



Il Manuale di Clinica Pratica

Titolo Diabete
Data 21 febbraio 2006 alle 19:16:00
Autore R. Rossi

Ressa:
Il diabete... una malattia nota anche al grande pubblico. Tutti sanno che glicemia aumentata vuol dire diabete.

Rossi:
In effetti si ritiene comunemente, ma anche erroneamente, che il diabete mellito corrisponda "sic et simpliciter" ad un aumento della glicemia e talora gli stessi medici tendono a cadere in questa trappola.
E' vero che l'iperglicemia cronica è il carattere distintivo della malattia diabetica ma non bisogna scordare che si tratta di qualcosa di ben più complesso di una semplice alterazione di un parametro di laboratorio.

Ressa:
Spiegati meglio.

Rossi:
In realtà per diabete si intende un gruppo eterogeneo di malattie caratterizzato da:
1. alterazioni metaboliche: non solo alterazioni del metabolismo dei carboidrati ma anche dei lipidi e delle proteine
2. alterazioni dell'apparato cardiovascolare e neurologico che portano a sviluppare, nel tempo, danni a carico degli organi bersaglio (cuore, cervello, reni e occhi).

Ressa:
Per questi motivi io partirei dal concetto che il diabete è comunque una malattia grave.

Rossi:
Infatti. La malattia comporta un elevato rischio di complicanze cardiovascolari: aumenta di circa tre volte il rischio di infarto o ictus, di circa cinque volte quello di arteriopatia periferica; inoltre vi è un aumento esponenziale del rischio di cecità e di amputazione ad una estremità di un arto inferiore; per finire circa il 25% dei casi di uremia terminale è dovuto al diabete. Per questi motivi le linee guida considerano il diabete alla stessa stregua di un infartuato relativamente al rischio di sviluppare complicanze dell'apparato cardiovascolare.

Ressa:
Qual è la prevalenza nella popolazione generale?

Rossi:
Si stima che la malattia colpisca il 3-5% della popolazione ed è in costante aumento: se il tasso di incremento si manterrà stabile il numero di diabetici dovrebbe raddoppiare ogni 15 anni. Di questo enorme numero di pazienti circa il 50% è in terapia con farmaci orali, il 15-20% con insulina e il rimanente viene trattato con sola dieta.

Ressa:
Quanti diabetici ha in terapia un MMG?

Rossi:
Un MMG con 1200-1500 pazienti segue mediamente dai 60 ai 70 diabetici.
Ressa:
Cominciamo con la classificazione che ha subito delle variazioni da quella classica di diabete insulino-dipendente e diabete non insulino-dipendente.

Rossi:
La dizione diabete insulino-dipendente (IDDM) e insulino-indipendente (NIDDM) non viene più usata perché qualsiasi tipo di diabete può richiedere insulina in una qualche fase della malattia e quindi usare la terapia come criterio classificativo crea solo inutile confusione.
Si preferisce attualmente parlare di diabete tipo 1 e diabete tipo 2.

Ressa:
Quali sono i caratteri del diabete tipo 1?

Rossi:
Immunomediato (anticorpi anti-insule e anti-insulina), inizio in età pediatrica o adolescenziale, necessita di insulina dall'inizio, scarsa familiarità.

Ressa:
E il tipo 2?

Rossi:
Non immunomediato, aumentata resistenza periferica all'insulina (obesità) oppure deficit insulinico relativo da causa sconosciuta (non obesi), inizia verso i 35-40 anni, non abbisogna all'inizio di insulina, che però può divenire necessaria in seguito, importante familiarità



Ressa:

Ci sono però altri tipi di diabete: quello gestazionale e quello secondario (malattie acute come IMA, ictus, infezioni, malattie pancreatiche come pancreatite cronica, resezioni pancreatiche, emocromatosi, farmaci come per esempio steroidi, fenitoina, antipsicotici atipici, tiazidici, endocrinopatie come per esempio Cushing, e acromegalia, sindromi genetiche rare

A proposito del diabete insorto durante terapia con tiazidici si rimanda a quanto detto nel capitolo sull'ipertensione. Rossi:

Giuste precisazioni. Il diabete tipo 2 costituisce la pressoché totalità dei casi visti in MG e quindi mi limiterò ad esso. La causa principale è ritenuta essere l'obesità ma studi recenti sottolineano che anche una dieta ricca di carni rosse, dolci e cibi raffinati aumenta il rischio di sviluppo di diabete tipo 2 [25].

Ressa:

Ma quali sono i criteri per diagnosticare un diabete?

Rossi:

Fino ad alcuni anni fa venivano utilizzati i criteri elaborati dal National Diabetes Data Group (NDDG, 1979):

- 1) Glicemia a digiuno ≥ 200 mg/dL in un'occasione + sintomi tipici di diabete (poliuria, polidipsia, calo ponderale)
- 2) Glicemia a digiuno ≥ 140 mg/dL in almeno 2 occasioni
- 3) Per valori compresi tra 110 e 139 mg/dL va eseguito un test da carico con 75 grammi di glucosio (Oral Glucose Tolerance Test o OGTT) e misurata la glicemia dopo 120 minuti:

valori ≥ 200 mg/dL identificano diabete

valori compresi tra 140 e 199 mg/dL identificano una ridotta tolleranza al glucosio (Impaired Glucose Tolerance o IGT) Tuttavia nel 1997 l'American Diabetes Association (ADA) ha elaborato dei nuovi criteri diagnostici che hanno provocato non poche polemiche:

- 1) Glicemia a digiuno ≥ 200 mg/dL in un'occasione + sintomi tipici di diabete (poliuria, polidipsia, calo ponderale)
- 2) Glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dL in almeno 2 occasioni
- 3) Per valori compresi tra 110 e 125 mg/dL si parla di alterata glicemia a digiuno (Impaired Fasting Glucose o IFT)
- 4) L'OGTT non dovrebbe essere eseguito di routine ma nel caso lo si esegua sono validi i valori del NDDG

Ressa:

Come mai sono stati rivisti i criteri diagnostici?

Rossi:

I motivi che hanno spinto alla revisione dei criteri diagnostici sono essenzialmente due:

1. vi è una buona correlazione tra glicemie a digiuno ≥ 126 mg/dL e glicemie a 2 ore dopo OGTT ≥ 200 mg/dL
2. la diagnosi di diabete viene facilitata non richiedendo più l'esecuzione di un test complesso come la curva da carico che in realtà veniva poco richiesto nella medicina di base e che può dare anche risultati poco riproducibili.

Ressa: Accennavi a delle polemiche ...

Rossi:

Alcuni autori (gruppo DECODE e altri) hanno espresso forti perplessità sia perché probabilmente, con la riduzione della soglia glicemica, si avrà un aumento delle diagnosi, sia perché c'è il rischio di porre l'etichetta di diabetico a soggetti che magari non lo sono con i criteri del NDGG, con tutte le conseguenze del caso, ma soprattutto perché questi criteri sarebbero meno efficaci di quelli precedenti nell'identificare persone con aumentato rischio di morte o di eventi cardiovascolari [1,2,3]. In parole povere sembra che i due diversi criteri diagnostici identifichino soggetti diversi. Secondo altri applicando i nuovi criteri diagnostici la percentuale di diabetici, al contrario, diminuirebbe perché non sarebbero più diagnosticati come tali quelli che prima, avendo glicemie comprese tra 110 e 125 mg/dL, eseguivano un OGTT e si ritrovavano con glicemie a 2 ore ≥ 200 mg/dL.

Ressa:

Bah. mi sembra che si tratti di una diatriba tra esperti che poco incide sul lavoro del MMG il quale, di fronte ad entrambi i pazienti, non prescriverà sicuramente un antidiabetico orale. Quello che conta è invece sapere che esiste una fascia di pazienti non francamente diabetici ma con glicemia a digiuno alterata che sono a più elevato pericolo cardiovascolare e quindi vanno attentamente seguiti e si devono correggere tutti i fattori di rischio associati (vedi capitolo sul rischio cardiovascolare).

Rossi:

Sono d'accordo. Comunque anche l'American Diabetes Association ha cambiato parere: nelle linee guida del 2008 considera l'OGTT un test appropriato per valutare il rischio di diabete nei pazienti con IFG [44]. Penso che a questo punto possiamo usare indifferentemente un criterio o l'altro.

Ressa:

Ma come facciamo a identificare i pazienti a rischio di diabete? E ancora, vale la pena di fare uno screening generalizzato per identificare diabetici in fase precoce asintomatica? Rossi:

La US Preventive Services Task Force [6] consiglia di sottoporre a screening i soggetti con valori elevati di pressione e/o di colesterolo anche se non ha trovato prove né a favore né contro lo screening di adulti asintomatici.

Ressa:

Non credo che cambi molto dal punto di vista pratico perché a questa tipologia di pazienti consigliamo, in ogni caso, delle contromisure che valgono anche se, puta caso, avessero pure un "prediabete": calo di peso, attività fisica, dieta ipolipidica, cessazione del fumo.



