



Università degli Studi
"Federico II" di Napoli



Dipartimento di Farmacia
Università degli Studi di Napoli "Federico II"

Farmaci e Malattie

Vol. 1

Diabete Mellito tipo 2
Malattia di Alzheimer
Sclerosi Multipla

Prof. Ettore Novellino

Dipartimento di Farmacia

Centro Interdipartimentale di ricerca in
farmacoeconomia e farmacoutilizzazione (CIRFF)

Università degli studi Federico II di Napoli

Tutti i testi di questo volume sono stati revisionati e aggiornati al luglio 2016





© 2016 EDRA S.p.A. – Tutti i diritti riservati
Edra S.p.A.
Via G. Spadolini 7, 20141 Milano
Tel. 02 881841 – Fax 02 88184.302

Giorgio Albonetti

Presidente

Ludovico Baldessin

Chief Operations Officer

Questo volume è stato realizzato con il contributo del Centro Interdipartimentale di Ricerca in Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione (CIRFF) e il sostegno dell'AIFA attraverso il Progetto "Osservatorio sull'appropriato uso del farmaco" (Fondi Farmacovigilanza Attiva 2010/2011)

Stampa:

I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica, di riproduzione e adattamento totale o parziale con qualsiasi mezzo (compresi i microfilm e le copie fotostatiche), sono riservati per tutti i Paesi.

La medicina è una scienza in continua evoluzione. La ricerca e l'esperienza clinica ampliano costantemente le nostre conoscenze, soprattutto in relazione alle modalità terapeutiche e alla farmacologia. Qualora il testo faccia riferimento al dosaggio o alla posologia di farmaci, il lettore può essere certo che autori, curatori ed editore hanno fatto il possibile per garantire che tali riferimenti siano conformi allo stato delle conoscenze al momento della pubblicazione del libro. Tuttavia, si consiglia il lettore di leggere attentamente i foglietti illustrativi dei farmaci per verificare personalmente se i dosaggi raccomandati o le controindicazioni specificate differiscano da quanto indicato nel testo. Ciò è particolarmente importante nel caso di farmaci usati raramente o immessi di recente sul mercato.

Fuori commercio

Finito di stampare nel mese di xx 2016

Autori

CAPALDO Brunella

*Dipartimento di Medicina Clinica e
Chirurgia - Università Federico II, Napoli*

CAROTENUTO Antonio

*Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive e
Odontostomatologiche, Università Federico II, Napoli*

CARRIERI Pietro Biagio

*Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive e
Odontostomatologiche, Università Federico II, Napoli*

CERILLO Ilaria

*Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive e
Odontostomatologiche, Università Federico II, Napoli*

CIARAVOLO Rosa

Presidente AISM - Sezione Provinciale di Napoli

COCOZZA Sara

*Dipartimento di Medicina Clinica e
Chirurgia, Università Federico II, Napoli*

DE FILIPPIS Anna

*Dipartimento di Medicina Clinica e
Sperimentale, Università Federico II, Napoli*

DELFINO Roberto

*Dipartimento di Sanità pubblica – Controllo gestione
A.O.U., Università Federico II, Napoli*

DELLA PEPA Giuseppe

*Dipartimento di Medicina Clinica e
Chirurgia - Università Federico II, Napoli*

FIorentino Denise

*Centro Interdipartimentale di Ricerca in Farmacoeconomia
e Farmacoutilizzazione (CIRFF) c/o Dipartimento di
Farmacia - Università Federico II, Napoli*

GALLOTTA Giovanni

*Dipartimento di Medicina Clinica e
Chirurgia, Università Federico II, Napoli*

GUERRIERO Francesca

*Centro Interdipartimentale di Ricerca in Farmacoeconomia
e Farmacoutilizzazione (CIRFF) c/o Dipartimento di
Farmacia - Università Federico II, Napoli*

IADEVAIA Vincenzo

*Centro Interdipartimentale di ricerca in
Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione (CIRFF) c/o
Dipartimento di Farmacia, Università Federico II, Napoli*

IANNICELLI Anna Maria

DAI di Pediatria A.O.U., Università Federico II, Napoli

INGLESE Matilde

*Department of Neurology, Radiology and Neurosciences,
Mount Sinai School of Medicine, New York, NY USA*

MAZZARELLA Raffaella

*Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia
Università Federico II, Napoli*

MENDITTO Enrica

*Centro Interdipartimentale di ricerca in
Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione (CIRFF) c/o
Dipartimento di Farmacia, Università Federico II, Napoli*

MILAN Graziella

Centro geriatrico Frullone ASL Napoli 1 Centro - Napoli

MONTELLA Silvana

Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive e Odontostomatologiche, Università Federico II, Napoli

MUSELLA Caterina

Presidente AIMA Napoli Onlus - Sezione Campania

NOVELLINO Ettore

*Direttore Dipartimento di Farmacia,
Università Federico II, Napoli*

*Direttore Centro Interdipartimentale di ricerca in
Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione (CIRFF)*

OREFICE Giuseppe

Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive e Odontostomatologiche, Università Federico II, Napoli

OREFICE Nicola Salvatore

Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive e Odontostomatologiche, Università Federico II, Napoli

ORLANDO Valentina

Centro Interdipartimentale di Ricerca in Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione (CIRFF) c/o Dipartimento di Farmacia - Università Federico II, Napoli

PATERNÒ Roberto

*Dipartimento di Medicina Clinica e
Sperimentale, Università Federico II, Napoli*

PETRACCA Maria

*Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive e Odontostomatologiche, Università Federico II, Napoli
Department of Neurology, Radiology and Neurosciences,
Mount Sinai School of Medicine, New York, NY USA*

POSTIGLIONE Alfredo

*Dipartimento di Medicina Clinica e
Chirurgia, Università Federico II, Napoli*

PUTIGNANO Daria

Centro Interdipartimentale di ricerca in Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione (CIRFF) c/o Dipartimento di Farmacia, Università Federico II, Napoli

PUTIGNANO Salvatore

*ASL Napoli 1 Centro - Centro Demenze Geriatria
Territoriale - Regione Campania*

RICCARDI Gabriele

*Dipartimento di Medicina Clinica e
Chirurgia Università Federico II, Napoli*

RIVELLESE Angela A.

*Dipartimento di Medicina Clinica e
Chirurgia Università Federico II, Napoli*

SANTARPIA Concetta

*Dipartimento di Medicina Clinica e
Sperimentale, Università Federico II, Napoli*

SORRENTINO Paolo

Centro geriatrico Frullone ASL Napoli 1 Centro - Napoli

VACCARO Olga

*Dipartimento di Medicina Clinica e
Chirurgia, Università Federico II, Napoli*

VETRANI Claudia

*Dipartimento di Medicina Clinica e
Chirurgia Università Federico II, Napoli*

**CENTRO INTERDIPARTIMENTALE DI RICERCA
IN
FARMACOECONOMIA E FARMACOUTILIZZAZIONE**

COLLANA SCIENTIFICA E SOCIO-SANITARIA

Fondata e diretta da Ettore Novellino

TEMI TRATTATI

CONCORSI PER FARMACIE	COSMETICOVIGILANZA
ECONOMIA E GESTIONE DELLA FARMACIA	MANUALI PRATICI-PROFESSIONALI
FARMACOECONOMIA/FARMACOUTILIZZAZIONE	LABORATORIO DI COSMECEUTICA
NUTRACEUTICA/DIETETICA/ALIMENTAZIONE	TECNICA DI PREPARAZIONI GALENICHE
LEGISLAZIONE FARMACEUTICA	AGGIORNAMENTO PROFESSIONALE

PUBBLICAZIONI

Tirocinio Professionale in Farmacia (vol.1 e vol.2, Ed. 2001)

V. Tortorella, E. Novellino, V. Iadevaia

Nuova Cultura della Terapia del Dolore presso gli Operatori Sanitari (Ed. 2005)

E. Novellino, V. Iadevaia

Doping: il Killer della Salute (Ed. 2006)*

E. Novellino, V. Iadevaia

Ricetta Medica e Dispensazione dei Medicinali in Farmacia - Vademecum per il Medico ed il Farmacista (Ed. 2007)

C. Cinquegrana, A. Citarella

Gestione Tecnico- Professionale della farmacia [vol.1 e vol.2] (Ed. PuntoEffe 2012)*

E. Novellino, V. Iadevaia

Le pubblicazioni contrassegnate con asterisco, con testi periodicamente aggiornati, saranno disponibili gratuitamente in formato elettronico a partire da gennaio 2017 sul sito del CIRFF (www.cirff.it).

Prefazione

Da oltre un decennio è stato introdotto in Italia il sistema di Educazione Continua in Medicina (ECM) (D. Lgs n. 229/1999) ovvero il processo di aggiornamento scientifico che tutto il personale sanitario è tenuto ad effettuare tramite l'acquisizione di nuove conoscenze, abilità e attitudini per una pratica professionale competente ed esperta. Le finalità di tale attività (art. 16 bis D. Lgs n. 229/1999) riguardano l'elaborazione di una adeguata e appropriata risposta ai bisogni dei pazienti, alle esigenze di efficienza del Servizio Sanitario Nazionale e allo sviluppo professionale.

Il programma nazionale di ECM è rivolto a tutto il personale sanitario, medico e non medico, dipendente o libero professionista, operante nella sanità, sia privata che pubblica, che ha l'obbligo deontologico di acquisire e mettere in pratica nuove conoscenze e competenze al fine di offrire una assistenza sanitaria qualitativamente valida. È prevista infatti l'attribuzione di un determinato numero di "crediti formativi" annuali, che indicano la quantità della formazione e/o dell'apprendimento effettuato in occasione delle attività ECM, per ogni area specialistica medica e per tutte le professioni sanitarie.

Le attività di formazione, svolte con modalità diverse: es. "Formazione residenziale", "Formazione sul campo" o "Formazione A Distanza (FAD)", sono certificate e attestate dai Provider a tutti i partecipanti, previo accertamento dell'apprendimento.

In tale contesto i ricercatori del Centro Interdipartimentale di Ricerca in Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione (CIRFF) del Dipartimento di Farmacia dell'Università degli Studi di Napoli Federico II, insieme a un esperto e collaudato team di clinici hanno dato il via, nel corso degli anni 2014 e 2015, ad una serie di ECM- FAD, in coerenza con il nostro progetto dal titolo "**Farmaci e Malattie**". In particolar modo si è voluto proporre un'offerta formativa volta a soddisfare esigenze culturali e professionali di natura clinico-terapeutica per diverse patologie di rilievo clinico e sociale, rendendo viva la comunicazione tra i diversi operatori sanitari e garantendo una informazione scientifica efficace ed indipendente.

Il progetto è nato, infatti, dall'idea di condividere esperienze degli Autori con diverse competenze specialistiche ed in grado di offrire motivi di approfondimento su particolari tematiche cliniche e farmacologiche che rivestono interesse generale per i servizi socio-sanitari.

Gli articoli scientifici prodotti sono stati raggruppati **in due volumi** che si aggiungono alle pubblicazioni della "Collana Scientifica e Socio-Sanitaria". I corsi degli ECM-FAD dell'**anno 2014**, con i testi aggiornati al **luglio 2016** per le attualità clinico-terapeutiche, hanno finalità di consultazione per l'attività professionale, mentre i corsi dell'**anno 2015** sono attualmente attivi e disponibili per l'acquisizione di **37,5 crediti** necessari per la formazione permanente.

