.000 pazienti/anno di terapia
- d. **meno di 1 caso ogni 100.000 pazienti/anno di terapia**

Corrispondenza

Nico.musacchio@tiscalinet.it

- 6) Nel caso di aumento delle transaminasi inferiore al doppio dei valori normali in corso di terapia con statine è necessario:
- a. interrompere immediatamente la terapia
 - b. continuare la terapia, istruendo i pazienti in merito ai sintomi d'allarme e ricontrollare gli esami dopo un paio di settimane circa
 - c. dimezzare il dosaggio e ricontrollare gli esami dopo un paio di settimane circa
 - d. sostituire l'attuale statina con un'altra che abbia una differente via metabolica
- 7) In caso di livelli di trigliceridi > 1000 mg/dl nonostante opportune misure non farmacologiche, è indicato l'uso di farmaci; quali delle seguenti possibilità sono corrette:
- a. fibrati a dosaggio pieno
 - b. statine a dosaggio pieno
 - c. resine a dosaggio pieno
 - d. PUFA a dosaggio pieno
 - e. PUFA a basso dosaggio
- 8) Quale dei seguenti dovrebbe rappresentare lo standard usuale per chi si occupa di prevenzione CV (e non solo):
- a. cartelle computerizzate con evidenziazione dei dati carenti
 - b. materiale scritto da consegnare ai pazienti
 - c. cartelle computerizzate che consentano di verificare la compliance
 - d. revisione periodica dei propri dati
 - e. tutte le precedenti
 - f. nessuna delle precedenti è realmente importante

Redazionale a cura delle Aziende

Chiari Benefici di Losartan nei pazienti con Ipertensione Sistolica Isolata (ISI)

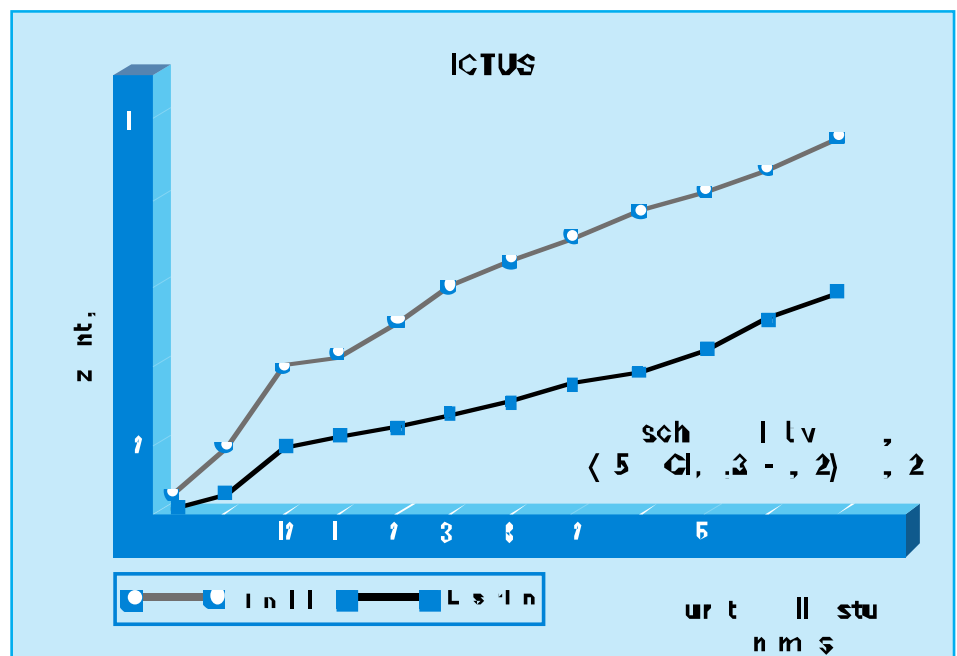
L'ultima novità dello studio LIFE (*Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension*) riguarda l'impatto del Losartan sull'incidenza di malattia cardiovascolare e di decessi in pazienti con ipertensione sistolica isolata (ISI).

I risultati dell'analisi del sottogruppo di pazienti con (ISI) ed ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) sono stati pubblicati nel numero del 25 settembre del *Journal of the American Medical Association* (JAMA).