Rossi:

Secondo la USPSTF infatti non è chiaro se gli interventi iniziati durante la fase pre-clinica possano portare ad una riduzione delle complicanze microvascolari del diabete. Mentre lo screening può scoprire casi asintomatici in fase pre-clinica, i maggiori benefici si ottengono con interventi che riducono il rischio cardiovascolare. E' risaputo infatti che i diabetici non diagnosticati corrono un rischio di eventi cardiovascolari almeno doppio, mentre il trattamento aggressivo dell'ipertensione e dell'ipercolesterolemia riduce la morbilità e la mortalità a 5 anni.

Ressa:

Cosa si trova in questa fase preclinica?

Rossi:

In questa fase di solito la glicemia è solo modestamente aumentata. I benefici del controllo glicemico fino a 15 anni dopo la diagnosi (o in presenza di intolleranza al glucosio) è sconosciuto ma probabilmente piccolo perché il rischio di retinopatia grave, nefropatia terminale o amputazioni a livello degli arti inferiori è basso durante questo periodo.

Gli effetti negativi dello screening includono l'effetto "etichetta" dove una diagnosi falsamente positiva può causare difficoltà nello stipulare polizze assicurative.

Inoltre trattamenti non necessari sottopongono a effetti avversi, inclusi episodi ipoglicemici.

Studi clinici sperimentali controllati e randomizzati sullo screening non sono ancora stati effettuati e la lunghezza della fase pre-clinica è sconosciuta.

Anche l'American Diabetes Association non raccomanda lo screening universale ma è più possibilista e lo prevede in tutti i soggetti > 45 anni, negli obesi, nei soggetti con parenti diabetici di primo grado, negli ipertesi e ipercolesterolemici.

Ressa:

In Italia una glicemia non si nega a nessuno e le limitazioni della USPSTF appaiono esagerate e troppo rigide.

Rossi:

Che non sia dimostrato che scoprire in anticipo il diabete comporti anche una riduzione degli outcomes non vuol dire che non sia così (almeno in alcuni casi). Senza necessariamente arrivare a somministrare farmaci, sapere se un determinato soggetto ha un diabete lieve o una intolleranza al glucosio può servire a raccomandare con maggior forza uno stile di vita più sano e a trattare con più convinzione i fattori di rischio associati. Più che a uno screening istituzionalizzato però il medico può orientarsi verso uno screening opportunistico, inserendo la glicemia tra gli esami richiesti quando un paziente, per un motivo o per l'altro, fa un controllo.

Ressa:
Parlaci delle temutissime complicanze, sono abbastanza deluso quando compaiono anche in diabetici che tengo sotto controllo metabolico perfetto.

Rossi:

Le complicanze del diabete sono distinte in acute e croniche.

Le complicanze acute comprendono il coma chetoacidotico, il coma iperosmolare, l'acidosi lattica, la crisi ipoglicemica. Quest'ultima è quella che più interessa il MMG e ne parlerò a proposito della terapia, le altre si possono trovare trattate in modo egregio in molti libri di medicina, ricordo solo che bisogna sempre prestare attenzione ai segni che possono precedere complicanze di questo tipo come la poliuria, la polidipsia, la presenza di corpi chetonici nell'urina, la disidratazione, ecc.

Le complicanze croniche comprendono la macroangiopatia e la microangiopatia.

La macroangiopatia, pur essendo accelerata dal diabete, non è esclusiva di questo, e porta a danni a livello dell'apparato cardiovascolare (infarto, ictus, arteriopatia periferica, ecc.)

La microangiopatia comprende la retinopatia diabetica, la neuropatia diabetica e la nefropatia diabetica. A parte va considerato il piede diabetico che è conseguente ad una combinazione di angiopatia e neuropatia.

La retinopatia diabetica si sviluppa in circa il 65% dei pazienti con diabete tipo 2 e in oltre il 90% dei diabetici tipo 1 entro 10 anni dalla diagnosi. Si distinguono 3 gradi: non proliferante (dilatazione venosa, microaneurismi, emorragie a fiamma), pre-proliferante (essudati cetonosi), proliferante (vasi neoformati, emorragie retiniche e vitreali, distacco di retina).

La prevenzione o il suo rallentamento si basano sul trattamento aggressivo dell'iperglicemia e degli altri fattori di rischio associati (ipertensione, ipercolesterolemia) mentre la terapia prevede l'uso della fotocoagulazione laser e delle vitrectomie in caso di emorragie vitreali. La neuropatia può essere una polineuropatia distale simmetrica, molto comune, con riduzione della sensibilità, parestesie o dolori urenti alla pianta dei piedi, particolarmente di notte e talora sintomi motori e la neuropatia autonoma (sintomi cardiovascolari, intestinali, genito-urinari, sudorazioni, ecc.).

La nefropatia è caratterizzata da un lungo stadio pre-clinico in cui l'unico segno è la microalbuminuria (escrezione di albumina compresa tra 30 e 300 mg/die). In seguito compare albuminuria (escrezione > 300 mg/die), aumento della creatinina, ipertensione e possibile progressione fino all'uremia terminale. Gli ACE-inibitori e gli ARB (sartani) hanno dimostrato di ridurre la progressione della nefropatia diabetica e sono consigliati per valori di microalbuminuria > 30 mg/die anche in assenza di ipertensione. Però ultimamente sono emersi dubbi sulla loro effettiva superiorità nel proteggere il rene rispetto agli altri antipertensivi [33], per cui ulteriori studi potranno meglio chiarire la questione.

E' importante ricordare che il diabete comporta pure una aumentata suscettibilità alle infezioni (infezioni urinarie recidivanti, follicoliti, balaniti, vaginiti o vulviti, candidiasi) e un ridotto trofismo cutaneo (ferite che tendono a rimarginarsi lentamente). Le batteriurie asintomatiche si riscontrano con una certa frequenza e, fino a poco tempo fa, si diceva che andavano sempre trattate (per altri particolari vedi capitolo sulle infezioni urinarie).

Ressa:
Lo avevo premesso che è una malattia grave.

E una volta posta la diagnosi di diabete?



Rossi:

Beh, una volta diagnosticato il diabete il comportamento da tenere ne discende logicamente purché si tenga presente il concetto essenziale che si tratta non di un semplice aumento della glicemia ma di una patologia complessa che comporta un rischio elevato di complicazioni, soprattutto di tipo cardiovascolare.

Non è più accettabile che un paziente diabetico venga seguito e trattato solo sotto l'aspetto glicemico. L'ormai storico UKPDS [7,8,9] ha chiaramente dimostrato che la terapia aggressiva dell'iperglicemia, nel diabete tipo 2, riduce le complicanze microvascolari (soprattutto la retinopatia) ma ha un'influenza marginale sulle complicanze macroangiopatiche e sulla mortalità e che il trattamento ottimale dell'ipertensione è più utile del trattamento della glicemia (per quanto i due obiettivi siano ovviamente entrambi da perseguire).

Tra i farmaci antidiabetici solo la metformina negli obesi ha dimostrato di ridurre complicanze e mortalità globale, cosa che non è per sulfoniluree e insulina.

Con queste premesse mi sembra facile comprendere quale debba essere il comportamento di fronte al diabetico, a partire già dalla visita medica. Con queste premesse mi sembra facile comprendere quale debba essere il comportamento di fronte al diabetico, a partire già dalla visita medica. Bisogna valutare: familiarità, fumo, abitudini dietetiche, sedentarietà, disfunzione erettile, BMI e circonferenza vita, esame apparato cardiovascolare (soffi cardiaci, aritmie, pressione arteriosa, soffi carotidei, soffi periombelicali, polsi periferici), esame dei riflessi e della sensibilità periferica, esame del piede.

Stucchi:

Aggiungerei di chiedere sempre espressamente se è presente claudicatio agli arti inferiori. E' un sintomo che molti tendono a non riferire.

Rossi:

Questi invece gli accertamenti da richiedere: glicemia basale e post-prandiale (2 ore), emoglobina glicata (HbA1c), profilo lipidico, esame emocromocitometrico, creatinina, esame urine (eventuale urinocoltura), microalbuminuria, elettrocardiogramma, visita oculistica per fondo oculare. Le emoglobine glicate (tra queste la più specifica è l'HbA1c) sono degli indicatori del compenso metabolico. Mentre la glicemia è una determinazione puntiforme, l'HbA1c fornisce indicazioni retrospettive prolungate (generalmente di 2-3 mesi) di com'è stato il compenso glicemico. Per questo motivo non ha senso richiedere un dosaggio della glicemoglobina troppo spesso, possono bastare determinazioni ogni 4-6 mesi. I valori normali sono < 6%, valori compresi tra 6 e 7% indicano in genere un buon compenso metabolico; valori tra 7% e 8% indicano un compenso accettabile; valori > 8% indicano la necessità di azioni terapeutiche correttive. Falsi aumenti della glicemoglobina in soggetti non diabetici si hanno: per errori di laboratorio, in presenza di emoglobine anomale che migrano insieme all'HbA1c (come l'HbF delle talassemie ma anche altre emoglobine patologiche), nella splenectomia (aumentata sopravvivenza delle emazie con conseguente sovrastima dell'HbA1c), farmaci (antibiotici, asa), abuso etilico, insufficienza renale cronica, marcata iperlipemia.