Prof. Ettore Novellino

Indice generale

DIABETE MELLITO TIPO 2		
MODULO 1		
Il diabete mellito: classificazione, diagnosi e quadro clinico	2	
<i>Olga Vaccaro, Sara Coccozza</i>		
Sintomi	2	
Criteri diagnostici	2	
Classificazione	3	
Diabete tipo 1	4	
Diabete tipo 2	4	
Diabete gestazionale (GDM)	5	
Altri aspetti specifici del diabete	5	
Diabete secondario	5	
Alterata regolazione glicemica	6	
MODULO 2		
Epidemiologia e fisiopatologia del diabete	8	
<i>Brunella Capaldo, Giuseppe Della Pepa</i>		
Prevalenza, incidenza, trend temporale del DM tipo 1 e del DM tipo 2	8	
Fattori di rischio del DM tipo 2	9	
Patogenesi del DM tipo 2: alterazioni anatomiche e funzionali della beta cellula	10	
Insulinoresistenza	11	
MODULO 3		
Diabete, prevenzione delle complicanze acute e croniche	14	
<i>Angela A. Rivellese, Raffaella Mazzarella</i>		
Introduzione	14	
Complicanze acute del diabete mellito	14	
Complicanze croniche del diabete mellito	16	
MODULO 4		
Terapia non farmacologica del diabete	22	
<i>Gabriele Riccardi, Claudia Vetrani</i>		
Autocontrollo glicemico	22	
Esercizio fisico	22	
Dieta	22	
Alimenti per diabetici	24	
Alimenti funzionali	24	
Aspetti organizzativi e gestionali	25	
Conclusioni	25	
MODULO 5		
Terapia insulinica	28	
<i>Ettore Novellino, Enrica Menditto, Daria Putignano, Vincenzo Iadevaia</i>		
Cenni storici	28	
Impiego in terapia	28	
Struttura dell'insulina	29	
Meccanismo d'azione ed effetti	30	
Insulina nativa	31	
Insuline ricombinanti	32	
Vie di somministrazione	33	
Escrezione di insulina	34	
Interazioni	34	
Effetti collaterali	34	
Prospettive future	35	
MODULO 6		
Terapia farmacologica del diabete mellito tipo 2	36	
<i>Ettore Novellino, Enrica Menditto, Daria Putignano, Vincenzo Iadevaia</i>		
Introduzione	36	
Farmaci stimolanti la secrezione di insulina	37	
Farmaci che aumentano la risposta all'insulina endogena	38	
Farmaci che modificano l'assorbimento intestinale dei carboidrati	39	
Farmaci peptidici regolatori del metabolismo glucidico	40	
ADDENDUM		
Diabete mellito tipo 2: nuovi farmaci in terapia	48	
<i>Enrica Menditto, Valentina Orlando, Denise Fiorentino, Francesca Guerriero, Gabriele Riccardi, Angela A. Rivellese</i>		

Nuove insuline	48	Anamnesi	82
Incretine	49	Tomografia computerizzata e risonanza magnetica	82
Inibitori del dipeptidil-peptidasi 4 (DPP-4)	50	Test neuropsicologici	82
Inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT - 2)	51	Esami di laboratorio e strumentali	83
		Altri esami strumentali e di laboratorio	84
		Criteri diagnostici standardizzati utilizzati nella diagnosi AD	84
		Conclusioni	85
MALATTIA DI ALZHEIMER			
MODULO 1			
Malattia di Alzheimer: il paziente, la famiglia, la società	60		
<i>Pietro Biagio Carrieri, Ilaria Cerillo</i>			
La memoria: concetti generali	60	MODULO 5	
Memoria in relazione all'intervallo di ritenzione	60	Terapia non farmacologica	88
Memoria a breve termine (<i>short term memory</i>)	60	<i>Alfredo Postiglione, Giovanni Gallotta, Graziella Milan,</i>	
Memoria a lungo termine (<i>long term memory</i>)	61	<i>Paolo Sorrentino, Caterina Musella</i>	
Disturbi della memoria: amnesie	61	Introduzione	88
Demenze: introduzione	62	Interventi di stimolazione/ riattivazione cognitiva	88
Definizione delle demenze e classificazione	62	Musicoterapia	88
Principali forme di demenza	63	Terapia effettuata con l'ausilio di animali (<i>Pet- therapy</i>)	88
Epidemiologia delle demenze,		Interventi di riabilitazione cognitiva	89
con particolare riferimento alla malattia di Alzheimer	64	Approcci aspecifici	89
La malattia di Alzheimer in Italia	66	Terapia di riorientamento nella realtà (<i>Reality orientation therapy, ROT</i>)	89
		Terapia della reminiscenza (<i>Reminiscence therapy</i>)	
		Terapia basata sull'accettazione della realtà nella quale il paziente è convinto di vivere (<i>Validation therapy</i>)	90
MODULO 2		Approcci specifici	90
Etiopatogenesi della malattia di Alzheimer	70	Riabilitazione della memoria (<i>Memory training</i>)	90
<i>Pietro Biagio Carrieri, Ilaria Cerillo</i>		Attività motoria	90
Introduzione	70	Conclusioni	90
Etiopatogenesi	70	Le associazioni dei familiari (AIMA): ruolo, obiettivi e attività	92
Fattori genetici e fattori di rischio nelle demenze	71	Le vittime nascoste: i <i>caregiver</i>	92
Anatomia patologica	72	La formazione del <i>caregiver</i>	93
Recettori, neurotrasmettitori e malattia di Alzheimer	72	La formazione al <i>caregiver</i> formale: l'esperienza della Regione Campania	94
		La formazione del <i>caregiver</i> informale	94
MODULO 3			
Aspetti preclinici e clinici della malattia di Alzheimer	76	MODULO 6	
<i>Pietro Biagio Carrieri, Ilaria Cerillo</i>		La terapia farmacologica della malattia di Alzheimer	96
Fase preclinica: declino cognitivo lieve	76	<i>Alfredo Postiglione, Graziella Milan, Paolo Sorrentino,</i>	
Malattia di Alzheimer: la sintomatologia	77	<i>Enrica Menditto, Daria Putignano, Valentina Orlando</i>	
Fase iniziale	77	Introduzione	96
Fase intermedia	77	Inibitori dell'acetilcolinesterasi	96
Fase avanzata	79	Proprietà farmacodinamiche,	
MODULO 4			
Diagnosi di malattia di Alzheimer	82		
<i>Pietro Biagio Carrieri, Ilaria Cerillo</i>			
Introduzione	82		

posologia e modalità di somministrazione	97
Effetti collaterali	100
Controindicazioni	100
Antagonista N-metil-D-aspartato (NMDA): la memantina	100
Effetti collaterali	101
Controindicazioni	101
Switch prescrittivo	101
Co-prescrizione di inibitori delle colinesterasi e di memantina	101
Regimi di dispensazione	101
Altri trattamenti farmacologici	102
Altri farmaci	102
I disturbi del comportamento	103
Nuove prospettive farmacologiche	106

MODULO 7

Assistenza e tutele legali all'ammalato di Alzheimer 108

<i>Pietro Biagio Carrieri, Caterina Musella, Valentina Orlando, Alfredo Postiglione, Salvatore Putignano</i>	
Interventi del servizio sanitario nazionale per l'ammalato di AD	108
La rete assistenziale	109
Status e prospettive dell'organizzazione del servizio assistenziale domiciliare	111
Reati contro le persone affette da malattia di Alzheimer	111
Tutele legali nel soggetto con malattia di Alzheimer	112
Circonvenzione d'incapace e incapacità naturale	112
Abbandono d'incapace (Art. 591 C.P.)	112
Interdizione e Inabilitazione	112
Amministratore di sostegno	113
Il consenso informato	113
Consenso informato e partecipazione a sperimentazioni cliniche	113
Bisogni del paziente e della famiglia e costi per l'assistenza della persona con AD	114
Conclusioni e prospettive future	115

SCLEROSI MULTIPLA

MODULO 1

Caratteristiche generali, epidemiologia e genetica della Sclerosi Multipla (SM) 118

<i>Giuseppe Orefice, Antonio Carotenuto, Silvana Montella</i>	
Introduzione	118
Caratteristiche generali della SM	118
Genetica della sclerosi multipla	119
Epidemiologia della SM	121

MODULO 2

Eziologia, patogenesi fattori di rischio e anatomia patologica della Sclerosi Multipla (SM) 126

<i>Roberto Paternò, Anna De Filippis, Concetta Santarpia</i>	
Eziologia	126
Patogenesi	127
Fattori di rischio	128
Anatomia patologica	129

MODULO 3

Sclerosi Multipla: sintomatologia clinica e differenti decorsi della malattia 132

<i>Pietro Biagio Carrieri, Giuseppe Orefice</i>	
Segni e sintomi	132
Sintomatologia di esordio	132
Segni e sintomi nella fase di stabilizzazione della malattia	135
Disturbi cognitivi nella SM	135
Decorso clinico	136
Fattori prognostici	137

MODULO 4

Sclerosi Multipla: criteri e tecniche diagnostiche, scale di valutazione di disabilità 140

<i>Pietro Biagio Carrieri, Giuseppe Orefice, Maria Petracca, Matilde Inglese</i>	
Criteri diagnostici	140
Risonanza magnetica (RM): diagnostica convenzionale	140
Lesioni corticali e risonanza magnetica	142
Tecniche avanzate di RM quantitativa	142
Esame del liquor	144
Scale di valutazione	144
Scale di valutazione della disabilità	144
Scala MSFC (<i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i>)	144

SCALA NRS (<i>Neurological Rating Scale</i>)	145	Disturbi motori	166
Scala di valutazione della deambulazione	146	Disturbi sfinterici	166
Scala di valutazione per la fatica	146	Problematiche psicologiche	166
Scala di quantificazione della spasticità	146	Il rapporto infermiere- paziente	166
Scala di valutazione per la qualità di vita	146	Assistenza domiciliare	166
MODULO 5		Riconoscimento socio-sanitari ed economici per la persona affetta da SM	167
La terapia farmacologica della Sclerosi Multipla (SM) 148		Procedure per ottenere i benefici previste dalla legge	167
<i>Valentina Orlando, Pietro Biagio Carrieri, Vincenzo Iadevaia, Enrica Menditto, Giuseppe Orefice, Nicola Salvatore Orefice, Daria Putignano</i>		Benefici previsti per i soggetti con SM che presentano compromissioni psico-fisiche	167
Aspetti generali della terapia per SM	148	Ruolo dell'SSN e dei centri regionali specializzati e costo assistenziale della malattia	168
Trattamento delle recidive	149	La persona con SM e la sua famiglia	169
Trattamento cronico per la prevenzione delle recidive	149	AIMS: un impegno a 360° contro la sclerosi multipla	170
Trattamenti di prima linea	150	Risposte ai test	175
Immunomodulanti	150	Indice degli autori	177
Immunosoppressori autorizzati per il trattamento della SM	152		
Immunosoppressori <i>off-label</i> o cosiddetti storici	153		
Trattamento di seconda linea	154		
Farmaci in fase di sperimentazione	157		
Prospettive future: terapia con cellule staminali	159		
Terapie sintomatiche	159		
Spasticità	159		
Fatica	160		
Disturbi vescicali e gastrointestinali	160		
Altri sintomi	162		
Conclusioni	162		
MODULO 6			
Terapia non farmacologica della Sclerosi Multipla 164			
<i>Pietro Biagio Carrieri, Rosa Ciaravolo, Roberto Delfino, Anna Maria Iannicelli, Enrica Menditto, Giuseppe Orefice, Daria Putignano</i>			
Una patologia complessa	164		
Counseling	164		
Riabilitazione	164		
Terapia occupazionale	165		
Logopedia	165		
Riabilitazione cognitiva	165		
Yoga	165		
Musicoterapia	165		
I bisogni dell'ammalato e l'assistenza infermieristica	166		

CORSI ECM FAD PER FARMACISTI DI COMUNITÀ E TERRITORIALI ANNO 2014

TESTI AGGIORNATI AL LUGLIO 2016

DIABETE MELLITO TIPO 2

MALATTIA DI ALZHEIMER

SCLEROSI MULTIPLA

MODULO 1

Il diabete mellito: classificazione, diagnosi e quadro clinico

ABSTRACT

Il diabete mellito è una malattia cronica, progressiva, in costante aumento nella popolazione. La patologia non sempre si manifesta in maniera evidente, tuttavia essa può causare gravi danni a molti organi vitali, anche rimanendo asintomatica. Il modulo affronta le problematiche legate alla diagnosi e alla classificazione delle varie forme di diabete, con l'obiettivo di coinvolgere tutti gli operatori della salute nell'identificazione degli individui a rischio e nella applicazione delle corrette procedure diagnostiche

Olga Vaccaro, Sara Coccozza

*Dipartimento di Medicina Clinica e
Chirurgia, Università Federico II, Napoli*

SINTOMI

I sintomi tipici del diabete mellito sono: poliuria (aumentata produzione di uri-na) e conseguente polidipsia (aumentata sensazione di sete), polifagia, senso di stanchezza e perdita di peso, infezioni genitali e delle vie urinarie. La gravità del quadro clinico alla diagnosi dipende dal tipo di diabete. Nel caso di deficit totale di secrezione di insulina (è il caso del diabete tipo 1, come vedremo in seguito) l'esordio è spesso acuto, caratterizzato da iperglicemia marcata, di-magrimento marcato e talvolta da una situazione metabolica complessa de-finita chetoacidosi diabetica. La poliuria si manifesta quando i livelli di glicemia sono sufficientemente elevati da superare la capacità di riassorbimento del glucosio filtrato con le urine da parte del tubulo renale e quindi il glucosio vie-ne perso con le urine (glicosuria) portandosi dietro acqua (diuresi osmotica). Con la perdita di liquidi si verifica anche una perdita di elettroliti che causa, nei casi più gravi, una grave alterazione dell'equilibrio idroelettrolitico associato a disidratazione. Inoltre, in presenza di deficit assoluto di insulina il nostro orga-nismo non riesce a utilizzare il glucosio come substrato energetico e utilizza come fonte di energia i lipidi della dieta e anche quelli di deposito, producendo dimagrimento e generando una notevole quantità di corpi chetonici, cioè aci-di organici deboli (acido acetoacetico e acido idrossibutirrico) che, se il deficit di insulina non viene corretto, si accumulano nell'organismo, determinano un abbassamento del Ph e quindi una acidosi metabolica, appunto la chetoaci-dosi diabetica. Questi sintomi migliorano, fino a scomparire, non appena viene iniziata una idonea terapia insulinica, ma possono manifestarsi nuovamente in occasione di episodi di scompenso grave, generalmente legati alla sospen-sione della terapia insulinica o all'inadeguatezza della stessa in concomitanza di infezioni o stress di varia natura (vedi modulo n. 3 su complicanze acute).