Tali risultati sono in linea con gli effetti già noti del Losartan, che ha mostrato di ridurre il rischio combinato di mortalità e morbilità cardiovascolare ed ictus rispetto all'atenololo sull'intera popolazione del LIFE. Come è noto, lo studio LIFE ha valutato 9.193 pazienti con ipertensione e IVS; in tali pazienti il Losartan ha significativamente ridotto il rischio combinato di morte cardiovascolare, infarto ed ictus, endpoint primario dello studio, del 13% nei confronti dell'atenololo ($p = 0,021$) ed il rischio relativo di ictus del 25% ($p = 0,001$).

Le stesse curve di Kaplan-Meier relative alla mortalità cardiovascolare ed all'ictus hanno mostrato una divaricazione molto precoce, in favore del Losartan.

Nel sottogruppo di pazienti con ISI (1.326 pazienti con pressione arteriosa sistolica di 160-200 mmHg e diastolica di < 90 mmHg) la riduzione del rischio di eventi inclusi nell'endpoint primario indotta da Losartan è stata del 25% ($p = 0,059$), quasi doppia quindi allo studio complessivo.



In particolare, Losartan ha ridotto il rischio relativo di ictus del 41% ($p = 0,020$), quello della mortalità cardiovascolare del 46% ($p = 0,011$) e quello di infarto dell'11% ($p = 0,64$).

Studi precedenti nei pazienti con ISI trattati con diuretico e Beta-bloccanti o calcio antagonisti o Ace-inibitori hanno mostrato rispettivamente il 36%, 42%, e 38% di riduzione nell'ictus, verso il placebo.

A questo proposito Sverre E. Kjeldsen, professore aggiunto nella divisione ipertensione dell'Università del Michigan e primario del dipartimento di cardiologia presso l'*Ullevaal University Hospital* di Oslo, ha dichiarato che “un'ulteriore riduzione del 40% nell'ictus con la terapia basata sul Losartan, come dimostrato dallo studio LIFE, è un importante risultato in quanto i numerosi trials sull'ipertensione condotti negli ultimi dieci anni hanno dimostrato che l'ictus è una delle maggiori cause di morte e disabilità, molto più comune dell'infarto miocardico”.

Inoltre, nel sottogruppo di pazienti con ISI trattati con Losartan si è verificata una minore incidenza di nuovi casi di diabete (-38% con $p = 0,04$) ed una riduzione del rischio di mortalità totale del 28% ($p = 0,046$).

La riduzione degli eventi cardiovascolari evidenziata dal LIFE nei pazienti trattati con ISI si è associata ad una migliore tollerabilità del farmaco e a un minor numero di interruzioni di terapia. La maggior efficacia nel prevenire gli eventi dell'endpoint primario e la migliore tollerabilità potrebbe orientare sempre più verso il Losartan la scelta dell'antipertensivo principale nei pazienti con ISI.

Redazionale a cura delle Aziende

CLINICAL MONITOR

Commento dell'articolo: Efficacia di Repaglinide sulla glicemia post prandiale; impatto clinico e sullo stile di vita in un'ampia coorte di pazienti con diabete di tipo 2

R. Landgraf, M. Frank,
C. Bauer, M. Leyck Dieken
International Journal of Obesity
2000; 24 (Suppl. 3): S 38-S44

È stato pubblicato sulla rivista "International Journal of Obesity" nel mese di settembre 2000 un importante articolo relativo ad uno studio prospettico condotto in Germania su 5.895 pazienti con diabete tipo 2.

Tali pazienti di cui il 12,6% neo-diagnosticati, il 22,3% provenienti da dieta ed il 64% da terapia con ipoglicemizzante orale sono stati sottoposti a trattamento con Repaglinide sia in monoterapia che in associazione.

Lo scopo del presente studio è stato quello di valutare l'efficacia clinica e la tollerabilità della repaglinide quando usata nella pratica clinica secondo le sue potenzialità di impiego, ed indagare se la flessibilità degli orari dei pasti possa essere considerata un beneficio da parte dei pazienti.

I risultati dello studio hanno evidenziato che dopo circa 46 giorni di trattamento con Repaglinide il valore medio di glicemia a due ore dai pasti principali si è ridotta da 219 a 153 mg/dl, la glicemia prima dei pasti da 198 a 141 mg/dl, la glicemia a digiuno da 183 a 134 mg/dl e l'HbA_{1c} da 8,6 a 7,4%. (Figg. 1, 2) I dati sono risultati statisticamente significativi ($p < 0,0001$) anche quando i pazienti venivano suddivisi in sottogruppi in base alla terapia di provenienza.