Stucchi:

A proposito di accertamenti, una volta che la diagnosi è stata posta, mi sentirei più tranquillo se venissero escluse le forme secondarie riportate da Rossi.

Oltre all'esame clinico e a qualche semplice domanda, andrebbero richiesti solo il bilancio del ferro e un'ecografia dell'addome superiore con particolare attenzione alla loggia pancreatica.

Le stesse considerazioni valgono in caso di repentino e inspiegabile scompenso di un diabete in genere ben controllato.

Ressa:

Aggiungo che, come tutti noi sappiamo, la sensibilità dell'ecografia nello studio del pancreas non è eccelsa e quindi se il sospetto clinico è forte (genetica assente, dimagrimento eccessivo rispetto al valore glicemico) io farei senz'altro una TC. Ho visto cancri pancreatici "invisibili" all'ecografia.

Rossi:

Ulteriori accertamenti (ecodoppler arterioso carotideo o degli arti inferiori, eco-doppler addominale, ECG da sforzo, ecocardiogramma, fluorangiografia retinica) andranno richiesti valutando da caso a caso sulle base degli esami di primo livello e della situazione clinica del paziente.

Alcuni consigliano di eseguire un eco-doppler arterioso carotideo e degli arti inferiori basale e poi valutare la necessità di ulteriori controlli (ogni 2-3 anni). In realtà l'arteriopatia periferica degli arti inferiori è molto frequente nel diabetico ma l'utilità di una diagnosi in fase pre-clinica è dubbia in quanto la strategia terapeutica non varia.

Ressa:

Cioè?

Rossi:

Voglio dire che in ogni caso la terapia resta quella (stile di vita corretto, non fumare, controllo adeguato dell'equilibrio glicemico e della pressione + asa + statina) mentre l'intervento di rivascolarizzazione è generalmente indicato quando la patologia diventa clinicamente manifesta (claudicatio intermittens, ischemia grave con lesioni trofiche cutanee). Sul problema delle stenosi carotidee asintomatiche rimando al capitolo sull'ictus.

Ressa:
E il follow-up del diabetico?

Rossi:

Anche la periodicità del follow-up andrà stabilita di volta in volta. Si può prevedere, in linea generale, un controllo clinico ogni 3 mesi, esami ematochimici ogni 3-6 mesi, elettrocardiogramma e fondo oculare ogni 12 mesi (o anche ogni 24 mesi se non ci sono problemi particolari). Lo schema comunque deve essere flessibile e non troppo rigido ma i controlli saranno più ravvicinati nel diabetico con danni d'organo.



Ressa:

Torniamo alla terapia: trattamento GLOBALE, quindi.

Rossi:

Si. Non bisogna stancarsi di ripetere che è più importante trattare i fattori di rischio che la glicemia. Purtroppo anche recentemente sono stati pubblicati degli studi che mostrano come i diabetici, anche quelli con complicanze aterosclerotiche già in atto, siano trattati in maniera non ottimale (aceinibitori, asa, statine risultano poco prescritti) e seguiti solo sotto il profilo glicemico [26].

Ressa:

Iniziamo dalla dieta.

Rossi:

Va impostato un corretto programma dietetico che non si discosta da quello consigliato nel capitolo sul rischio cardiovascolare. Stucchi:

Vale la pena, qui, di sottolineare il concetto di indice glicemico degli alimenti. Diversi autori ritengono che un'alimentazione con alimenti a basso indice glicemico sia in grado di limitare le puntate iperglicemiche e permettere un più agevole controllo metabolico.

In sostanza per indice glicemico (I.G.) si intende la capacità degli alimenti ricchi di carboidrati di aumentare la glicemia nell'unità di tempo. Esistono, quindi, alimenti con alto, medio e basso I.G., cioè in grado di aumentare la glicemia in modo più o meno rapido, con tutto quello che ne deriva.

Tale indice non è necessariamente più alto negli alimenti ricchi di zuccheri semplici: ad esempio le patate al cartoccio hanno un I.G. più alto di una zolletta di zucchero. Quindi questo valore è stato determinato proprio testando i singoli alimenti ed ad ognuno è stato attribuito un punteggio rispetto al cibo di riferimento che è il pane bianco, il cui I.G. è di 100.

Così troviamo che il fruttosio ha un I.G. di 32 e il maltosio di 150 o il riso bianco di 132 (molto più della pasta: se provate, per curiosità, a sostituire nella dieta di un diabetico la pasta con un'equivalente quantità di riso noterete che il compenso metabolico peggiorerà).

Quanto ai piatti misti il calcolo è solo un po' più complicato ma sembra riflettere bene l'I.G. dei singoli alimenti. Vari autori, tra cui l'American Diabetes Association, hanno messo in dubbio l'utilità clinica dell'I.G., raccomandando di rivolgere l'attenzione più alla quantità che alla fonte dei carboidrati.

Per contro, la mia impressione è che, anche nella pratica, l'I.G. rivesta una certa importanza, e i miei consigli dietetici tengono conto di questo concetto. In estrema semplificazione si possono consigliare queste semplici regole:

- sostituire il saccarosio con il fruttosio, anche nella preparazione di torte o biscotti che, comunque, andrebbero limitati al minimo

- sostituire il riso brillato con il riso PARBOILED o con l'ORZO.

- sostituire il pane bianco con quello INTEGRALE o di SEGALE

- eliminare le PATATE

- la PIZZA solo una tantum (alto indice glicemico, forse per il tipo di cottura).

Rossi:

Loris è proprio un dietologo coi fiocchi! Se avessi problemi di peso saprei a chi rivolgermi.

Il paziente va anche incoraggiato a praticare esercizio fisico, a perdere peso e a smettere di fumare. Inoltre si devono trattare l'ipertensione e l'ipercolesterolemia secondo i principi e le logiche che ho già illustrati nei capitoli relativi.

Richiamerò qui solo alcuni punti.

La pressione ideale da raggiungere nel diabetico è $< 130/80$ mmHg. I farmaci di prima scelta sono gli aceinibitori (o gli ARB) ma possono esser usati betabloccanti, tiazidici, calcioantagonisti.

Come già detto, gli aceinibitori (o gli ARB) vengono consigliati anche se c'è microalbuminuria pur in assenza di ipertensione. Vi è abbastanza consenso infatti nel ritenere queste due classi farmacologiche in grado di ridurre la progressione della nefropatia diabetica, pur con i dubbi anzidetti [33].

Generalmente io inizio con un aceinibitore, se non c'è controllo sufficiente aggiungo un betabloccante e/o un diuretico, in seguito anche un calcio-antagonista.

Ressa:

Occhio, i diuretici possono dare iperglicemia !

Rossi:

Si. Va ricordato che l'associazione betabloccante-tiazidico può portare ad una maggior frequenza di casi di diabete di nuova insorgenza ma questo, almeno nel periodo preso in considerazione dagli studi clinici, non pare influenzare gli esiti clinici (vedi quanto detto a questo proposito nel capitolo sul trattamento dell'ipertensione).

Ressa:

Statine?

Rossi:

L'ipercolesterolemia va trattata con statine. Il target consigliato è un valore di LDL < 100 mg/dL. Secondo alcuni le statine sarebbero da somministrare praticamente a tutti i diabetici, secondo altri solo se vi è almeno un altro fattore di rischio associato. La "querelle" nasce dal fatto che mentre due studi (il CARDS e l'HPS) hanno dimostrato i buoni risultati delle statine nei diabetici, anche con valori di colesterolo "normali", altri due studi (ASCOT, ALLHAT, ASPEN) hanno dato risultati negativi proprio nei diabetici. Per ulteriori particolari rimando a quanto detto nel capitolo sul rischio cardiovascolare.

Ressa:

E l'aspirina?



Rossi:

L'aspirina è sempre da prendere in considerazione, anche se vi sono emerse, in questi ultimi tempi, posizioni critiche [14]. Probabilmente non deve essere somministrata a tutti i diabetici, ma suggerirei di valutarne l'uso in quelli che oltre al diabete hanno altri fattori di rischio. In questi infatti i benefici antitrombotici superano sicuramente i rischi emorragici e quindi l'intervento ha un profilo favorevole. Al contrario nei diabetici a rischio più basso (ben compensati, non ipertesi, senza segni di danno agli organi bersaglio, senza storia di cardiopatia o ictus, non fumatori, ecc.) probabilmente i benefici della terapia antiaggregante sono ridotti. E' evidente invece che nei diabetici che hanno già avuto un evento cardiovascolare (infarto, ictus, TIA) o che soffrono di vasculopatia periferica la terapia con aspirina si impone, a meno di controindicazioni o intolleranze. Mi sembra si possa concludere che per il momento non sappiamo con sicurezza quali siano i diabetici a cui si debba prescrivere l'aspirina [24] ma è ragionevole trattare i soggetti a rischio più elevato. Questo è tanto più vero se si considerano i risultati negativi ottenuti dall'asa in due RCT recenti [47,50]. Insomma se non è zuppa è pan bagnato e alla fine si scivola sempre nel solito discorso, più un paziente è in pericolo più va trattato.