Nel diabete tipo 2 e nel diabete gestazionale, invece, non essendoci un defi-cit assoluto di insulina, la sintomatologia è solitamente molto più sfumata o talvolta completamente assente e questo può essere motivo di ritardo nella diagnosi. Solo quando la glicemia è molto alta (superiore a 180-200 mg/dL), questi pazienti manifestano i sintomi del diabete (poliuria eccetera), ma non sviluppano mai la chetosi e la chetoacidosi.

CRITERI DIAGNOSTICI

Quando sono presenti i sintomi tipici del diabete (poliuria, polidipsia, polifa-gia, perdita di peso) è sufficiente il riscontro di un valore di glicemia >200 mg/dL misurato in qualunque momento della giornata, non necessaria-mente a digiuno, per porre diagnosi. In assenza di sintomatologia si può diagnosticare il diabete se almeno uno dei seguenti criteri è soddisfatto e viene confermato in un giorno successivo:

glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dL (per digiuno si intende astensione dal cibo per almeno otto ore);

glicemia due ore dopo carico orale con 75 gr di glucosio ≥ 200 mg/ dL. Il test deve essere effettuato al mattino, a digiuno, con paziente a riposo e senza fumare;

emoglobina glicata (HbA1c $\geq 6.5\%$; 48 mol/mol).

Per porre diagnosi di diabete per decenni si è fatto riferimento solo ai valori di glicemia, a digiuno o dopo un carico di 75 g di glucosio per via orale (*Oral Glucose Tolerance Test- OGTT*). L'uso dell'emoglobina glicata come mezzo per la diagnosi di diabete è stato introdotto nel 2010 dall'*American Diabe-tes Association* (ADA) e ratificato nel 2012 dalla Organizzazione mondia-le della sanità. Tuttavia, poiché la misurazione dell'emoglobina glicata non

ugualmente standardizzata in tutti laboratori, si raccomanda che il test venga eseguito in un laboratorio che utilizzi un metodo standardizzato e allineato ai criteri della *International Federation of Clinical Chemistry and laboratory medicine* (IFCC). Inoltre, siccome i valori di emoglobina glicata sono influenzati, oltre che dall'iperglicemia cronica, anche da condizioni che alterano l'emivita dei globuli rossi, non devono essere presenti condizioni morbose che interferiscano con il dosaggio (per esempio anemia, sidero-penia, trasfusioni recenti, emoglobinopatie). Semplificando: in presenza dei sintomi, un solo riscontro di glicemia >200 mg/dL è sufficiente per la diagnosi; in assenza di sintomi è necessario confermare la diagnosi con un secondo test (preferibilmente con lo stesso metodo) in un giorno successivo (tabella 1).

Per il **diabete gestazionale** la diagnosi viene posta a livelli di glicemia un po' più bassi. Si può fare diagnosi di diabete gestazionale, infatti, se è rispettato almeno uno dei seguenti criteri:

glicemia ≥ 92 mg/dL a digiuno;

glicemia ≥ 180 mg/dL dopo un'ora dal carico orale con 75 gr di glucosio;

glicemia ≥ 153 mg/dL dopo due ore dal carico orale con 75 gr di glucosio. Questa scelta è dovuta al fatto che l'incidenza di complicanze materno-fetali è significativamente aumentata per valori di glicemia superiori o uguali a quelli indicati.

molto importante ricordare che per la diagnosi di diabete i test diagnostici devono sempre essere effettuati in laboratorio con metodi standardizzati. L'uso dei glucometri per la glicemia e degli apparecchi portatili (*point of care*) per l'emoglobina glicata è sconsigliato in quanto queste metodologie sono scarsamente standardizzabili. Inoltre, la curva da carico orale di glucosio non può essere sostituita da una glicemia post prandiale o da un profilo glicemico, anche questi poco standardizzabili. Infine, occorre tenere presente che ai fini della diagnosi non sono utili la misurazione di insulinemia, peptide C, anticorpi o test genetici: queste valutazioni sono talvolta utili per la classificazione dei diversi tipi di diabete, mai per la diagnosi.

Criteri diagnostici del diabete mellito

In presenza dei classici sintomi di iperglicemia	È sufficiente un solo valore di glicemia ≥ 200 mg/dL indipendentemente dalla assunzione di cibo
In assenza di sintomatologia la diagnosi si può fare se	Glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dL (Il digiuno deve essere protratto da almeno 8 ore)
	Oppure
	Glicemia 2 ore dopo carico orale di 75 gr di glucosio ≥ 200 mg/dL
	Oppure
	HbA1c $\geq 6.5\%$ (dosata con metodo standardizzato IFCC) e in assenza di condizioni che interferiscono con il dosaggio

EMOGLOBINA GLICOSILATA (Hb A1c)

L'emoglobina glicosilata si forma per un processo, lento ma continuo, di glicosilazione non enzimatica a seguito della esposizione dell'emoglobina normale ad alte concentrazioni di glucosio plasmatico. La percentuale di emoglobina che viene glicosilata dipende dall'età del globulo rosso e dalla concentrazione di glucosio a cui l'emazia è esposta. Avvenuta la glicosilazione, l'emoglobina rimane in tale forma per tutta la vita del globulo rosso (normale durata di vita 120 giorni). I soggetti normali o anche i diabetici in buon controllo metabolico, presentano valori di HbA1c inferiori al 5% mentre valori superiori al 6,5 % vengono considerati patologici.

Tabella 1

Classificazione del diabete mellito

Diabete Tipo 1	Caratterizzato da deficit insulinico assoluto per la distruzione delle b-cellule pancreatiche, su base autoimmune o idiopatica
Diabete Tipo 2	Caratterizzato da un grado variabile di insulino-resistenza a cui si associa un progressivo deficit di secrezione dell'insulina
Diabete gestazionale	Forma di diabete che compare, o viene diagnosticato per la prima volta, durante la gravidanza
Altri tipi specifici	Diabete monogenico (MODY); diabete secondario (malattie del pancreas esocrino, endocrinopatie, forme iatrogene)

Tabella 2

CLASSIFICAZIONE

L'Organizzazione mondiale della sanità definisce il diabete come un insieme di disturbi metabolici tutti caratterizzati da iperglicemia cronica e alterazioni del metabolismo glucidico, lipidico e proteico. L'eziologia e le basi fisiopatologiche che portano all'iperglicemia sono, tuttavia, marcatamente differenti tra le diverse forme di diabete, dettando differenti strategie di diagnosi, screening, trattamento e prevenzione. L'iperglicemia, infatti, può risultare da un difetto della produzione di insulina, dell'azione dell'insulina o di entrambi. Per il passato il diabete veniva classificato sulla base della necessità o meno di essere trattato con terapia insulinica e venivano quindi identificati due tipi: insulino dipendente o non insulino dipendente. Con il crescere delle conoscenze sulle basi fisiopatologiche del diabete questa classificazione è stata abbandonata. Attualmente la classificazione del diabete adottata dall'OMS è basata su criteri etiologici e riconosce quattro classi cliniche (tabella 2):

Diabete tipo 1 (in passato definito diabete insulino-dipendente, IDDM) risultante dalla distruzione delle cellule pancreatiche deputate alla produzione dell'insulina (beta cellule), su base autoimmune o idiopatica, caratterizzato quindi da deficit insulinico assoluto.

Diabete tipo 2 (in passato definito diabete non insulino-dipendente, NIDDM), caratterizzato da un deficit parziale di produzione dell'insulina che si aggrava nel tempo e da una condizione di insulino-resistenza più o meno severa, su base multifattoriale.

Diabete gestazionale, una forma di diabete caratterizzata da difetti funzionali simili a quelli del diabete tipo 2 e che compare, o viene diagnosticato per la prima volta, durante la gravidanza e che in genere regredisce dopo il parto per ripresentarsi spesso a distanza di anni con le caratteristiche del diabete tipo 2.

Altri tipi specifici di diabete che comprendono:

il diabete monogenico, dovuto cioè a difetti ben identificati di singoli geni che alterano la secrezione e/o azione insulinica;

il diabete secondario legato a patologie del pancreas esocrino (per esempio, fibrosi cistica), malattie endocrine (ipercorticossurrenalismo), infezioni, farmaci o agenti chimici;

rare sindromi genetiche associate a diabete.

L'anamnesi e la modalità di esordio della malattia sono generalmente sufficienti per la classificazione del diabete. In rari casi per una corretta classificazione è necessario misurare la funzione beta cellulare dosando il peptide C utile per identificare una situazione di deficit insulinico propria del diabete di tipo 1, e i marcatori di autoimmunità verso la beta cellula, anche questi tipici del diabete di tipo 1.

Tutte le forme di diabete mellito si associano a gravi complicanze a lungo termine caratterizzate da danno, disfunzione e insufficienza a carico di diversi organi, in particolare il rene (nefropatia diabetica), l'occhio (retinopatia diabetica), i nervi (neuropatia diabetica) e il sistema cardiocircolatorio (infarto del miocardio, ictus cerebrale, arteriopatia degli arti inferiori).

DIABETE TIPO 1

Questa forma di diabete, precedentemente definita **diabete insulino-dipendente** o diabete giovanile, è dovuta alla distruzione delle cellule beta del pancreas ed è, quindi, caratterizzata dalla perdita completa della secrezione insulinica e da severa insulinopenia. Nella maggior parte dei casi il diabete tipo 1 riconosce un'etiopatogenesi autoimmune, sono infatti generalmente dosabili diversi anticorpi verso componenti della beta cellula, (anti-insulina [IAA]; anti-decarbossilasi dell'acido glutammico [GAD]; anti-proteina IA-2). In rari casi il deficit insulinico assoluto e permanente non si associa a evidenza di autoimmunità. In questi casi può essere utile, ai fini della classificazione, studiare la funzione beta cellulare mediante dosaggio del peptide C a digiuno e dopo stimolo con glucagone. Il peptide C deriva dalla trasformazione della molecola di proinsulina nell'insulina matura all'interno delle cellule pancreatiche. Una volta avvenuta tale degradazione, vengono immesse nel circolo portale quantità equimolari di insulina e di peptide C.

Le concentrazioni ematiche del peptide C, quindi, riflettono la sintesi endogena di insulina, con il vantaggio che il dosaggio di laboratorio del peptide C, rispetto alla determinazione dell'insulina, non è influenzato dalla presenza in circolo di insulina esogena utilizzata per il trattamento del diabete tipo 1. Nella pratica clinica, come già detto, la determinazione dei marcatori di autoimmunità e lo studio della funzione beta cellulare non sono sempre effettuati, dato che, una volta posta la diagnosi di diabete, per la classificazione sono spesso sufficienti l'anamnesi e la modalità di esordio della malattia.

Nel caso del diabete tipo 1 si tratta tipicamente di pazienti magri, giovani o giovanissimi, spesso bambini o adolescenti (non a caso prima era definito diabete giovanile). Tuttavia né la presenza di obesità, né un'età di esordio più avanzata devono essere considerati come incompatibili con questa diagnosi. Il diabete

Caratteristiche differenziali del diabete tipo 1 e tipo 2

	Tipo 1	Tipo 2
Prevalenza	circa 0,3% della popolazione	circa 5% della popolazione
Sintomatologia	sempre presente qualche volta a esordio acuto	può essere modesta o assente
Tendenza alla chetosi	presente	assente
Peso	generalmente normale	generalmente elevato
Età di insorgenza	più frequente sotto i 30 anni	più frequente dopo i 40 anni
Complicanze croniche	mai presenti all'esordio	qualche volta presenti già all'esordio
Secrezione B cellulare	molto scarsa	presente
Autoimmunità	presente	assente
Trattamento	sempre necessaria la terapia sostitutiva con insulina	solo stile di vita, farmaci orali, analoghi GLp-1, insulina

Tabella 3



OBESITÀ VISCERALE

Circonferenza addome: >88 cm per le donne; >102 cm per gli uomini.