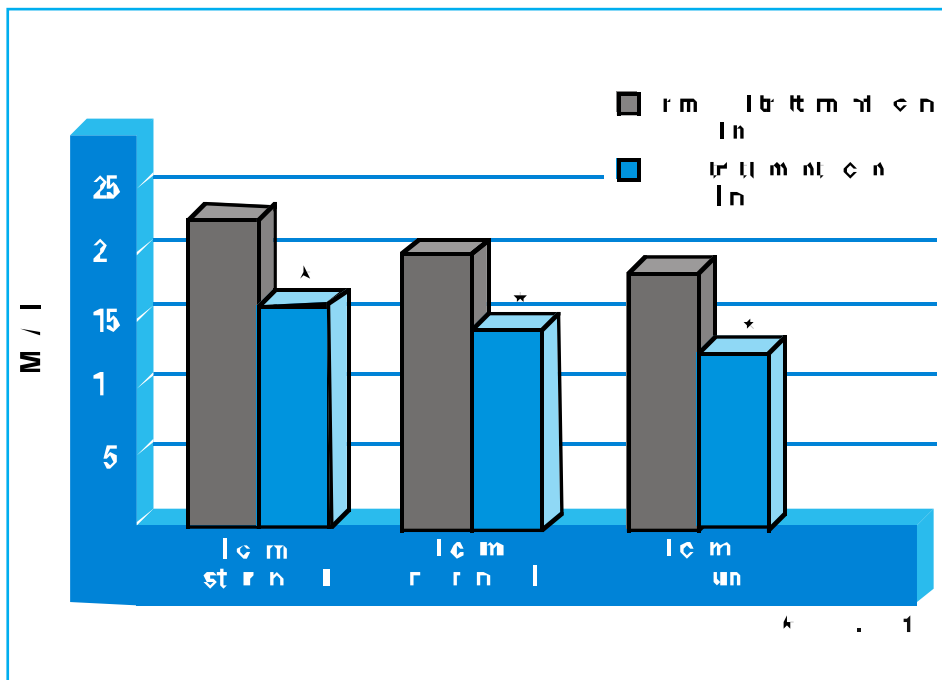


Fig. 1. Profilo glicemico giornaliero, prima e dopo trattamento con Repaglinide

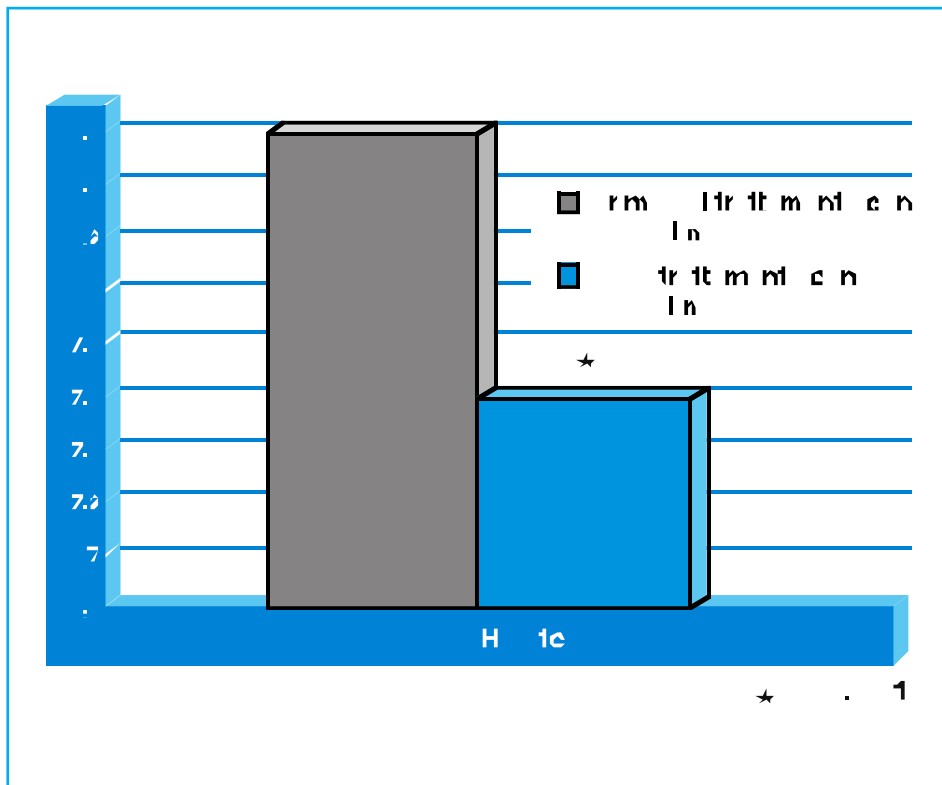
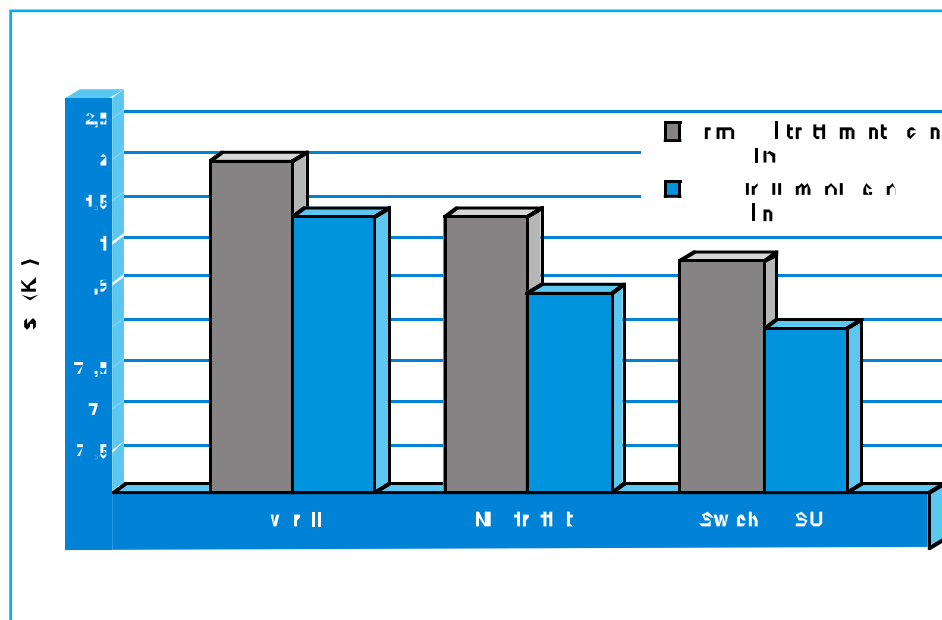