Anche per l'asa rimando, per altri particolari, a quanto detto nel capitolo sul rischio cardiovascolare.

Nel corso del 2009 l'uso dell'ASA in prevenzione primaria, sia nei diabetici che nei non diabetici, è stato rivisto criticamente perché i benefici potrebbero essere stati sovrastimati [53,54,55].

All'argomento abbiamo dedicato alcune pillole alle quali rimandiamo per approfondimenti:

<http://www.pillole.org/public/aspnuke/newsall.asp?id=4552>

<http://www.pillole.org/public/aspnuke/newsall.asp?id=4675>

<http://www.pillole.org/public/aspnuke/newsall.asp?id=4856>

Ressa:

Parliamo del semplice compenso metabolico.

Rossi:

La terapia dell'iperglicemia si basa sugli antidiabetici orali e sull'insulina.

Generalmente il diabetico viene trattato all'inizio con la sola dieta e l'esercizio fisico. Anche per valori di glicemia elevati il medico non deve avere alcuna fretta a prescrivere un farmaco perché per valori glicemici < 300 mg/dL non vi sono pericoli di complicanze acute e d'altra parte abbiamo visto che quelle croniche impiegano decenni a manifestarsi. E' invece ragionevole ricorrere ai farmaci se la glicemia \geq 300 mg/dL, specialmente se vi sono sintomi.

Ressa:

Questo è un punto fondamentale, se diamo subito al paziente la pasticchetta curiamo la glicemia e non il diabete. Io lo dico chiaro chiaro, non tutti mi seguono su questo discorso.

Rossi:

Se dopo 2-3 mesi di dieta ed esercizio fisico non si ottiene un controllo adeguato si ricorre ai farmaci. Non c'è un limite decisionale oltre il quale devono esser prescritti i farmaci.

Di solito però vi si ricorre se la glicemia persiste > 150 mg/dL.

Stucchi:

Intendi la glicemia basale?

Ha spazio, in questa fase, la determinazione dell'emoglobina glicata per decidere l'inizio della terapia farmacologica? Rossi:

Non credo esistano indicazioni specifiche in questo senso. Personalmente mi baso sulla glicemia a digiuno e uso il dosaggio della glicemoglobina solo per valutare il compenso metabolico. E' interessante però l'idea che suggerisci: si potrebbe anche stabilire, arbitrariamente, di iniziare la terapia quando i valori dell'emoglobina glicata superano, per dire, il 7%. In realtà finora si è sempre dato maggior importanza ai valori della glicemia basale ma in questi ultimi tempi hanno cominciato ad analizzare i rapporti tra glicemia a digiuno, glicemia post-prandiale e glicemoglobina. Per esempio uno studio ha dimostrato che soggetti con glicemia a digiuno normale ma valori di emoglobina glicata compresi tra 6% e 7% avevano un glicemia post-prandiale a due ore alterata (> 140 mg/dL) [21].

Ci sono anche studi che hanno evidenziato una relazione tra valori elevati della glicemoglobina ed aumento degli eventi cardiovascolari e della mortalità, addirittura anche in soggetti non diabetici [22,23]. Si tratta di studi osservazionali che suggeriscono che il miglioramento della glicemia post-prandiale e dell'emoglobina glicata potrebbe essere efficace nel ridurre le complicanze e/o la mortalità del diabete. Quindi non mi stupirei se in futuro le linee guida usassero questi parametri per decidere anche quando iniziare la terapia. In realtà però finora non ci sono prove forti che una loro riduzione porti ad una contemporanea riduzione della mortalità o delle complicanze della macroangiopatia. Nello studio UKPDS il controllo metabolico stretto comportava una riduzione delle complicanze microangiopatiche ma non di quelle macroangiopatiche e della mortalità. I tre tipi di trattamento usato (sulfonilurea, metformina e insulina) mostravano un controllo praticamente equivalente della glicemoglobina ma la mortalità era ridotta solo dalla metformina, il che suggerisce (forse) che quello che conta è più il tipo di farmaco usato che il controllo metabolico. Comunque è dimostrato (o meglio accettato, perché formalmente c'è chi mette in discussione la qualità metodologica dello studio UKPDS) che il controllo stretto della glicemia comporta benefici sulle complicanze microangiopatiche per cui deve essere un obiettivo da perseguire.

In più, recentemente sono stati pubblicati i risultati di un follow-up prolungato dell'UKPDS (10 anni dopo la fine del trial) che suggeriscono che nei diabetici di nuova insorgenza benefici cardiovascolari protratti si ottengono solo se si tratta fin da subito l'iperglicemia. Su questo specifico problema rimandiamo per un approfondimento alla relativa pillola:



<http://www.pillole.org/public/aspnuke/newsall.asp?id=4282>.

Ressa:

Dopo questa digressione semi-filosofica, torniamo ai farmaci.

Rossi:

I farmaci per os storici sono le sulfoniluree e le biguanidi. In questi ultimi anni si sono aggiunti altri farmaci (acarbose, repaglinide, glitazoni).

Le sulfoniluree agiscono prevalentemente aumentando la secrezione di insulina da parte delle betacellule (perché funzionino è quindi necessaria l'integrità almeno parziale di quest'ultime).

Vanno assunte circa mezz'ora prima del pasto e sono di utilizzo preferenziale nel diabetico non obeso. Presentano un tasso di fallimento di circa il 5-10% all'anno.

Le più usate sono le sulfoniluree di seconda generazione, che differiscono tra loro per dosi e durata d'azione ma hanno un'efficacia sostanzialmente equivalente. Devono essere usate con cautela negli anziani e nelle insufficienze renali ed epatiche in quanto il loro accumulo può provocare crisi ipoglicemiche.

Ressa:

E negli allergici ai sulfamidici, anche se ultimamente ho letto che non è più vera questa controindicazione assoluta.

Rossi:

Le biguanidi (praticamente la metformina) agiscono riducendo la produzione epatica di glucosio e aumentandone l'utilizzazione periferica.

La metformina è di prima scelta nel diabetico obeso e non deve essere usata per valori di creatinina > 1,5 (1,4 nelle donne), nello scompenso cardiaco, nell'insufficienza epatica e durante chirurgia maggiore per il rischio di acidosi lattica. Per il MMG è utile sapere che essa dovrebbe essere sospesa nel giorno in cui il paziente dovesse eseguire un esame radiologico contrastografico e dovrebbe essere ripresa dopo 48 ore (previa valutazione della funzionalità renale).

La metformina è l'unico farmaco antidiabetico che ha dimostrato di ridurre la mortalità [49].

Ressa:

Dunque se abbiamo un diabetico obeso iniziamo con metformina e se invece il peso corporeo è normale è preferibile una sulfanilurea...

Rossi:

Sì, però ultimamente le linee guida sono cambiate [39], in considerazione del fatto che la metformina agisce anche nei diabetici non obesi [40] ed è l'unico farmaco, finora, ad aver ridotto la mortalità. Il primo step quindi è di usare, in associazione ai cambiamenti dello stile di vita, la metformina in qualsiasi paziente. In caso di mancato controllo si consiglia di associare una sulfanilurea oppure insulina oppure un glitazone. Farmaci di terza linea sono l'acarbosio, l'exenatide, le glinidi (repaglinide, nateglinide). Ma anche queste linee guida sono state riviste, dopo la pubblicazione di alcune meta-analisi sul possibile rischio di ischemia cardiaca associato al rosiglitazone, peraltro a loro volta contestate: ora si consiglia di usare questi farmaci con attenzione [41].

Ressa:

Come funziona l'acarbosio?

Rossi:

L'acarbose agisce riducendo l'assorbimento del glucosio nell'intestino tenue. Si somministra durante i pasti principali ed è indicato nel caso di picchi iperglicemici post-prandiali. Il suo uso è limitato da effetti collaterali molto frequenti, soprattutto di tipo gastrointestinale. In uno studio [10] l'acarbosio ha dimostrato di ridurre, rispetto al placebo, la comparsa di nuovi eventi cardiovascolari e del 64% il rischio di infarto.

La repaglinide è un nuovo farmaco che agisce stimolando la secrezione di insulina pur avendo una struttura diversa dalle sulfoniluree. Sembra efficace come le sulfoniluree nel controllo dell'iperglicemia ma non esistono dati di sicurezza nel lungo termine e neppure è nota l'utilità sugli esiti clinici.

I glitazoni (rosiglitazone e pioglitazone) agiscono aumentando la sensibilità dei tessuti periferici all'insulina; oltre a questo sono in grado di migliorare l'ipertensione e l'ipercolesterolemia. Questi effetti li hanno resi particolarmente interessanti, ma vi sono preoccupazioni circa il loro profilo di sicurezza. Possono provocare infatti, specialmente in associazione all'insulina, aumento di peso e ritenzione idrica e perciò vanno evitati nel paziente scompensato o cardiopatico sintomatico [11]. Sono state segnalate anche reazioni epatiche ed ematologiche per cui è necessario un monitoraggio frequente della funzionalità epatica e dell'emocromo durante il loro uso.