L'obesità viscerale ha effetti negativi sul metabolismo incrementa il rischio per l'apparato cardiovascolare

IL RUOLO DEL GRASSO VISCERALE

- Le cellule adipose in eccesso nell'addome liberano nel sangue acidi grassi liberi. Quanto più è abbondante il grasso addominale, tanto maggiore è la liberazione di acidi grassi liberi.
- Gli acidi grassi liberi in eccesso si "mettono in concorrenza" con il glucosio e vengono utilizzati al suo posto dai muscoli, per cui si verifica un aumento della glicemia con conseguente risposta da parte del pancreas che aumenta la sintesi di insulina.
- L'eccesso di grasso viscerale libera acidi grassi che attraverso la circolazione portale raggiungono il fegato, che produce un eccesso di lipoproteine ricche in trigliceridi.
- L'eccesso di cellule adipose nell'addome può favorire l'insorgenza di ipertensione. Aumenterebbe l'effetto dell'adrenalina sui piccoli vasi, che quindi risultano più ristretti e diminuirebbe l'eliminazione di sodio da parte dei reni.
- L'eccesso di grasso viscerale favorisce la sintesi di mediatori dell'infiammazione come l'interleuchina-6 e il Tumor Necrosis Factor -TNF a ed è associato a un incremento della proteina C-reattiva, un marcatore fondamentale di infiammazione subclinica e un predittore di infarto del miocardio.

tipo 1 si associa frequentemente con altre malattie autoimmuni come la tiroidite di Hashimoto, malattia di Basedow-Graves, Addison, vitiligo, celiachia, gastrite atrofica autoimmune. Inoltre, come già detto, il diabete tipo 1 presenta un esordio acuto caratterizzato da tutti i sintomi classici dell'iperglicemia fino alla chetoacidosi. Tutte queste caratteristiche aiutano a differenziarlo dalle altre forme di diabete.

Una forma di diabete tipo 1 a lenta insorgenza e ancora in via di classificazione è il diabete tipo LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults, diabete autoimmune latente nell'adulto). Si tratta di un diabete gravemente insulino-penico in cui è dimostrata anche l'etiologia autoimmune testimoniata dalla positività degli anticorpi anti-GAD. L'età di esordio può essere fuorviante, facendo sospettare un diabete tipo 2, ma la precoce necessità di ricorrere alla terapia insulinica lo differenzia dal diabete tipo 2.

Il diabete tipo 1 è relativamente raro, si calcola che su cento casi di diabete solo il 3-5 per cento siano casi di diabete tipo 1. La prevalenza del diabete tipo 1 nella popolazione generale è intorno al 3-5 per mille in Italia, tassi un po' più elevati sono riportati in Sardegna e nei Paesi del Nord Europa.

DIABETE TIPO 2

la forma più frequente di diabete. Rappresenta il 90 per cento di tutti i casi di diabete e la sua incidenza è in costante aumento. La sua prevalenza nella popolazione è di circa il 5 per cento, ma raggiunge picchi anche oltre il 10 per cento nella popolazione anziana e obesa. In questa forma di diabete, l'iperglicemia è la risultante di una più o meno marcata insulino-resistenza (cioè scarsa sensibilità delle cellule dei tessuti periferici all'azione dell'insulina) a cui si associa una insufficiente capacità della cellula beta del pancreas di compensare questo difetto con un incremento della produzione di insulina (deficit di secrezione). Nel paziente con diabete mellito tipo 2 inizialmente il pancreas reagisce all'insulino-resistenza aumentando la sintesi di insulina. Dopo un intervallo di tempo variabile questo meccanismo di compenso non è più sufficiente e anche la sintesi insulinica diminuisce. Diversamente dal diabete tipo 1, quindi, non

c'è una carenza assoluta di insulina fin dall'esordio. I pazienti con diabete tipo 2 sono tipicamente persone adulte o anziane, spesso sovrappeso, o franca-mente obese. Frequente è la coesistenza con altre condizioni caratterizzate da insulino-resistenza e note come componenti della sindrome plurimetabolica: dislipidemia, ipertensione arteriosa, obesità viscerale identificabile tramite la misurazione della circonferenza della vita (valori superiori a 102 cm nell'uomo e 88 cm nella donna definiscono l'obesità viscerale, *vedi riquadro a pagina 12*), sindrome dell'ovaio policistico. Analogamente a quanto osservato per il diabe-te tipo 1, l'insorgenza in età adulta o avanzata e la coesistenza di obesità non sono criteri assoluti per la identificazione del diabete tipo 2 e la loro assenza non è incompatibile con questa diagnosi. In particolare, a causa dell'aumento dell'obesità infantile, si può oggi osservare il diabete tipo 2 anche in età infantile o adolescenziale, evento pressoché sconosciuto qualche decade fa.

Il **diabete tipo 2**, a differenza del diabete tipo 1 per il quale l'unica terapia possibile è quella insulinica, **può essere trattato**, almeno inizialmente, **con cambiamenti dello stile di vita** mirati al controllo dell'eccesso ponderale e al miglioramento dell'insulino sensibilità; in particolare l'aumento dell'esercizio fisico e la riduzione dell'introito di energia e di grassi con la dieta. Se tramite queste misure non si raggiunge un adeguato compenso glicemico può ren-dersi necessaria la somministrazione di farmaci, generalmente si ricorre agli ipoglicemizzanti orali, ma talvolta anche all'insulina, dato che con il passare del tempo in questi pazienti si può avere un declino anche importante nella fun-zione beta cellulare. Le caratteristiche differenziali del diabete tipo 1 e tipo 2 sono riportate nella *tabella 3*.

DIABETE GESTAZIONALE (GDM)

Il **diabete gestazionale** è un'alterazione del metabolismo glucidico che ha il suo esordio, o viene identificato per la prima volta, durante la gravidanza. Di-versa è chiaramente la situazione in cui una donna che ha già diagnosi di dia-bete mellito vada incontro a una gravidanza; in tal caso si tratta, infatti, di una gravidanza in paziente con diabete, e ovviamente può trattarsi sia di diabete tipo 1 che di diabete tipo 2. Il diabete gestazionale in genere compare durante il secondo o terzo trimestre di gravidanza. La prevalenza è in aumento pa-rallelamente a quanto accade per il diabete mellito tipo 2, legata, almeno in parte, all'aumento dell'obesità e all'aumento dell'età media al concepimento. La comparsa del diabete gestazionale è legata al fatto che, durante il perio-do della gravidanza, la placenta secerne diversi tipi di ormoni (estrogeni, PRL, gonadotropina corionica, cortisolo) che contrastano l'effetto dell'insulina (or-moni contro-regolatori). La gravidanza fisiologica è pertanto caratterizzata da una progressiva riduzione della sensibilità periferica all'insulina ma nella maggior parte dei casi, grazie alla notevole capacità adattatoria delle beta cellule, l'organismo femminile reagisce a questo peggioramento della sensi-bilità insulinica aumentando la produzione di insulina. Nel caso in cui il pancreas non sia in grado di supplire a queste aumentate richieste, si ha iperglicemia e si manifesta il diabete. Tipicamente il diabete gestazionale si manifesta con sintomi poco evidenti e può essere misconosciuto. Per questo motivo si rac-comanda in tutte le donne gravide alla prima visita una attenta valutazione clinico-anamnestica: i sintomi da controllare sono quelli classici dell'iperglice-mia come l'aumento ingiustificato della sete, il frequente bisogno di urinare, ma anche le infezioni frequenti, come cistiti e candidosi vaginale. Le attuali linee guida italiane consigliano che già durante la prima visita in gravidanza venga dosata, anche in assenza di sintomi, la glicemia a digiuno. Inoltre, nelle donne a rischio particolarmente elevato di diabete gestazionale (con obesità,

familiarità per diabete, età al concepimento superiore a 25 anni, pregressa storia di macrosomia fetale o riscontro di iperglicemia in gravidanze prece-denti) anche in assenza di sintomi e con una glicemia a digiuno normale è rac-comandata tra la 24esima e la 28esima settimana una curva da carico con 75 g di glucosio per os (OGTT) e misurazione della glicemia prima e dopo un'ora e due ore dall'assunzione del glucosio (*tabella 4*). La precoce identificazione del diabete gestazionale è importante perché questa condizione, se non rico-nosciuta e trattata, è causa di macrosomia fetale e di complicanze materno fetali al momento del parto. Il diabete gestazionale generalmente scompare dopo il parto per ripresentarsi spesso a distanza di anni con le caratteristiche del diabete tipo 2, pertanto le donne con diabete gestazionale vanno seguite dopo il parto con uno screening periodico per l'identificazione del diabete (e periodicamente va eseguita la glicemia a digiuno o la curva da carico orale di glucosio, se indicata).

ALTRI TIPI SPECIFICI DI DIABETE

Sono forme di diabete abbastanza rare, complessivamente ammontano a circa l'1 per cento di tutti i casi di diabete. Vengono inserite in questo gruppo sia forme di diabete dovute a difetti genetici nella funzione delle beta cellule del pancreas o nell'azione dell'insulina, sia forme di diabete secondario a va-rie condizioni (malattie del pancreas esocrino, uso di farmaci o esposizione a sostanze chimiche con effetto diabetogeno). La forma più comune di dia-bete monogenico è il **MODY** (*Maturity-Onset Diabetes of the Young*, diabete dell'adulto a esordio in età giovanile). È una forma di diabete con caratteristi-che fenotipiche vicine al diabete tipo 2, ma caratterizzata da un esordio in età precoce, solitamente prima dei 25 anni, ed è riconducibile alla presenza di un difetto di un singolo gene. Il MODY è, pertanto, una forma di diabete eredita-rio ed è trasmesso secondo modalità autosomica dominante. Esistono molte varianti di MODY, al momento ne sono conosciute almeno 10 forme, ciascu-na caratterizzata da un difetto genetico differente e che differiscono tra loro per modalità di presentazione, gravità del quadro clinico e suscettibilità alle complicanze. La diagnosi può essere sospettata sul piano clinico, ma per la definizione del difetto genetico è necessario uno specifico test genetico da eseguire in strutture specializzate.

DIABETE SECONDARIO

Nel diabete secondario e nel **diabete da farmaci**, altre malattie o farmaci de-terminano alterazioni della secrezione pancreatica o dell'efficacia dell'insulina. Fra le malattie che possono causare diabete vanno ricordate, oltre all'aspor-tazione chirurgica del pancreas, le pancreatiti croniche, la fibrosi cistica del pancreas, la cirrosi epatica, l'acromegalia, la sindrome di Cushing. Il diabete, soprattutto nelle persone predisposte, si può sviluppare anche in caso di terapia prolungata con ormoni steroidei per via sistemica o altri

Criteri diagnostici del diabete gestazionale

Alla prima visita in gravidanza	glicemia a digiuno ≥92 ma <126 mg/dL
OGTT (da effettuarsi tra la 24esima e la 28esima settimana nelle donne a rischio, anche in presenza di glicemia a digiuno normale)	glicemia ≥ 92 mg/dL a digiuno
	glicemia ≥ 180 mg/dL dopo un'ora
	glicemia ≥ 153 mg/dL dopo due ore

Tabella 4 ►

farmaci utilizzati, per esempio, nei pazienti che hanno subito trapianti di organo per impedire la sindrome da rigetto, o per il trattamento delle infezioni da HIV.

ALTERATA REGOLAZIONE GLICEMICA

Oltre al diabete sono al momento riconosciute condizioni di alterato metabolismo glucidico (*tabella 5*) definite come alterazione della glicemia a digiuno (definita anche IFG, **Impaired Fasting Glucose**), o ridotta tolleranza glucidica (IGT, **Impaired Glucose Tolerance**). Queste condizioni sono caratterizzate da livelli di glicemia non diagnostici per diabete, ma superiori ai valori normali. I criteri per la diagnosi sono riportati di seguito:

alterata glicemia a digiuno o IFG (*Impaired fasting glucose*):

glicemia a digiuno 100-125 mg/dL;

ridotta tolleranza al glucosio o IGT (*Impaired glucose tolerance*): glicemia

2 ore dopo carico orale con 75 gr di glucosio (OGTT) tra 140 e 199 mg/dL.