Fig. 2. HbA_{1c}, prima e dopo trattamento con Repaglinide

Un ulteriore dato emerso dallo studio è stato un calo ponderale in media di 1,2 kg (Fig. 3), correlato con il miglioramento del compenso glicemico, evidente maggiormente nei pazienti in sovrappeso.

Fig. 3. Effetto di Repaglinide sul peso corporeo.



Questo fenomeno potrebbe dipendere dal cambio delle abitudini alimentari ed in specie dalla riduzione della frequenza degli spuntini assunti per timore delle ipoglicemie, in particolare rispetto ai pazienti che assumevano sulfaniluree. Molto spesso, infatti, gli spuntini vengono assunti dal paziente al fine di controbilanciare l'effetto delle sulfaniluree riducendo, quindi, il rischio delle ipoglicemie.

Al termine dello studio, la maggior parte dei pazienti trattati con Repaglinide ha abbandonato questo comportamento riducendo la frequenza ed il consumo dei pasti supplementari.

Inoltre, a fronte di un netto miglioramento del compenso glicometabolico ottenuto con Repaglinide non si è osservato un aumento della frequenza degli episodi ipoglicemici.

Questo studio, pertanto, suggerisce come Repaglinide sia da considerarsi una terapia efficace e ben tollerata in quanto il suo uso è associato ad un significativo miglioramento del controllo glicemico e con incidenza molto bassa di ipoglicemie.

Inoltre, grazie al suo spettro d'azione ed alla flessibilità d'impiego, l'uso di Repaglinide riduce la necessità di spuntini, favorendo conseguentemente, il decremento ponderale.

Come iscriversi e partecipare alla mailing-list dell'Area Metabolica della SIMG

È sufficiente (una volta collegati alla Home page dell'Area Metabolica) cliccare su "Mailing list" e compilare il form allegato (vedi qui sotto) con alcuni semplici dati: nome e cognome e l'indirizzo di posta elettronica.

Potrai inviare le informazioni che ritieni più interessanti per l'area metabolica e per i MMG oppure rivolgere quesiti specifici (sia in ambito clinico sia organizzativo).

I colleghi diabetologi dell'AMD si sono dichiarati disponibili a co-moderare la lista di discussione, cominciando da un argomento di estremo interesse per tutti (MMG, Diabetologi e Pazienti): La prevenzione del piede diabetico.