Recentemente è stato pubblicato uno studio [31] in cui il pioglitazone ha ridotto il rischio di attacco cardiaco, ictus e morte. Vi è da notare però che questi erano end-point secondari dello studio mentre non c'è stato alcun miglioramento dell'end-point primario (composto da sei diversi eventi) e che il farmaco ha provocato un aumento del rischio di ricovero per scompenso cardiaco e aumento del peso corporeo rispetto al placebo.

I glitazoni sono stati sottoposti ad esame dal NICE, l'organismo inglese che valuta rischi e benefici dei trattamenti [12], che ne consiglia l'uso solo nei casi di diabete non controllato in cui l'associazione sulfoniluree/metformina sia controindicata o non tollerata.

Sempre il NICE consiglia di evitare l'uso dei glitazoni con l'insulina, anche se la FDA ha approvato il rosiglitazone in monoterapia o associato all'insulina [13]. Per il momento il ruolo di questi farmaci, rispetto alla terapia classica, rimane da chiarire [20]. Probabilmente possono avere una loro utilità nei pazienti in cui è difficile ottenere il compenso glicemico. Nell'ottobre del 2007 l'EMA ha analizzato i dati a disposizione ed ha concluso che comunque i benefici dei glitazoni superano i rischi (vedi in: <http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=3569>).

Ressa:
Cosa mi dici circa l'associazione tra sulfaniluree ad alte dosi ed aumento degli eventi ischemici e della mortalità?



Rossi:

E' un problema che è stato sollevato anche di recente [34]. In realtà è da molti anni che se ne parla, a partire dallo storico UGDP [35]. L'effetto negativo delle sulfaniluree potrebbe dipendere dall'azione negativa di questi farmaci sui canali del potassio ATP-dipendenti del miocardio.

Tuttavia lo studio UKPDS [7] a tutt'oggi il più importante studio sul diabete tipo 2, non mostrava alcun aumento della mortalità con le sulfaniluree. E' anche vero però che in questo studio sono stati esclusi pazienti con cardiopatia nota.

Ressa:

Quindi?

Rossi:

Recenti linee guida [36] suggeriscono che le sulfaniluree dovrebbero essere farmaci di terza scelta nella terapia del diabete tipo 2 dopo metformina e glitazoni.

Come vedi quindi ogni linea guida dice la sua!

Vi sono però almeno due osservazioni da fare. La prima è che la maggior parte delle evidenze che suggeriscono un legame tra sulfaniluree e aumento della mortalità sono di tipo osservazionale, quindi possono essere inficiate da bias. Per esempio si potrebbe pensare che dosi elevate di sulfaniluree siano state usate nei diabetici più gravi, quindi già di per sé a maggior rischio. La seconda è che anche l'uso dei glitazoni è stato associato a un possibile rischio di ritenzione idrica e di scompenso cardiaco [11], come già abbiamo detto.

In attesa di nuovi dati è prudente comunque evitare l'uso di dosi elevate di sulfaniluree e dare la preferenza a quelle più recenti che sembrano avere un effetto minore sui canali del potassio.

Ressa:

In conclusione qual è il comportamento pratico da tenere di fronte ad un diabetico che non migliora dopo adeguata dieta?

Rossi:

Iniziare con una con metformina . Se la glicemia non è controllata dopo 1-2 mesi associare una sulfanilurea (per quanto l'associazione nello studio UKPDS abbia dimostrato di aumentare la mortalità, il dato è ancora controverso), oppure insulina o un glitazone, come dicevo poc'anzi.

Piuttosto che arrivare al dosaggio massimo di un singolo farmaco in caso di non controllo è preferibile l'associazione.

Ressa:

Vi sono casi però che non rispondono alla associazione di due farmaci per os.

Che si fa, si passa all'insulina da sola o associata agli antidiabetici orali oppure si associa un terzo farmaco per bocca?

Rossi:

In uno studio sono stati reclutati 188 diabetici tipo 2 che presentavano valori di glicemoglobina superiori all' 8% nonostante terapia con due farmaci. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere un terzo farmaco oppure insulina associata a metformina.

Se nonostante questo non si raggiungeva un buon controllo, ai pazienti in terapia insulinica veniva modificato lo schema posologico, a quelli in trattamento con tre farmaci veniva aggiunta insulina.

Dopo un follow-up di 6 mesi, la glicemoglobina era scesa in entrambi i gruppi da valori medi di 9,6% a 7,6%. Entrambe le opzioni sono dunque efficaci nel controllare il quadro metabolico dei diabetici resistenti, ma la percentuale di insuccesso è diversa: solo il 2% dei trattati con insulina dovette variare lo schema posologico mentre fu necessario aggiungere insulina nel 10% dei pazienti in trattamento con tre farmaci [15].

Ressa:

Io prescrivo l'insulina, non mi convince il discorso dei 3 antidiabetici orali.

Rossi:

In effetti l'uso dell'insulina nel diabete tipo 2 sta aumentando. Sono disponibili molti tipi di insulina e vari schemi terapeutici, il che permette una terapia personalizzata ma complica il processo decisionale. Conviene che il medico prenda confidenza con due o tre tipi di insulina e impari ad usarli. Comunque ti cito le conclusioni di un editorialista che commentava due studi che paragonavano regimi insulinici diversi: non importa quale regime tu scelga, l'importante è che funzioni, che sia sicuro e accettato dal paziente [28].

Ressa:

Mi sembrano parole sagge.

Passiamo a descrivere i vari tipi di insuline.

Rossi:

Schematicamente possiamo dire che vi sono due tipi di insuline: quella rapide e quelle ritardo.

Le insuline rapide (o regolari) si somministrano subito prima dei pasti. Sono disponibili due analoghi dell'insulina (insulina lispro e insulina aspart) che sono assorbite più regolarmente ed hanno un' azione più breve.

Le insuline ritardo vengono suddivise in base alla durata d'azione in intermedie, lente e ultralente. Di solito sono iniettate una o due volte al giorno in modo da mimare la secrezione insulinica naturale basale. Spesso si miscelano insuline ritardo e insuline rapide ma in questo caso sono più comodi i preparati già pre-miscelati del commercio con un rapporto standard tra le due insuline (per esempio 30/70 o 40/60).

Come ho già accennato vi sono poi gli analoghi dell'insulina a breve (insulina aspart e insulina lispro) e a lunga durata d'azione (insulina detemir e glargine). Sono utili soprattutto nei diabetici tipo 1 con frequenti ipoglicemie ma per il momento non sembra giustificato l'uso in prima istanza in tutti i diabetici che necessitano di terapia insulinica [27].

Ressa:



I preparati premiscelati sono comodi ma poco flessibili, io non li uso mai e faccio associazioni estemporanee e personalizzate.

Rossi:

L'insulina si può iniettare sc in vari sedi: l'addome e le braccia garantiscono l'assorbimento più rapido e quindi sono preferibili per l'insulina rapida; natica e cosce danno un assorbimento più ritardato. E' preferibile ruotare le sedi di iniezione all'interno delle singole aree piuttosto che tra aree diverse.

Ressa:

Ancora oggi, alcuni pazienti vedono l'insulina come uno spettro malefico e rifiutano la terapia, probabilmente per la sua via di somministrazione sottocutanea, è possibile che quando cambierà le cose andranno meglio.

Io comunque insegno la metodica e seguo il paziente nelle prime autosomministrazioni, di solito dopo 2-3 giorni vanno avanti da soli.

Rossi:

E' già stata provata in studi preliminari l'insulina per via inalatoria. Ha il vantaggio indubbio di poter migliorare la compliance del paziente e sembra non comportare problemi a livello polmonare ma provoca comunque un aumento del peso corporeo, come l'insulina tradizionale. Vedremo. Per intanto una preparazione commerciale è già stata ritirata dal mercato [42].

Ressa:

Quando iniziare l'insulina nel diabetico tipo 2?

Rossi:

La terapia insulinica è indicata, nei diabetici tipo 2, quando ci sono sintomi iperglicemici (soprattutto perdita di peso) nonostante dieta adeguata e trattamento massimale con ipoglicemizzanti orali. Altre indicazioni dell'insulina nel diabetico tipo 2 sono uno scompenso acuto in seguito a cause intercorrenti (infezioni, traumi acuti, eventi cardiovascolari acuti, ecc.), il periodo perioperatorio e la gravidanza.

Prima di iniziare l'insulina bisognerebbe fare ogni sforzo per migliorare l'aderenza del paziente ad un corretto stile di vita (alimentazione, attività fisica). Si dovrebbe cercare anche di ottimizzare la terapia orale.

A dispetto di questi sforzi, tuttavia, la progressione naturale del diabete tipo 2 porta ad una perdita progressiva di beta-cellule per cui l'uso dell'insulina diviene obbligato.