Le condizioni di IFG ed IGT possono coesistere nella stessa persona o presentarsi isolatamente e non si associano alle complicanze croniche del diabete. Le condizioni di IFG e IGT, più che come entità patologiche a sé, sono considerate importanti fattori di rischio per lo sviluppo di diabete mellito tipo

2 e di patologie cardiovascolari. Così come accade per il diabete tipo 2, le condizioni di IFG o IGT sono associate all'obesità con prevalente localizzazione addominale, dislipidemia caratterizzata da alti livelli di trigliceridi e bassi livelli di colesterolo HDL e ipertensione arteriosa. Modifiche dello stile di vita volte al controllo del peso corporeo e alla riduzione dell'insulina resistenza (attività fisica regolare e riduzione dell'introito delle calorie e dei grassi con la dieta) nonché l'uso di farmaci insulino sensibilizzanti come la metformina e il pioglitazone possono ridurre in maniera significativa la velocità di progressione da IFG/IGT a diabete conclamato.

Altre alterazioni del metabolismo glucidico

Alterata glicemia a digiuno (<i>Impaired Fasting Glucose</i>, IFG)	glicemia a digiuno tra 100 e 125 mg/dL
Ridotta tolleranza al glucosio (<i>Impaired Glucose Tolerance</i>, IGT)	glicemia 2 ore dopo carico orale con 75 gr di glucosio 140-199 mg/dL

Tabella 5

TEST

LA RIDOTTA TOLLERANZA AL GLUCOSIO

- È: a) un fattore di rischio per diabete tipo 1
b) un fattore di rischio per diabete tipo 2
una forma di diabete che insorge per la prima volta in gravidanza
un fattore di rischio per diabete tipo 2 e malattie cardiovascolari

QUALE DEI SEGUENTI È UN FATTORE DI RISCHIO PER LO SVILUPPO DI DIABETE TIPO 2?

- a) obesità/sovrappeso
b) sedentarismo
c) obesità viscerale
d) tutti i precedenti

IL DIABETE TIPO 1 È CARATTERIZZATO DA:

- a) deficit assoluto di secrezione insulinica generalmente su base autoimmune
b) marcata insulinoresistenza
c) un difetto combinato di produzione e azione dell'insulina
d) un difetto monogenico della produzione di insulina

4) PER LA DIAGNOSI DI DIABETE SI PUÒ UTILIZZARE:

- a) la glicemia a digiuno
b) la glicemia dopo curva da carico orale con 75 gr di glucosio
c) l'emoglobina glicata
d) tutti i precedenti

IL DIABETE GESTAZIONALE È ASSOCIATO A:

- complicanze croniche del diabete
complicanze materno fetali
elevato rischio di sviluppare diabete tipo 1 dopo il parto
complicanze materno fetali ed elevato rischio di sviluppare diabete tipo 2 dopo il parto

6) QUALE DEI SEGUENTI TEST NON È UTILE PER FARE DIAGNOSI DI DIABETE?

- a) l'emoglobina glicata
b) la glicemia a digiuno
c) la curva da carico orale di glucosio
d) il profilo glicemico giornaliero

7) IL DIABETE TIPO 1 SI MANIFESTA GENERALMENTE

- a) nelle persone anziane e sovrappeso
b) nelle persone magre
c) nelle persone con IFG o IGT
d) nelle persone giovani e non obese

8) LA FORMA PIÙ COMUNE DI DIABETE È

- a) il diabete tipo 1
b) il diabete tipo 2
c) il diabete gestazionale
d) altro

MODULO 2

Epidemiologia e fisiopatologia del diabete

ABSTRACT

Il DM di tipo 1 rappresenta il 5-10 per cento di tutti i casi di diabete; il DM di tipo 2 sta assumendo a livello mondiale un andamento epidemico. Per la persona con diabete la spesa sanitaria complessiva è 2,5 volte superiore a quella della persona non diabetica di pari età. La principale fonte di spesa non è quella relativa al trattamento del diabete ma quella legata alla gestione delle complicanze croniche. Inoltre, ai costi diretti vanno aggiunti i costi indiretti, più difficilmente quantificabili

Brunella Capaldo, Giuseppe Della Pepa

Dipartimento di Medicina Clinica e
Chirurgia Università Federico II, Napoli

PREVALENZA, INCIDENZA, TREND TEMPORALE DEL DM TIPO 1 E DEL DM TIPO 2

Il Diabete mellito (DM) è una delle patologie croniche a più ampia diffusione nel mondo, in particolare nei Paesi industrializzati, e costituisce una delle più rilevanti e costose malattie sociali della nostra epoca, soprattutto per il suo carattere di cronicità, per la tendenza a determinare complicanze nel lungo periodo e per la sua insorgenza in età sempre più precoce.

Le cause di questa emergenza epidemiologica e sociale sono da ricercarsi in almeno quattro fattori: la diffusione di abitudini alimentari poco salutari, l'aumento del numero di persone in sovrappeso o obese, il crescente sedentarismo e l'invecchiamento della popolazione. I dati recentemente pubblicati dall'*International Diabetes Federation* (IDF) mostrano che nel 2012 sono oltre 280 milioni le persone affette da diabete (figura 1).

Il DM tipo 1 rappresenta il 5-10 per cento di tutti i casi di diabete. L'incidenza di questa forma di diabete è in aumento in tutto il mondo, con incrementi annuali del 2-5 per cento in Europa, Medio-Oriente e Australia.

In Italia l'incidenza è di 7-8 casi su 100.000 soggetti/anno, con punte di 30-40 casi in Sardegna. L'incidenza della malattia mostra due picchi, il primo intorno ai 7-8 anni e il secondo intorno ai 13-15 anni; di fatto, oltre il 60 per cento dei diabetici tipo 1 ha meno di 16-18 anni alla diagnosi. Inoltre, la comparsa del DM tipo 1 segue un andamento stagionale con valori minimi nel periodo primavera-estate e massimi nel periodo autunno-inverno; tale stagionalità, considerato il lungo periodo di latenza della malattia, è verosimilmente legata all'azione scatenante di fattori ambientali propri della stagione fredda.

La prevalenza del DM tipo 1, estremamente variabile a seconda delle popolazioni, dei gruppi etnici e della latitudine, è più elevata nei paesi dell'Europa settentrionale, con oltre 25 malati su 100.000 soggetti, mentre in Giappone è inferiore a 1 caso su 100.000 soggetti. È da rilevare che nell'ambito della stessa area geografica si riscontra una diversa prevalenza a seconda del gruppo etnico di appartenenza (per esempio vi sono differenze tra soggetti caucasici e non caucasici).

Il DM tipo 2 sta assumendo a livello mondiale un andamento epidemico; attualmente le persone affette da questa forma di diabete sono circa 200 milioni, un numero destinato a raddoppiare entro il 2030, secondo le stime dell'OMS. La prevalenza del DM tipo 2 è stimata tra 5 e 7 per cento, con differenze significative in relazione al gruppo etnico, alle abitudini alimentari, alla latitudine e allo status socio-economico. La prevalenza varia a seconda che si consideri solo la patologia conclamata o si includa anche la ridotta tolleranza glucidica (IGT), considerata come stadio preclinico della malattia. La prevalenza più bassa si riscontra tra gli indigeni della Nuova Guinea (0 per cento di diabete conclamato, 2,5 per cento di IGT), i valori massimi si riscontrano tra gli indiani Pima negli USA (49 per cento di diabete conclamato, 14,5 per cento di IGT). La diffusione del DM tipo 2 è in aumento in ogni regione del mondo ed è previsto che la prevalenza globale aumenterà dal 6,4 per cento del 2010 al 7,7 per cento nel 2030, con incrementi più significativi nelle popolazioni dell'Africa sub-sahariana e nel Medio Oriente-Nord Africa (MENA) a causa delle modifiche dello stile di vita nella direzione di una crescente occidentalizzazione (più basso consumo di fibre, elevato consumo di grassi, e bassi livelli di attività fisica).

I dati ISTAT del 2012 indicano che in Italia sono quasi tre milioni le persone affette da DM tipo 2, pari al 4,9 per cento della popolazione, a cui va aggiunto un altro milione di persone con DM non diagnosticato. Il DM tipo 2 è maggiormente diffuso nelle classi più svantaggiate, laddove i fattori di rischio quali obesità e inattività fisica sono più prevalenti. È stato inoltre rilevato un chiaro gradiente nord-sud: con una prevalenza che varia dal 4,4 per cento nella popolazione del nord-Italia a una prevalenza del 5,6 per cento al sud.

La prevalenza del DM tipo 2 aumenta al crescere dell'età: oltre i 75 anni almeno una persona su cinque ne è affetta. Su 100 diabetici 80 hanno più di 65 anni e 40 più di 75. Sotto i 74 anni il diabete è più diffuso tra gli uomini.

L'epidemia di diabete ha importanti risvolti economici e sociali. È ben noto, infatti, che il DM è una fonte rilevante di spesa sanitaria; nel nostro Paese, i costi per la cura del diabete ammontano a circa il 9 per cento delle risorse a disposizione per la sanità. Per la persona con diabete, la spesa sanitaria complessiva è 2,5 volte superiore a quella della persona non diabetica di pari età. La principale fonte di spesa non è quella relativa al trattamento del diabete, ma quella legata alla gestione delle complicanze croniche: infatti, solo il 7 per cento della spesa riguarda i farmaci, mentre ben più rilevanti (25 per cento) sono i costi per la terapia delle complicanze e delle patologie concomitanti e ben il 68 per cento è relativo all'ospedalizzazione e alle cure ambulatoriali. Inoltre, ai costi diretti vanno aggiunti i costi indiretti, più difficilmente quantificabili, derivanti dalla disabilità, dalla riduzione della capacità lavorativa e della qualità di vita che la malattia può comportare se non adeguatamente curata. L'impatto sociale del diabete si avvia, quindi, a diventare difficilmente sostenibile già nel prossimo futuro. Quantificare la prevalenza del diabete e il numero di persone affette, ora e in futuro, è importante per consentire una razionale allocazione delle risorse e appropriate strategie di prevenzione. Vi sono, ormai, solide evidenze scientifiche che il DM tipo 2 è una malattia prevenibile. Con l'utilizzo di farmaci, ma ancor più attraverso appropriate modifiche dello stile di vita, è possibile ridurre del 60 per cento il rischio di sviluppare la malattia. A questo punto, è fondamentale trasferire nella pratica clinica i risultati dei *trials* clinici e che, a livello di popolazione, vengano messe in atto efficaci politiche sanitarie e sociali di promozione di stili di vita più salutari.

FATTORI DI RISCHIO DEL DM TIPO 2

Il DM tipo 2 ha come principali determinanti fattori sia **genetici** sia **ambientali**. A sostegno della componente genetica vi sono un serie di evidenze scientifiche,

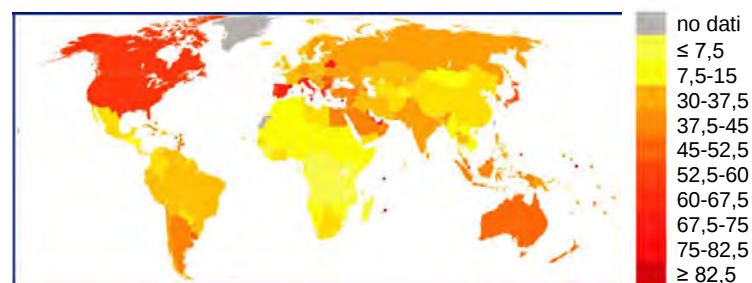
prima fra queste la forte aggregazione familiare della malattia. Infatti, il rischio di sviluppare la malattia è del 40 per cento per chi ha un genitore affetto (maggiore se è la madre rispetto al padre) e del 70 per cento per chi ha entrambi i genitori diabetici. L'aumentato rischio nei familiari di primo grado rispetto alla popolazione generale persiste anche dopo l'allontanamento dal nucleo familiare di origine a seguito, per esempio, ad adozione. Inoltre, nei gemelli mono-zigoti (dotati di identico patrimonio genetico) la concordanza della malattia si avvicina al 100 per cento, mentre è molto più bassa nei gemelli dizigoti. Infine, la presenza di una forte componente genetica nel DM2 trova conferma nel fatto che la prevalenza della malattia varia nei diversi gruppi etnici; ben nota è, per esempio, l'elevata prevalenza della malattia negli indiani Pima, che persiste anche dopo migrazione e conseguente esposizione a fattori ambientali differenti, a dimostrazione del peso esercitato dalla predisposizione genetica. Anche **età** e **Sesso**, nell'ambito dei fattori di rischio immutabili, esercitano una certa influenza sulla prevalenza e incidenza della patologia, che aumenta all'aumentare dell'età per ridursi dopo gli 80 anni. La prevalenza varia leggermente nei due sessi e da una popolazione all'altra: negli Usa la prevalenza e l'incidenza della malattia sono più frequenti nel sesso femminile; al contrario, in Europa è più frequente nel sesso maschile; nelle altre popolazioni sembra esservi una lieve prevalenza nei maschi; questo può dipendere sia dalla differente esposizione ai fattori di rischio modificabili sia dalla diversa distribuzione del grasso corporeo.