Aspettiamo il tuo contributo!

Iscriviti alla lista di discussione

Iscriviti e fai iscrivere i tuoi colleghi: solo così le informazioni saranno a disposizione di tutti e l'Area Metabolica potrà divenire sempre più patrimonio comune.

Form da compilare on line per iscriversi alla Mailing List

Per iscrivervi alla presente Mailing List è sufficiente compilare e inviare il form che trovate qui di seguito:

Mi iscrivo!

Nome

Cognome

E-mail

Bottom of Form 1

Indice per Titoli vol. 2 2002

Editoriali

Il Medico di Medicina Generale e la cronicità: una sfida da vincere	pag. 1
Educazione terapeutica e piede diabetico: perché e come organizzare un intervento educativo	” 43
Il Thesaurus di AMD: www.aemmedi.it/thesaurus . Una fonte indipendente per l'aggiornamento rapido in diabetologia	” 89
I nuovi farmaci ipoglicemizzanti orali.....	” 143

Articoli originali

Il progetto di riorganizzazione dell'assistenza diabetica in provincia di Brescia: un'esperienza “pilota” in Regione Lombardia	” 10
Obesità, ipertensione e leptina	” 51
Gestione integrata: l'esperienza di Asti	” 95
Prevalenza di tireopatie in un ospedale del Ponente Ligure	” 150

Aggiornamento

Iperglicemia post-prandiale e complicanze cardiovascolari nel diabete	” 21
La disfunzione erettile	” 57
Il “CONSENSUS DOCUMENT” della Diabetologia Italiana: motivazioni e necessità	” 66
Il controllo dei livelli lipidici nel paziente diabetico.....	” 103
Iperglicemia post-prandiale e rischio cardiovascolare: correzione dell'iperglicemia post-prandiale nel diabete di tipo 2	” 112
L'impiego delle eparine a basso peso molecolare in Medicina Generale	” 159
Applicabilità pratica degli interventi sullo stile di vita nella prevenzione e nella terapia del diabete di tipo 2	” 167

I casi clinici	
Teresa, che aveva i picchi e non lo sapeva	pag. 28
Giovanni, con un problema di cui non voleva parlare.....	” 70
Anche l’occhio vuole la sua parte. Retinopatia diabetica a rischio: dallo screening all’intervento terapeutico	” 117
La mia domenica e la coppietta in ... crisi	” 170
Report Congressi e Convegni	
.....	” 34
.....	” 76
.....	” 125
.....	” 176
Notizie dal Web	
.....	” 36
.....	” 78
.....	” 129
.....	” 179
Una pagina per il paziente	
.....	” 37
.....	” 81
.....	” 131
.....	” 180
Sezione di autovalutazione	
.....	” 38
.....	” 82
.....	” 133
.....	” 181
Risposte del precedente questionario	
.....	” 40
.....	” 84
.....	” 135
.....	” 183
Redazionale a cura delle Aziende	
.....	” 42
.....	” 86
.....	” 137
.....	” 185
.....	” 187

Indice per Autori

Alecci U., 40, 159, 180

Bellomo D., 95

Borzì V., 37, 129

Botta M., 150

Carboni L., 125

Ceriello A., 21, 38, 84

Cesarone A., 150

Cimino A., 10

Cirillo R., 125

Clementi L., 76, 125

Comaschi M., 34, 66, 150

Corda A., 125

Cucinotta D., 143, 167, 181

Di Mauro M., 131

Deon L., 150

Dusio F., 95

Fatati G., 51

Fedele D., 57

Filippi A., 103, 133

Filippi U., 150

Forastiere G., 95

Fusello M., 170

Garrone A., 95

Gentile L., 95

Grassi G., 117

Guido R., 150

Lostia S., 125

Lucia C., 95

Medea G., 10, 36, 78, 176, 179

Meloncelli I., 28, 70

Monge L., 89, 129

Musacchio N., 43, 82, 135, 183

Nuti C., 95

Olivero F., 95

Ozzano A., 150

Paolisso G., 112

Passamonti M., 1, 34

Penna M., 95

Percario G.F., 150

Roggero P.F., 95

Scassa E., 95

Tangolo D., 95

Vespasiani G., 28, 81

Venuti D., 150

Zamporlini D., 150

Ringraziamenti

ALFA WASSERMANN

ELI LILLY ITALIA

MERK SHARP & DOHME ITALIA

NEOPHARMED

NOVO NORDISK FARMACEUTICI

PLASMON