Ressa:

Ai pazienti e ai familiari si dovrebbe insegnare il monitoraggio della glicemia e le modalità di somministrazione dell'insulina e a riconoscere e gestire, ma anche a prevenire, gli episodi ipoglicemici.

Con l'insulina è frequente l'aumento del peso, che può essere limitato da una dieta attenta e dall'esercizio fisico, oltre che dalla associazione con metformina.

Rossi:

Quando si inizia l'insulina [16] molti pazienti stanno assumendo sulfanilurea e metformina ai massimi dosaggi. La scelta migliore è quella di sospendere la sulfanilurea e iniziare una insulina intermedia associata ad insulina rapida (per esempio utilizzando le miscele già preparate in commercio nella proporzione 30/70), in due somministrazioni giornaliere (mattina e sera). La dose iniziale potrebbe essere di circa 0.5 U per kg (2/3 prima di colazione e 1/3 prima di cena). Si può iniziare anche con dosaggi inferiori, da aggiustare in seguito basandosi sulla glicemia.

Ressa:

Io mi comporto diversamente anche per far accettare al paziente l'insulina, parto solo con l'aggiunta di una somministrazione serale ritardo (10 unità) 2 ore dopo cena.

Aggiungo che il medico non deve aver paura di aggiungere l'insulina nei diabetici di tipo 2, essi sono per definizione insulino-resistenti, quindi le glicemie non colano a picco, sono i diabetici di tipo 1, gli insulino-privi, che mostrano una rapida risposta all'insulina.

Rossi:

Può essere utile continuare la metformina per prevenire, come dicevo, l'aumento del peso e ridurre la dose di insulina richiesta. In caso di mancato controllo glicemico lo schema insulinico può essere variato, passando a 3 (per esempio aggiungendo allo schema base insulina rapida a mezzogiorno). Alcune volte è necessario usare schemi più complessi con 4-5 somministrazioni giornaliere (3 somministrazioni di insulina rapida pre-prandiale e insulina ritardo alla mattina e alla sera).

Ressa:

Io passo gradualmente a 3 dosi: Rapida, Rapida, Rapida + Intermedia non preconstituita la sera, tanto il paziente ha accettato l'idea dell'insulina e non fa più resistenze; in soggetti "recettivi" tento le 4 dosi ma non ne ho molti.

Rossi:

Riassumo le caratteristiche principali delle varie insuline:

Insulina rapida o regolare: Inizio d'azione: 30 minuti; picco: 1-5 ore; durata: 8 ore

Insulina intermedia: Inizio d'azione: 30 minuti-3 ore; picco: 4-12 ore; durata: 18 ore

Insulina lenta: Inizio d'azione: 30 minuti-4 ore; picco: 6-12 ore; durata: 24-26 ore

Insulina ultralenta: Inizio d'azione: 2-4 ore; picco: 6-18 ore; durata: 26-28 ore

Ressa:

Quali sono i target di emoglobina glicata da raggiungere?



Rossi:

Le linee guida consigliano valori attorno al 7%, personalizzando però la soglia in base al paziente che abbiamo davanti. Direi di mantenersi attorno a valori del 7-8% perchè puntare su una terapia ipoglicemizzante troppo aggressiva potrebbe essere più dannoso che utile (almeno in certi tipi di diabetici), come suggerisce l'interruzione anticipata dello studio ACCORD (45,46).

Comunque l'argomento è stato diffusamente trattato in una nostra pillola a cui rimandiamo:

<http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=4056>

In un'altra pillola abbiamo invece riassunto due algoritmi suggeriti dalle nuove linee guida per il trattamento dell'iperglicemia: <http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=4308> [48].

D'altra parte un follow-up a lungo termine dell'UKPDS porta a concludere che anzitutto è importante controllare bene la pressione e poi che nei diabetici di nuova insorgenza si può cercare un controllo più accurato dell'equilibrio glicemico. Tutto questo si potrebbe riassumere come segue:

1) nei diabetici di vecchia data, in cui verosimilmente le complicanze cardiovascolari sono già presenti, in forma più o meno manifesta, ci si può accontentare di un controllo morbido dell'equilibrio glicemico: probabilmente è ragionevole cercare di arrivare a valori di HbA1c attorno a 7-7,5%

2) nei diabetici tipo 2 di nuova insorgenza può valere la pena di adottare una terapia ipoglicemizzante più intensiva e di arrivare a valori di glicemoglobina più bassi: probabilmente valori attorno al 6,5% sono adeguati.

Attualmente, alla luce degli ultimi studi, queste sono le posizioni condivise dalla letteratura.

Ressa:

Il medico che decide di gestire in proprio la terapia insulinica deve conoscere due fenomeni tra loro opposti: l'effetto Somogy e il fenomeno dell'alba. Vuoi parlarcene?

Rossi:

L'effetto Somogy è caratterizzato da una iperglicemia mattutina reattiva ad una ipoglicemia notturna. Si deve sospettare se pur aumentando l'insulina ritardo notturna non si corregge l'iperglicemia mattutina e se ne può avere la conferma misurando la glicemia alle 3 del mattino. La soluzione è nella riduzione (e non nell'aumento!) dell'insulina serale.

Ressa:

Quando mi è capitato di sospettarlo, l'ho detto chiaro al paziente, nessuno si è rifiutato di farsi l'autocontrollo a notte fonda.

Rossi:

Il fenomeno dell'alba è caratterizzato da un'iperglicemia mattutina dovuta ad una iperinsulinizzazione di GH nelle prime ore del mattino. Deve essere distinto dall'effetto Somogy e vi si rimedia spostando l'iniezione serale di insulina ritardo verso le ore 22-23.

Stucchi:

Visto che si parla di "effetti" e "fenomeni", anche se non prettamente in argomento, potresti dirci qualcosa pure sulla "luna di miele".

Rossi:

Accidenti Loris, ti diverti a complicarmi la vita? Ti rispondo ma solo perché ti conosco e so che non ci hai messo malizia, però ti concedo non più di due righe. Per "luna di miele" si intende quel particolare fenomeno che riguarda i diabetici tipo 1 i quali, dopo l'inizio della malattia e della terapia insulinica, mostrano un certo grado di ripresa della produzione insulinica tanto che il fabbisogno si fa molto basso. Tale periodo dura in genere alcuni mesi e poi la malattia si riaccende.

Ressa:

Loris è un perfezionista.
Parliamo ora dell'ipoglicemia.

Rossi:

L'ipoglicemia (definita come una glicemia < 50 mg/dL, ma i sintomi iniziali possono comparire per valori più elevati, attorno a 65 mg/dL) è dovuta a dosi troppo elevate di insulina; però si può verificare anche nel diabetico in terapia con soli farmaci per os, specialmente con le sulfoniluree a lunga emivita somministrate ad anziani con ridotta funzionalità renale, nell'insufficienza renale o epatica. Nei casi lievi si hanno solo sintomi aspecifici, in seguito compaiono sudorazioni, cardiopalmo, tremori, salivazione, e, per ipoglicemie gravi e prolungate, stato confusionale, alterazioni del comportamento, tremori e coma.

Ipoipoglicemie particolarmente gravi compaiono nelle prime ore della notte: è importante che il diabetico insulino-trattato sia istruito a misurare la glicemia bed-time e se riscontra valori inferiori a 110 mg/dL faccia uno spuntino (un bicchiere di latte e 3-4 biscotti).

E' importante anche non saltare i pasti e ridurre le dosi di insulina se si pratica attività fisica intensa oppure se si riduce la quantità del cibo. Il paziente dovrebbe imparare a riconoscere i sintomi iniziali dell'ipoglicemia (nausea, cefalea mattutina) ed abituarsi ad assumere bevande zuccherate e a portare sempre con sé delle zollette di zucchero. Nei casi gravi istruire i familiari ad usare glucagone 1 mg sc o im. Nei casi refrattari al glucagone si impiegano soluzioni glucosate concentrate per via infusiva.

Ressa:

L'errore che spesso fanno i diabetici è ingozzarsi di zucchero durante la crisi ipoglicemica, io consiglio un frutto o un pacchetto di crackers o una PICCOLA caramella.

Diversamente si passa da un estremo all'altro con iperglicemie che ci mettono giorni ad essere compensate.



Quando il reflattometro costava mezzo milione di vecchie lire, un giorno a settimana aprivo lo studio dal mattino alla sera e eseguivo io stesso i profili glicemici ai miei diabetici, mi sono capitate anche glicemie di 32 mg con il paziente che accusava "una leggera stanchezza", viceversa sintomi importanti con glicemia di 60 o poco meno.

Adesso che gli apparecchi sono di uso comune va molto meglio, per me e per loro.

Ci sono novità terapeutiche in vista? Rossi:

C'è l'exenatide, un peptide sintetico iniettabile per via sottocutanea che stimola il rilascio di insulina dalle cellule pancreatiche. Gli studi finora disponibili mostrano che, in aggiunta alla terapia orale, porta ad un miglior controllo glicemico. Tuttavia è gravato da effetti collaterali molto frequenti (nausea, vomito, diarrea) tanto che in alcuni studi la percentuale di pazienti che ha abbandonato il trattamento arrivava quasi al 20%.