I principali fattori ambientali predisponenti al DM2 sono costituiti essenzialmente dall'eccessivo apporto calorico e dalla sedentarietà, condizioni che favoriscono l'eccesso ponderale e l'obesità. La diffusione nei Paesi in via di sviluppo dello stile di vita occidentale spiega, altresì, l'esplosione epidemica della malattia anche in realtà in cui il DM tipo 2 era pressoché sconosciuto. Dati epidemiologici molto consistenti mostrano come la distribuzione spaziale e temporale del DM tipo 2 nelle diverse aree geografiche sia perfettamente sovrapponibile all'andamento del sovrappeso e dell'obesità (figura 2).

Numerosi studi di tipo sia osservazionale sia longitudinale hanno messo in evidenza la stretta associazione tra peso corporeo e rischio di sviluppare il DM tipo

Negli **indiani Pima**, il rischio di sviluppare il diabete aumenta di quasi quattro volte in presenza di un eccesso ponderale del 25-30 per cento e di quasi sette volte in presenza di franca obesità. Al contrario, una riduzione del 5 per cento del peso corporeo ottenuto attraverso appropriate modifiche dello stile di vita riduce il rischio di sviluppare il diabete di circa il 60 per cento in soggetti ▶

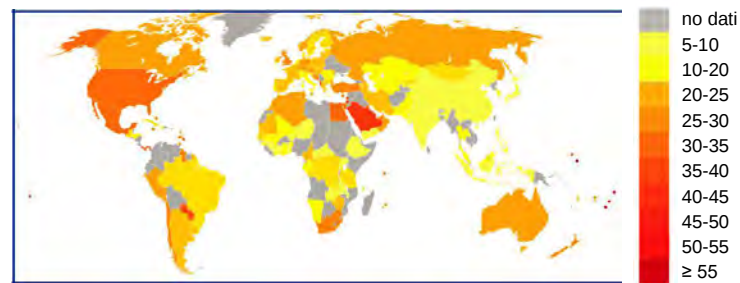
Prevalenza del diabete nel mondo nel 2010 (per 1000 abitanti)



Circa 280 milioni di persone in tutto il mondo soffrono di diabete; si prevede che aumenteranno a circa 400 milioni nel 2030

Figura 1

Prevalenza dell'obesità nel mondo nel 2010 (per 100 abitanti)



La distribuzione spaziale e temporale del DM tipo 2 nelle diverse aree geografiche è perfettamente sovrapponibile all'andamento del sovrappeso e dell'obesità

Figura 2

obesi con ridotta tolleranza glucidica. Non solo l'entità dell'eccesso ponderale ma anche la distribuzione del grasso corporeo influenza il rischio di DM tipo 2. L'aumento dell'adiposità viscerale, che può essere facilmente rilevata attra-verso la misura della circonferenza della vita, è associato a un maggior grado di insulinoresistenza e, quindi, di rischio di DM tipo 2 e di malattie cardiovascolari. Il **grasso viscerale** sembra essere più "pericoloso" di quello periferico in quan-to esso possiede delle caratteristiche metaboliche e ormonali molto diverse rispetto al tessuto adiposo sottocutaneo: una maggiore sensibilità agli stimoli lipolitici, una maggiore vascolarizzazione e un maggiore rilascio di adipochine e di citochine. La mobilitazione degli acidi grassi dai depositi viscerali e l'au-mentata produzione di citochine proinfiammatorie aumentano la resistenza all'insulina, danneggiano la beta cellula e modificano le lipoproteine in senso aterogeno costituendo il *trait d'union* tra obesità e diabete.

Anche la **sedentarietà** aumenta il rischio di DM2 e di malattia cardiovascola-re. L'associazione tra sedentarietà, obesità e incidenza di DM2 è evidente nei Paesi industrializzati e ancor di più in quei Paesi dove si sta verificando una "occidentalizzazione" dello stile di vita.

Un recente studio pubblicato su *JAMA*, la rivista dell'*American Medical As-sociation*, ha valutato gli effetti sulla salute del tempo trascorso davanti al-la televisione e ha dimostrato che per ogni due ore in più spese in poltrona a guardare la tv (negli Usa la media è di 5 ore al giorno), il rischio di diabete aumenta del 20 per cento e quello delle malattie cardiovascolari del 15 per cento. Di contro, l'efficacia dell'attività fisica nel ridurre il rischio di sviluppare il DM2 trova conferma in due importanti studi di intervento - il DPS (finlandese) e il DPP (americano). L'incremento dell'attività fisica ($\geq 2,5$ ore/settimana) riduce del 44 per cento il rischio di sviluppare il DM tipo 2 rispetto ai soggetti sedentari (< 1 ora/settimana). Inoltre, l'efficacia dell'attività fisica si manife-stava anche in coloro che non avevano ottenuto una significativa perdita di peso, sottolineando che gli effetti benefici dell'esercizio sono indipendenti dalla riduzione ponderale.

Un altro fattore determinante lo sviluppo del DM tipo 2 è rappresentato da **abitudini alimentari poco salutari**. Gli acidi grassi saturi aumentano il rischio di sviluppare il DM tipo 2, mentre la parziale sostituzione di questi con acidi grassi insaturi lo riducono; nell'ambito dei grassi insaturi, gli acidi grassi omega 3 di ori-gine marina possono avere un effetto protettivo sullo sviluppo della malattia.

Per quanto riguarda i carboidrati, la maggioranza degli studi epidemiologici osservazionali suggerisce che una dieta ricca in fibre e in alimenti a basso in-dice glicemico è protettiva nei confronti del rischio di diabete tipo 2. Numerosi studi prospettici, di durata variabile tra 6 e 18 anni, hanno evidenziato come l'assunzione di cereali integrali si associ a una più bassa incidenza di diabete in entrambi i sessi.

In conclusione, il diabete mellito tipo 2 è una patologia cronica ad andamento progressivo, legata a fattori ambientali, primariamente l'eccesso ponderale e la sedentarietà che, agendo su un terreno genetico predisponente, deterio-rano l'equilibrio glicemico fino alla comparsa del diabete conclamato.

PATOGENESI DEL DM TIPO 2: ALTERAZIONI ANATOMICHE E FUNZIONALI DELLA BETA CELLULA

Il difetto di secrezione insulinica rappresenta insieme alla insulinoresistenza uno dei fattori determinanti il DM2, documentabile già in fase preclinica come dimostrato dagli studi su individui con prediabete. Per molti anni l'attenzione dei ricercatori è stata concentrata essenzialmente sulle alterazioni funzionali della beta cellula e sulle diverse componenti della

secrezione insulinica (prima fase, seconda fase, risposta massimale, risposta all'arginina). Solo recentemente, grazie a evidenze di tipo autoptico, è stato dimostrato che nei pazienti con DM2 è presente una riduzione della massa beta cellulare; tale riduzione è stata osservata, sebbene di minore entità, an-che nei soggetti con prediabete. Queste nuove osservazioni hanno suscitato interessanti quesiti su quale sia il contributo della perdita di beta cellule vs. l'al-terazione della loro funzione e quale sia il ruolo dei fattori genetici e dei fattori acquisiti nel determinare il difetto di massa e di funzione delle beta cellule.

Numerosi geni sono stati associati ad alterazioni beta cellulari e tra questi ve-ne sono alcuni che codificano per fattori di trascrizione, per proteine coinvolte nel metabolismo del glucosio, per molecole implicate nel segnale insulinico, e ulteriori geni sono in corso di identificazione come dimostrato da alcune re-centi meta-analisi (DIAGRAM). Tra i fattori acquisiti, certamente la glucotos-sicità - danni derivanti dalla prolungata esposizione a elevate concentrazioni di glucosio - e la lipotossicità - danni derivanti dalla prolungata esposizione a elevati livelli di acidi grassi saturi - svolgono un ruolo importante nell'influen-zare la funzione e la sopravvivenza delle beta cellule.

L'entità del difetto funzionale della beta cellula varia nel corso della storia natu-rale del DM2; infatti i livelli di insulina a digiuno possono essere normali, ridotti o aumentati, in termini assoluti, ma inappropriati rispetto alle concentrazioni cir-colanti di glucosio e insufficienti a garantire una normale omeostasi glicemica. Negli stati di prediabete, la presenza di insulinoresistenza aumenta la richiesta secretoria alle beta cellule che aumentano la produzione di insulina per com-pensare la ridotta risposta tissutale all'ormone. Nel lungo periodo, e in pre-senza di fattori genetici predisponenti, la beta cellula non riesce a soddisfare l'aumentata richiesta e va incontro a un progressivo esaurimento con sviluppo di iperglicemia manifesta. Come dimostrato nello studio UKPDS (*UK Prospec-tive Diabetes Study Group*), i pazienti con DM2 presentano già alla diagnosi una riduzione della secrezione insulinica di circa il 50 per cento, che si aggrava nel corso degli anni parallelamente a un progressivo peggioramento del com-penso glicemico (misurato con l'emoglobina glicata), e indipendentemente dalla terapia farmacologica utilizzata (sulfaniluree, metformina, insulina).

Il difetto funzionale della beta cellula riguarda le varie componenti della se-crezione insulinica (*tabella 1*). L'alterazione più precoce è la perdita della prima fase (detta anche fase rapida) della secrezione insulinica cui, nel tempo, si aggiunge un deficit della seconda fase del rilascio dell'ormone. Questo difet-to è ben evidente con il test da carico endovena di glucosio e viene definito "cecità al glucosio" (*figura 3*). Di contro, la secrezione di insulina in risposta a stimoli non glicidici (quali arginina e sulfaniluree) è parzialmente conservata, sia nella quantità sia nella dinamica, anche parecchi anni dopo la diagnosi. Dal punto di vista dinamico, oltre alle alterazioni della fase rapida della secrezione

Principali alterazioni della beta cellula nel diabete mellito tipo 2

Ridotta secrezione insulinica in risposta al glucosio
Perdita della pulsatilità
Aumentato rapporto proinsulina/insulina
Ridotto effetto incretinico
Ridotta massa beta - cellulare per aumento dell'apoptosi

Tabella 1

Secrezione insulinica in risposta al carico endovena di glucosio

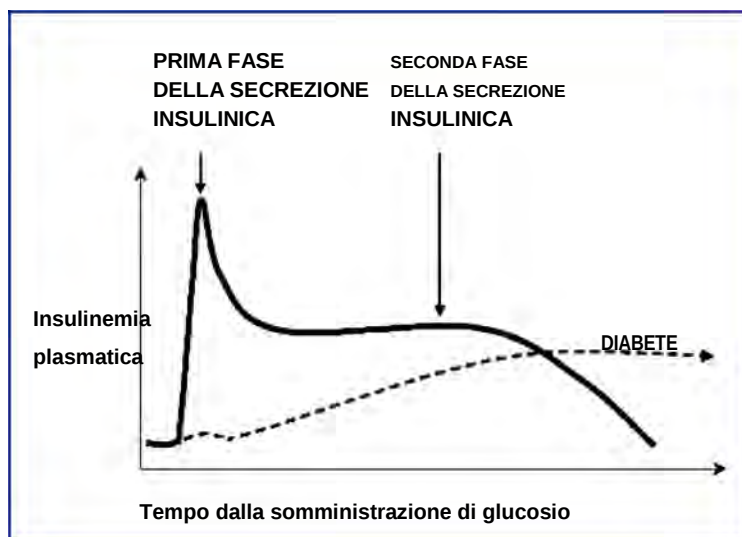


Figura 3

insulinica, nel DM2 sono presenti difetti del *pattern* pulsatile e oscillatorio di rilascio dell'ormone. Studi condotti su isole purificate di soggetti non diabetici hanno dimostrato che nell'isola di Langerhans è presente un segnapas-si capace di regolare l'attività delle beta cellule con *pulse* ogni 8-10 minuti, scarsamente influenzato da perturbazioni metaboliche o farmacologiche, e da un'ampiezza di entità variabile e modulabile dalle concentrazioni di glucosio, dalla presenza di farmaci e ormoni. Le isole diabetiche mantengono una pulsilità del loro rilascio di insulina, mentre l'ampiezza delle oscillazioni è ridotta rispetto alle isole di controllo, soprattutto in risposta al glucosio. Un'altra caratteristica del deficit funzionale delle beta cellule è l'aumento del rapporto proinsulina/insulina, che indica un difetto nel macchinario di conversione della pro-insulina in insulina e C-peptide. Normalmente, nel granulo maturo la quantità di proinsulina è minima, ed è probabile che, quando sollecitata in maniera anomala, la beta cellula non riesca a trasformare la proinsulina, che viene rilasciata in quantità significativamente più elevata.

Per quanto riguarda le alterazioni anatomiche delle isole pancreatiche, studi condotti su pancreas autoptici di pazienti diabetici e su sezioni di pancreas ottenute mediante pancreasectomia hanno documentato nei pazienti diabetici una riduzione della massa beta cellulare di circa il 50 per cento rispetto ai soggetti non diabetici di simile peso corporeo. In questi studi, la riduzione della massa beta cellulare si associava a un aumento significativo del tasso di apoptosi (aumentato di tre volte nei diabetici obesi e di dieci volte nei diabetici normopeso), non compensato da adeguati meccanismi rigenerativi. In aggiunta, questi studi hanno anche messo in evidenza un'espansione delle alfa cellule, in accordo con il riscontro che nei pazienti con DM2 i livelli di glucagone sono aumentati a digiuno e non sono adeguatamente soppressi nello stato post prandiale.

Recenti studi hanno messo in luce un ulteriore meccanismo responsabile della disfunzione della beta cellula, noto come ridotto effetto incretini-co. Le incretine - *Glucagon-Like Peptide -1* (GLP-1) e *Glucose-dependent*

insulinotropic polypeptide, (GIP) sono i due ormoni prodotti fisiologicamente dalle cellule intestinali a seguito dell'ingestione di un pasto. Questi ormoni, e primariamente il GLP-1, esercitano svariati effetti positivi sulla beta cellula tra cui un aumento della sintesi di insulina, della proliferazione e del differenziamento della beta cellula e una riduzione dell'apoptosi. Nel paziente con DM2, per ragioni ancora poco chiare, i livelli circolanti e/o l'attività delle incretine sono ridotti con il risultato che la risposta insulinica al pasto è fortemente deficitaria. La somministrazione per via e.v. di GLP-1 in pazienti diabetici migliora la capacità secretoria della beta cellula, ripristina sia la fase precoce che la fase tardiva della secrezione insulinica, fornendo così il razionale per l'uso terapeutico del GLP-1 e dei suoi analoghi nel trattamento del DM tipo 2.

In conclusione, nel DM tipo 2 sono presenti una riduzione di circa il 50 per cento del numero delle beta cellule e un'alterazione della loro funzione. Queste alterazioni sono presenti già nella fase preclinica della malattia (prediabete) e tendono ad aggravarsi nel tempo. La cronica esposizione a elevati livelli di glucosio e di acidi grassi danneggia la funzione secretoria e riduce la massa per aumento dell'apoptosi. Alla luce di questi dati, è essenziale intervenire precocemente per preservare il patrimonio beta cellulare residuo rimuovendo i fattori di progressione del danno legati alla tossicità del glucosio e dei lipidi.

INSULINORESISTENZA

L'Insulinoresistenza (IR) è definita come la ridotta capacità dell'insulina di esplicitare normali risposte cellulari e metaboliche. Questa condizione è presente non solo nel DM2 ma anche in altri stati patologici, quali l'ipertensione arteriosa, alcune dislipidemie, la malattia cardiovascolare e l'obesità, specialmente di tipo centrale. La prima definizione di insulino-resistenza risale al 1922 a opera di Banting e Best, i due ricercatori che identificarono l'insulina, i quali definirono insulino-resistente un soggetto che necessitasse di produrre più di 200 unità di insulina al giorno per mantenere un controllo metabolico accettabile. A seguito di approfondite ricerche sull'azione dell'insulina, alla fine degli anni Settanta, Kahn definì l'IR come «una condizione in cui concentrazioni normali di insulina producono una risposta biologica inferiore alla normalità».

La patogenesi dell'IR è multifattoriale, riconoscendo come causa sia fattori genetici sia fattori ambientali. Questa eterogeneità etiologica è alla base della eterogeneità clinico-metabolica dei pazienti in cui la condizione di IR può variare da forme lievi a forme molto severe.

A tutt'oggi, non è ancora stato individuato uno specifico gene responsabile dell'IR ma sono state rilevate mutazioni a carico di diversi geni, in particolare del gene dei trasportatori del glucosio, del gene del recettore dell'insulina, del gene dell'insulina, del DNA mitocondriale, del gene della leptina e del fattore di necrosi tumorale- α (TNF- α). Su questa base, l'IR è considerata una patologia poligenica. A livello molecolare, sono state identificate alcune alterazioni a carico del recettore insulinico: ridotto numero di recettori, alterata struttura del recettore, ridotta affinità di legame recettoriale; nell'insieme, tali difetti sono piuttosto rari e spiegano meno dell'1 per cento dei casi di IR nell'uomo.

Molto più numerosi sono i difetti lungo la via di trasduzione del segnale insulinico. Come è noto, dopo che l'insulina si è legata alla subunità alfa del recettore di membrana sulla cellula bersaglio, la subunità beta viene fosforilata; in questo modo, il recettore insulinico attivato acquisisce la capacità di fosforilare in tirosina (tirosin-chinasi) le proteine a valle. Tali proteine (dette di trasmissione) trasferiscono il messaggio insulinico ad altri substrati coinvolti nell'azione insulinica (proteine effettrici), quali il trasportatore del glucosio e gli enzimi ▶

Meccanismo d'azione dell'insulina

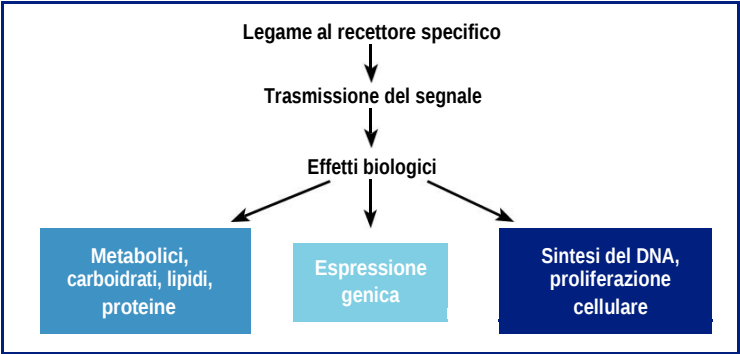


Figura 4

regolatori del metabolismo glicidico, lipidico e proteico (figura 4). Vi sono numerose evidenze sperimentali e cliniche che l'iperglicemia e gli elevati livelli di acidi grassi sono in grado di interferire negativamente con diverse tappe del segnale insulinico, innescando così un circolo vizioso in cui le alterazioni metaboliche peggiorano l'IR e l'aumento dell'IR aggrava le alterazioni metaboliche.

La IR può essere causata anche da fattori ambientali quali sedentarietà, fumo di sigaretta, alcuni farmaci e, soprattutto, l'eccesso ponderale per accumulo di grasso in sede viscerale. Quest'ultima condizione porta allo sviluppo di numerose alterazioni metaboliche che danno origine e perpetuano la condizione di insulinoresistenza. Come sottolineato nei precedenti paragrafi, il grasso viscerale ha la caratteristica di mobilitare una grande quantità di acidi grassi liberi (per aumentata sensibilità agli stimoli lipolitici) e di liberare citochine ad attività pro infiammatoria (interleuchine, TNF- α eccetera) che, interferendo con diverse tappe della cascata insulinica, finiscono con il ridurre drasticamente l'azione dell'ormone.

L'IR causa importanti alterazioni a carico del metabolismo glicolipidico nel tessuto adiposo, nel fegato e nel muscolo scheletrico, che sono i principali tessuti bersaglio dell'ormone.

Fisiologicamente, a livello adipocitario l'insulina favorisce la lipogenesi e

Meccanismi e conseguenze della lipotossicità

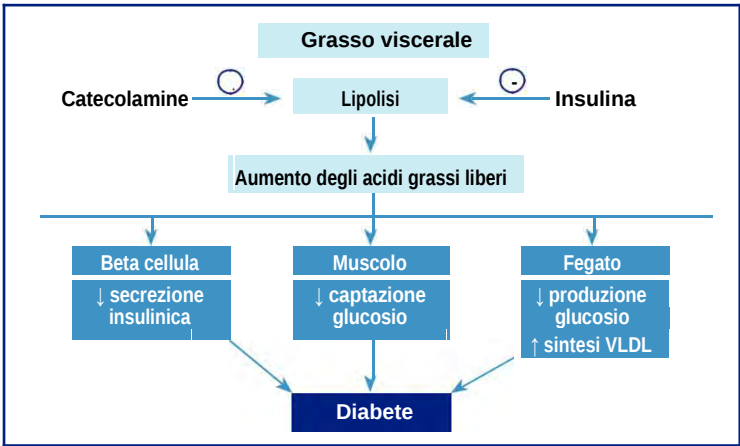


Figura 5

inibisce la lipolisi attraverso l'inibizione della lipasi ormono-sensibile. Questi effetti si esplicano a digiuno ma ancor più nel periodo post prandiale allorché si verifica un rapido aumento dell'insulinemia in risposta al pasto. Nei soggetti insulino-resistenti l'attività antilipolitica dell'insulina risulta fortemente compromessa con conseguente aumento della lipolisi e aumentata immissione in circolo di acidi grassi liberi. I pazienti con DM tipo 2, infatti, presentano livelli circolanti di acidi grassi più elevati rispetto ai soggetti non diabetici. L'esposizione protratta ad alti livelli di acidi grassi innesca i meccanismi di lipotossicità che peggiorano l'IR e danneggiano la beta cellula (figura 5).

A livello epatico l'insulina stimola l'utilizzazione del glucosio attraverso la formazione di glicogeno (attivando l'enzima glicogenosintetasi) e l'ossidazione (attivando l'esochinasi e la piruvato deidrogenasi). Inoltre, l'insulina inibisce la gluconeogenesi e la glicogenolisi. Attraverso questi meccanismi l'insulina re-gola la produzione di glucosio da parte del fegato, produzione che viene totalmente soppressa nel periodo post prandiale per l'aumento dei livelli di insulina. In condizioni di IR, la produzione epatica di glucosio a digiuno è aumentata e, soprattutto, non viene adeguatamente soppressa nella fase post prandiale con conseguente iperglicemia (figura 6). Inoltre, l'elevata disponibilità degli acidi grassi, conseguente all'accelerata lipolisi, favorisce la sintesi di trigliceridi che vengono immessi in circolo come lipoproteine VLDL le quali, sottoposte all'azione della lipoproteina lipasi endoteliale, danno origine alle lipoproteine *rem-nanti* ricche in colesterolo e alle cosiddette LDL piccole e dense, notoriamente aterogene. L'alterazione delle VLDL e delle LDL causa un anomalo scambio di trigliceridi e colesterolo esterificato con le HDL, che risultano più esposte alla clearance epatica. Questo fenomeno spiega la riduzione delle HDL circolanti, che, insieme alla ipertrigliceridemia e alla presenza di LDL piccole e dense, costituisce la triade lipidica caratteristica degli stati di IR. I trigliceridi che non vengono ossidati o incorporati nelle VLDL si accumulano all'interno degli epatociti determinando la condizione nota come steatosi epatica non alcolica, che può evolvere verso la steatoepatite e la cirrosi epatica.