Un'altra novità è il muraglitazar... Si tratta di un agonista dei PPARs..

Ressa:

Vuoi spiegare?

Rossi:

PPARs sta per Peroxisome Proliferator-Activated Receptors. Si tratta di fattori di trascrizione cellulare nucleare. I PPARs tipo gamma aumentano la sensibilità all'insulina mentre i tipo alfa aumentano l'ossidazione degli acidi grassi riducendo i trigliceridi e aumentando l'HDL. I glitazoni sono degli agonisti dei PPARs gamma mentre i fibrati sono agonisti dei PPARs alfa.

Il muraglitazar è il capostipite di una nuova classe farmacologica, gli agonisti duplici dei PPARs gamma e alfa.

Ressa:

Le premesse sembrerebbero buone...

Rossi:

E' presto per dirlo. La FDA si era detta pronta ad autorizzarlo all'immissione in commercio, ma uno studio che ha analizzato i dati disponibili suggerisce che il farmaco potrebbe essere gravato da un eccesso di eventi cardiovascolari e di scompenso cardiaco rispetto al placebo e al pioglitazone [32].

Ressa:

Altre novità in vista?

Rossi:

Le incretine potrebbero in futuro rappresentare una reale novità. Le incretine sono due ormoni prodotti a livello intestinale, il GIP (polipetide inibitorio gastrico) e il GLP-1 (Peptide glucagone-like). La secrezione di questi ormoni aumenta soprattutto dopo i pasti; essi stimolano la sintesi di insulina, da cui il loro nome. E' stato dimostrato che nei diabetici tipo 2 questo meccanismo risulta in qualche modo compromesso per cui si ha una ridotta produzione di incretine dopo l'assunzione di cibo.

Esiste già l'exenatide, un farmaco iniettabile che mima l'azione delle incretine. E' ora disponibile il sitagliptin, un farmaco somministrabile per os che agisce inibendo il DPP-4 (dipeptil-peptidasi 4), un enzima che inattiva e degrada le incretine. In una meta-analisi di 29 trials clinici [43] si è evidenziato che la terapia con incretine riduce la glicemoglobina più del placebo ed è non inferiore agli altri agenti ipoglicemici. Gli effetti collaterali più frequenti erano nausea e vomito e si è riscontrato anche un aumentato rischio di infezioni. Come per tutti i farmaci nuovi, non è nota la sicurezza per trattamenti di lungo periodo e mancano dati circa l'efficacia sugli esiti clinici cardiovascolari del diabete.

Un altro farmaco che agisce sull'asse delle incretine è il vildagliptin.

Stucchi:

Credo sia arrivato il momento di parlare del piede diabetico...

Rossi:

Il piede diabetico è espressione sia della neuropatia che della macroangiopatia con la frequente sovrapposizione di infezioni alle quali questi malati sono particolarmente sensibili.

Si enfatizza molto la prevenzione: esame del piede ogni 3-4 mesi, usare scarpe comode ed evitare di camminare a piedi nudi, igiene accurata del piede (lavare ogni giorno i piedi con acqua tiepida e asciugarli usando asciugamani morbidi, senza strofinare energicamente), tagliare le unghie con le apposite forbici senza punta, cambiare le calze quotidianamente, trattare precocemente una eventuale micosi, disinfettare subito e medicare anche ferite banali, se ci sono callosità ricorrere all'opera del chirurgo con asportazione delle stesse, se sono presenti alterazioni ossee usare scarpe correttive od ortopediche, in caso di arteriopatia inviare il paziente a consulenza presso un chirurgo vascolare. In realtà non ci sono prove che gli interventi educazionali siano in grado di prevenire le complicanze del piede diabetico, ma gli studi erano di qualità scadente per cui credo che istruzioni di questo tipo sia comunque bene darle. Neppure ci sono prove di buona qualità sulla efficacia preventiva delle calzature ortopediche. E' dimostrato invece che lo screening e l'invio ad ambulatori specialistici per la cura del piede diabetico riducono il tasso di amputazioni.

Le lesioni del piede diabetico variano da semplici erosioni cutanee ad ulcere profonde con notevoli fenomeni di edema e superinfezione fino a quadri di vera e propria osteomielite.

Una volta instaurate le lesioni il paziente va allettato, si deve medicare ogni giorno previo bagno del piede in acqua ossigenata per 15-20 minuti e asportazione di tutti i materiali necrotici. Bisogna iniziare una terapia antibiotica a largo spettro, spesso iniettabile.

Vari tipi di fasciature e di medicazioni hanno dato risultati incostanti. Nell'ulcera diabetica è invece dimostrata l'efficacia nel migliorare il tasso di guarigione del gambaletto gessato o dei gambaletti non rimovibili in fibra di vetro.

Non è dimostrata l'utilità di farmaci (asa, pentossifillina, prostaglandine). Si ricorre anche alla ossigenoterapia iperbarica, ma l'utilità è incerta anche se sembra possa ridurre il tasso di amputazioni ad un anno: gli studi al riguardo sono però di piccole dimensioni per un totale di soli 200 pazienti [29].



Ressa:

Raccomandazioni particolari per condizioni particolari?

Rossi:

E' utile che il clinico pratico sappia come comportarsi in alcune condizioni [17].

Contraccezione: la spirale è controindicata (maggior rischio di infezioni), preferire le pillole a basso dosaggio e valutare i rischi cardiovascolari aggiuntivi (fumo!)

Vaccinazioni: consigliare la vaccinazione antinfluenzale e antipneumococcica

Infezioni intercorrenti: non usare cotrimoxazolo (aumenta l'effetto delle sulfoniluree), continuare durante la malattia la terapia antidiabetica, se l'infezione è grave o le condizioni generali appaiono critiche ospedalizzare il paziente e iniziare terapia insulinica; in caso di diarrea o vomito aumentare l'idratazione (2-3 litri di liquidi al giorno) e sostituire cibi solidi con bevande zuccherate e minestre salate; ospedalizzare se compare iperglicemia e chetonuria.

Interventi chirurgici: preferire se possibile anestesia spinale; per piccoli interventi non modificare la terapia in atto; per interventi importanti passare a insulina e ottenere controllo metabolico ottimale.

Ressa:

Infine la gravidanza, grossa preoccupazione per la donna diabetica o per quella che ci diventa nel corso della gestazione.

Rossi:

Si debbono, infatti, distinguere due situazioni:

1. la donna diabetica che entra in gravidanza
2. un diabete che compare durante la gravidanza in una donna non diabetica (diabete gestazionale)

Il primo caso comporta rischi importanti (malformazioni congenite, chetoacidosi, distacco di placenta, parto pretermine, ecc.) e il compito del MMG è quello di inviare la paziente ad un centro specialistico per la terapia (obbligatoriamente insulina) e il follow-up.

Ressa:

Oppure se la segue lui con più accuratezza ...

Rossi:

Il diabete gestazionale (DG) è una situazione a minor rischio anche se può associarsi ad un aumento del rischio di aborto, macrosomia fetale (con conseguenti rischi durante il parto), proteinuria e ipertensione. Comporta anche un maggior ricorso al taglio cesareo.

Il diabete gestazionale di solito si manifesta negli ultimi mesi di gravidanza e si risolve dopo il parto, anche se in una percentuale non trascurabile (circa 15-20%) può residuare un vero e proprio diabete (per questo un paio di mesi dopo il parto è utile eseguire un OGTT o una glicemia).

La diagnosi di solito si pone quando la glicemia è ≥ 126 mg/dL in almeno due determinazioni (i criteri sono perciò gli stessi per gli adulti al di fuori della gravidanza).

Tuttavia può essere effettuato anche uno screening con la cosiddetta minicurva che impiega 50 grammi di glucosio e viene effettuata tra la 24° e la 28° settimana. Se la minicurva mostra una glicemia dopo 60 minuti ≥ 140 mg/dL si esegue un test da carico con 100 grammi di glucosio. L'interpretazione del test si fa secondo quanto suggerito da Carpenter e Coustan (1982): Glicemia basale < 95 mg/dL, Glicemia a 60 minuti: < 180 mg/dL, Glicemia a 120 minuti: < 155 mg/dL, Glicemia a 180 minuti: < 140 mg/dL. Si diagnostica diabete se 2 o più valori sono superiori a quella soglia.

Non c'è un consenso unanime su quali donne sottoporre allo screening con minicurva. Si dovrebbe limitare la pratica alle donne con fattori di rischio (familiarità per diabete, macrosomia fetale precedente vale a dire neonato di peso > 4000 grammi, BMI > 28 , due o più aborti spontanei precedenti, donne con precedente diabete gestazionale).

L'American Diabetes Association consiglia di sottoporre allo screening anche le donne con età > 25 anni. Altri di estenderlo a tutte le gravidanze. Attualmente mi sembra questa la tendenza imperante.

Ressa:

Non lo sai ancora? La gravidanza è, per molti, una malattia che ne fa venire altre!

Rossi:

Nel diabete gestazionale si devono attuare adeguati correttivi sulla dieta, consigliare esercizio fisico [18] e automonitoraggio giornaliero della glicemia, controllo di proteinuria e pressione arteriosa e del peso corporeo.

L'ADA consiglia la terapia insulinica per glicemie ≥ 95 mg/dL a digiuno e ≥ 120 mg/dL post-prandiali. In realtà il diabete gestazionale è ancora oggetto di dibattito e le raccomandazioni delle linee guida circa lo screening indiscriminato (che probabilmente comporterà un aumento dei tagli cesarei) e le indicazioni alla terapia insulinica (non vi è dimostrazione [19] che nelle gravide con iperglicemia asintomatica il trattamento migliori gli outcomes) sembrano troppo aggressive. Ritengo che il compito del clinico pratico sia soprattutto quello di tranquillizzare la paziente e seguirla attentamente insistendo sulle misure non farmacologiche.

Tuttavia un lavoro molto recente [30] di tipo randomizzato e controllato mostra che il trattamento con dieta, monitoraggio della glicemia e insulina quando necessaria a mantenere il controllo glicemico porta ad una riduzione delle complicanze perinatali e ad un miglioramento della qualità di vita rispetto alle donne che vengono trattate in modo meno intensivo. Vi è da notare tuttavia che nel gruppo trattato in maniera aggressiva si aveva un maggior numero di ricoveri dei neonati e di induzione terapeutica del parto. Questi risultati vanno quindi presi con cautela perché se è vero che il trattamento intensivo del DG porta a migliori esiti nel contesto sterilizzato degli RCT non è detto che questo sia vero nel mondo reale ove le pazienti sono seguite in modo meno rigoroso e una terapia insulinica esagerata potrebbe portare a episodi ipoglicemici pericolosi per la madre e per il feto.

Il diabete gestazionale è stato ampiamente trattato in una nostra pillola alla quale rimandiamo:

<http://www.pillole.org/public/aspnuke/newsall.asp?id=3992>



Ressa:

Ci siamo lasciati indietro il discorso della possibile prevenzione del diabete tipo 2.

Rossi:

La malattia riconosce, come abbiamo visto, nella maggior parte dei casi una insulinoresistenza periferica, di solito legata al sovrappeso e all'obesità. L'obesità infatti costituisce uno dei principali fattori di rischio per lo sviluppo del diabete, insieme con la familiarità, ed è quindi ragionevole ritenere che se si riesce a intervenire in quella lunga fase asintomatica (anche di decenni) che precede lo sviluppo del diabete ne se potrebbe prevenire l'insorgenza.

Ci sono in proposito alcuni studi in cui sono stati arruolati soggetti a rischio (IFG o IGT, obesità) sottoposti a vari tipi di terapia. Per esempio in uno studio un intervento sullo stile di vita risultò significativamente più efficace della metformina nel prevenire l'insorgenza del diabete [4]. In un altro [5] anche l'acarbosio si è dimostrato in grado di prevenire o ritardare l'insorgenza di diabete, tuttavia l'elevata incidenza di effetti collaterali (flatulenza, diarrea) rende difficile proporre questo tipo di trattamento. Nello studio DREAM [37,38] sono stati invece testati il ramipril e il rosiglitazone. Mentre per l'aceinibitore non si sono ottenuti risultati superiori al placebo il rosiglitazone ha dimostrato di prevenire un caso di diabete ogni 7 pazienti a rischio trattati per 3 anni, tuttavia vi era un aumento dei casi di scompenso cardiaco (anche se gli eventi cardiovascolari totali non differivano dal placebo) e non sono ancora noti gli effetti a lungo termine di tale terapia.

Il messaggio mi sembra chiaro: allo stato attuale le misure atte a ridurre l'obesità e in generale le modificazioni dello stile di vita (insieme al trattamento di eventuali fattori di rischio come l'ipertensione) appaiono la strategia di scelta nei pazienti a rischio di sviluppare un diabete.

Ressa:

Bene, direi che con quest'ultima annotazione abbiamo proprio terminato.

BIBLIOGRAFIA

1. Gruppo DECODE. BMJ 1998; 317:371
2. Gruppo DECODE. Lancet 1999; 354:617
3. Barzilary JI et al. Lancet 1999; 354:622
4. Diabetes prevention Program Research Group. N. Engl J Med 2002;346:393
5. The STOP-NIDDM Trial Research Group. Lancet 2002;359:2072
6. USPSTF. Ann Intern Med 2003;138:212
7. United Kingdom Prospective Diabetes Study. Lancet 1988;352:837,854
8. United Kingdom Prospective Diabetes Study. BMJ 1998; 317:703,713
9. United Kingdom Prospective Diabetes Study. JAMA 1999;281:2005
10. Eur Heart J 2004;25:10
11. AHA/ADA Consensus Statement. Circulation 2003;108:2941
12. Medscape Medical News 2003 Feb 28; sito internet: www.medscape.com
13. Medscape Medical News 2003 Feb 28; sito internet: www.medscape.com
14. Sacco M et al. Diabetes Care. 2003;26:3264-3272
15. Diabetes Care 2003; 26: 2238
16. McIntyre M. Practitioner July 2003;247:583
17. Società Italiana di Diabetologia. Il diabete mellito. 1997
18. Brankston GN, et al. Am J Obstet Gynecol 2004;190:188
19. Tuffnell DJ et al. In The Cochrane Library, Issue 3, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
20. Yki-Jarvinen H. N Engl J Med 2004;351:1106
21. Woerle HJ et al. Arch Intern Med 2004; 164:1627-1632
22. Selvin E et al. Ann Intern Med 2004; 141:421-431
23. Khaw K-T et al. Ann Intern Med 2004; 141:413-420
24. Clinical Evidence Edizione Italiana; 2001:276
25. Fung TT et al. Arch Intern Med. 2004;164:2235-2240
26. Brown LC et al. CMAJ 2004; 171:1189-1192
27. Drug and Therapeutics Bulletin, Ed italiana. 2004:77-80.
28. Davidson MB. Starting insulin therapy in type 2 diabetic patients: Does it really matter how? Diabetes Care 2005 Feb; 28:494-5
29. Roeckl-Wiedmann I et al. Systematic review of hyperbaric oxygen in the management of chronic wounds. Br J Surg January 2005;92:24-32
30. Crowther Ca et al. for the Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of Treatment of Gestational Diabetes Mellitus on Pregnancy Outcomes. N Engl J Med 2005 Jun 16; 352: 2477-2486
31. Dormandy JA et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. Lancet 2005 Oct 8; 366:1279-1289.
32. Nissen SE et al. Effect of muraglitazar on death and major adverse cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. JAMA 2005 Nov 23; 294:2581-2586
33. Casas JP et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. Lancet 2005 Dec 10; 366: 2026-2033.
34. Simpson SH et al. Dose-response relation between sulfonylurea drugs and mortality in type 2 diabetes mellitus : a population- based cohort study. CMAJ 2006 Jan 17; 174: 169-174
35. Meinert CL et al. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset



diabetes. II. Mortalità results. *Diabetes* 1970; 19 (Suppl): 789-830

36. Canadian Diabetes Association Clinical Practices Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2003 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2003; 27 (Suppl): S1-140.
37. The DREAM Trial Investigators. Effect of Ramipril on the Incidence of Diabetes. *N Engl J Med*. 2006 Oct 12; 355:1551-1562.
38. The DREAM Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006 Sept 23; 368:1096-1105.
39. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. *Diabetes Care* 2006 Aug;29:1963-1972.
40. Ong CR et al. Long-Term Efficacy of Metformin Therapy in Nonobese Individuals With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2006 Nov; 29: 2361-2364
41. Nathan DM et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. Update regarding the thiazolidinediones. *Diabetes Care* 2008 Jan; 31:173-175
42. Bayley CJ et al. Why is Exubera being withdrawn? *BMJ* 2007 Dec 1; 335:1156
43. Amori RE et al. Efficacy and Safety of Incretin Therapy in Type 2 Diabetes: Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2007 Jul 11;298:194-206
44. American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations 2008. *Diabetes Care* 2008 Jan; Vol 31; Suppl. 1
45. <http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=3795>
46. <http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=3796>
47. Belch J et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008; 337:a1840.
48. Nathan DM et al. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2008 Dec. 31:1-11.
49. Selvin E et al. Cardiovascular Outcomes in Trials of Oral Diabetes Medications. A Systematic Review *Arch Intern Med*. 2008 Oct 27;168:2070-2080.
50. Ogawa H et al. for the Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators. Low-Dose Aspirin for Primary Prevention of Atherosclerotic Events in Patients With Type 2 Diabetes. A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2008 Nov 12;300:2134-2141.
51. Holman RR et al. Long-Term Follow-up after Tight Control of Blood Pressure in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008 Oct 9; 359: 1565-1576
52. Holman RR et al. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008 Oct 9; 359:1577-1589.
53. Aspirin for the Prevention of Cardiovascular Disease: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009 Mar 17; 150: 396-404
54. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials *Lancet* 2009 May 30; 373:1849-1860
55. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GFM, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: Meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; DOI:10.1136/bmj.b4531.