A livello del muscolo scheletrico, l'insulina stimola la captazione del glucosio sia a digiuno ma ancor più nello stato post prandiale quando per effetto dell'iperinsulinemia essa incrementa anche di 10 volte rispetto al basale. Una volta entrato nella cellula, il glucosio può andare incontro a ossidazione con produzione di ATP necessario alla contrazione muscolare oppure può essere indirizzato

Patogenesi del diabete mellito tipo 2

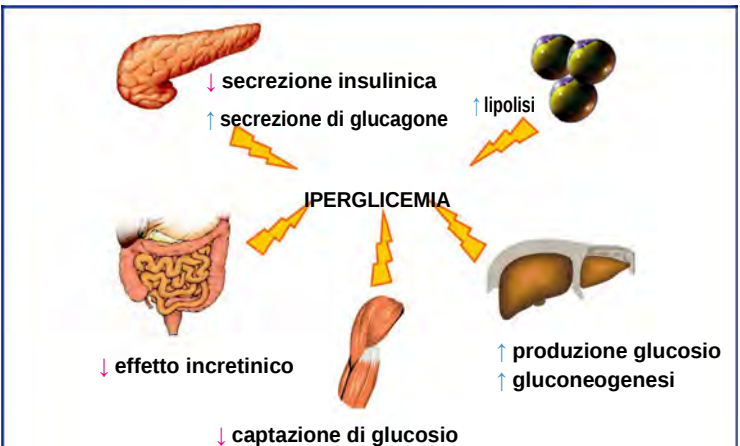


Figura 6

verso il deposito sotto forma di glicogeno. Nelle condizioni di IR, la captazione muscolare di glucosio non aumenta in risposta all'iperinsulinemia, contribuendo alla genesi dell'iperglicemia post prandiale. Sia il trasporto intracellulare del glucosio sia le vie metaboliche ossidativa e non ossidativa sono alterate per ridotta attività degli enzimi regolatori, rispettivamente la piruvato deidrogenasi e la glicogenosintetasi. A queste alterazioni contribuiscono gli acidi grassi liberi che inibiscono l'attività dei trasportatori GLT-4 e degli enzimi regolatori del metabolismo del glucosio, come dimostrato in complessi studi basati sulla risonanza magnetica nucleare. Inoltre, l'eccesso di acidi grassi favorisce la sintesi di trigliceridi che si depositano in sede intramuscolare aggravando così l'IR.

L'IR è frequentemente associata ad altri fattori di rischio cardiovascolare (CV) quali obesità centrale, ridotta tolleranza al glucosio, dislipidemia aterogena

(elevata trigliceridemia, ridotto colesterolo HDL, aumento delle LDL piccole e dense) e ipertensione arteriosa. La relazione tra IR e rischio CV trova conferma in importanti studi longitudinali che hanno evidenziato una più alta mortalità cardiovascolare nelle persone con IR rispetto ai soggetti con normale sensibilità all'insulina.

In conclusione, l'IR rappresenta il substrato comune a molteplici processi dismetabolici che coinvolgono il fegato, il muscolo scheletrico e il tessuto adiposo; alla luce delle più recenti osservazioni, il tessuto adiposo viscerale esercita un ruolo centrale nell'insorgenza di tale condizione, che associa dosi ad altri fattori di rischio cardiovascolare (obesità centrale, ridotta tolleranza al glucosio, dislipidemia aterogena) aumenta la mortalità per cause cardiovascolari.

TEST

LA PREVALENZA DEL DIABETE MELLITO TIPO 2 IN ITALIA È CIRCA:

- a) 10%
- b) 2 %
- c) 5 %
- d) 15 %

L'INCIDENZA DEL DIABETE MELLITO

- TIPO 1: a) Varia con la latitudine
 b) Segue un andamento stagionale
 Mostra due picchi di età
 Tutte le precedenti

IL FIGLIO DI GENITORI ENTRAMBI DIABETICI TIPO 2 HA LA PROBABILITÀ DI SVILUPPARE DIABETE PARI A:

- 70%
- 50%
- 25%
- 10%

IL RISCHIO DI SVILUPPARE DIABETE TIPO 2 È ASSOCIATO ALL'ECESSIVO CONSUMO DI QUALE DEI SEGUENTI TIPI DI GRASSI ALIMENTARI?

- Acidi grassi saturi
- Acidi grassi insaturi
- Acidi grassi omega 3
- Nessuno dei precedenti

QUALE DI QUESTE AFFERMAZIONI RIGUARDANTI IL DIABETE TIPO 2 È VERA:

- a) È presente una riduzione del 50% della massa beta cellulare
- b) Il numero delle alfa cellule è aumentato
- c) L'effetto delle incretine sulla beta cellula è ridotto
- d) Tutte le precedenti

QUAL È L'ALTERAZIONE FUNZIONALE PIÙ PRECOCE DELLA BETA CELLULA NEL DIABETE TIPO 2, BEN EVIDENTE CON IL TEST DA CARICO ENDOVENA DI GLUCOSIO?

- Perdita della prima fase della secrezione insulinica
- Riduzione della seconda fase della secrezione insulinica
- Riduzione della risposta all'arginina
- Ritardata secrezione del glucagone

QUALE DELLE SEGUENTI AFFERMAZIONI RIGUARDANTI L'INSULINORESISTENZA È VERA:

- Coinvolge solo il fegato
- Si associa a un aumentato rischio cardiovascolare
- È dovuta a una ridotta capacità compensatoria della beta cellula
- È dovuta a un aumento del trasporto e ridotta ossidazione del glucosio nel muscolo scheletrico

NELLE CONDIZIONI DI INSULINORESISTENZA SI OSSERVA UN AUMENTO DEI LIVELLI CIRCOLANTI DI :

- Bilirubina
- Corpi chetonici
- Acidi grassi liberi
- HDL-Colesterolo

MODULO 3

Diabete, prevenzione delle complicanze acute e croniche

ABSTRACT

Il diabete è tra le prime cause di dialisi, amputazione non traumatica degli arti inferiori, eventi cardiovascolari (infarto miocardico, ictus, vasculopatia periferica, eccetera), cecità. Queste copatologie contribuiscono a incrementare in modo esponenziale la percentuale di morbidità e inabilità (con evidenti ripercussioni sui costi sanitari e sociali) nonché di mortalità. La prevenzione e lo screening delle complicanze croniche è possibile ed efficace. La conoscenza degli strumenti operativi di intervento deve essere allargata a tutte le figure professionali che collaborano nella gestione della malattia, al fine di prospettare correttamente al paziente diabetico i percorsi diagnostico-terapeutici opportuni in relazione allo stadio della malattia

Angela A. Rivellesse, Raffaella Mazzarella

*Dipartimento di Medicina Clinica
e Chirurgia Università Federico II, Napoli*

INTRODUZIONE

Il diabete mellito è una patologia cronica che può portare a complicanze croniche macrovascolari (cardiopatia ischemica, vasculopatia cerebrale e periferica) e microvascolari (**retinopatia**, **nefropatia** e **neuropatia**). Il 50 per cento dei diabetici muore per patologie cardiovascolari (principalmente **infarto del mio-cardio** e **ictus**) e il 10-20 per cento per **insufficienza renale**. Dopo circa quindi-cinque anni di durata di malattia circa il 10 per cento va incontro a un importante calo del visus come conseguenza della retinopatia diabetica e circa il 2 per cento a cecità. Le complicanze acute del diabete sono **chetoacidosi**, **sindrome iperglicemica iperosmolare** e **ipoglicemia**. Esse, almeno per quanto riguarda le prime due, a differenza di quelle croniche che sono in continuo aumento, sono in diminuzione e, infatti, i ricoveri per tali complicanze sono diminuiti del 51 per cento, con un andamento simile negli uomini e nelle donne.

Da questi dati si evince l'importanza di fronteggiare l'impatto di questa patologia, che richiede continue cure mediche e attività educative finalizzate all'autogestione, al fine di ridurre il rischio di complicanze.

COMPLICANZE ACUTE DEL DIABETE MELLITO

Chetoacidosi

La chetoacidosi interessa tipicamente i diabetici tipo 1 di giovane età, spesso all'esordio della malattia diabetica, ma può interessare anche le età più avanzate e comparire occasionalmente anche in diabetici tipo 2 in condizioni di stress.

La chetoacidosi è una condizione di squilibrio tra disponibilità di insulina ed esigenze metaboliche dell'organismo. Vi è un **deficit di azione insulinica** associato a un **aumento degli ormoni controregolatori** (glucagone, catecolamine, cortisolo, ormone della crescita). Tale squilibrio è responsabile di profonde alterazioni a carico del metabolismo dei carboidrati (iperglicemia indotta da attivazione della gluconeogenesi epatica e della glicogenolisi), del metabolismo lipidico (attivazione della lipolisi, aumento dell'ossidazione degli acidi grassi liberi con conseguente aumentata produzione di corpi chetonici) e del metabolismo idroelettrolitico (disidratazione e acidosi metabolica). Spesso, alla base di una chetoacidosi vi è un fattore precipitante: può trattarsi di

un'infezione, oppure di un'insulinizzazione inadeguata (per accidentale o volontaria mancata somministrazione di insulina, o mancato incremento della posologia insulinica durante malattie intercorrenti o durante terapia con farmaci che peggiorano il compenso glicemico, come i cortisonici). I sintomi di esordio più comuni sono poliuria, polidipsia, perdita di peso, dolore addominale spesso associato a vomito. La chetoacidosi è caratterizzata da iperglicemia (glicemia > 250 mg/dL), aumento dei chetoni (nel sangue e nelle urine) e acidosi (pH arterioso < 7,3 e/o livelli di HCO_3^- < 15 mEq/l). L'aumentato rischio di mortalità che ancora si associa alla chetoacidosi implica la necessità di interventi educativi mirati a prevenire questo rischio, quali un corretto autocontrollo glicemico, un'adeguata gestione di malattie intercorrenti con aumento della quantità di insulina effettuata e adeguata idratazione e misurazione domiciliare della chetonemia in caso di iperglicemia persistente (*tabella 1*). È necessario che il paziente sia istruito sul grado di pericolosità per la salute dei livelli di chetonemia rilevata e su quali misure adottare in caso di riscontro positivo della stessa. Le raccomandazioni dell'*American Diabetes Association* suggeriscono di misurare i chetoni in pazienti con diabete tipo 1 durante malattie acute, eventi stressanti, in presenza di iperglicemia protratta (> 250 mg/dL), durante la gravidanza o quando vi siano sintomi di iperchetonemia o chetoacidosi (nausea, vomito o dolore addominale). Un aspetto fondamentale è rappresentato dall'**educazione all'interpretazione dei valori di chetonemia** rilevati e quali valori implicino un intervento (*tabella 2*). Si ritiene generalmente che valori di chetonemia superiori a 0,5 mmol/l siano anormali. Di conseguenza in presenza di iperglicemia in pazienti insulino trattati (> 250 mg/dL) e con chetonemia > 0,5 mmol/l è necessario educare la persona a un intervento che implica un'intensificazione del monitoraggio glicemico con la ripetizione della chetonemia, la somministrazione di boli supplementari di insulina, l'idratazione. Il paziente va inoltre informato che valori di chetonemia > 3 mmol/l devono essere considerati un'emergenza medica in quanto il rischio di chetoacidosi è molto elevato. In soggetti particolarmente a rischio di scompenso chetoacidotico un valore soglia più basso può essere preso come riferimento. In particolare, pazienti in trattamento con microinfusore possono trarre giovamento da un intervento già per valori di chetonemia $\geq 0,3$ mmol/l.

Sindrome iperglicemica iperosmolare (Coma iperosmolare non chetoacidotico) La Sindrome Iperglicemica Iperosmolare (SII) si realizza generalmente nei pazienti con diabete tipo 2, soprattutto se anziani, con compenso glicometabolico scadente, in concomitanza di processi infettivi intercorrenti (polmoniti,

Strategie per prevenire la chetoacidosi diabetica

- Educazione
- Autocontrollo glicemico
- Adeguata gestione delle malattie intercorrenti
- Monitoraggio domiciliare dei chetoni
- Boli supplementari di analogo rapido
- Idratazione
- Riduzione ma non eliminazione dell'insulina se il paziente non si nutre
- Identificazione e monitoraggio dei pazienti ad alto rischio

Tabella 1

Algoritmo decisionale rivolto al paziente con diabete tipo 1

Glicemia	Chetonemia	Consigli
> 250 mg/dL	< 0.5 mmol/l	• Rischio di chetoacidosi assente • Idratazione • Somministrare boli supplementari di insulina per ridurre la glicemia • Ripetere la misurazione dopo due ore
> 250 mg/dL	0.5-3 mmol/l	• Esiste il rischio di chetoacidosi • Riposo e idratazione • Somministrare boli supplementari di insulina per ridurre la glicemia • Ripetere la misurazione dopo un'ora e se necessario ogni ora
> 250 mg/dL	> 3 mmol/l	• Emergenza medica (rischio molto elevato di chetoacidosi)

Tabella 2

infezioni delle vie urinarie), eventi cardiovascolari acuti (infarto del miocardio, ictus), traumi estesi, condizioni di aumentato carico osmotico (nutrizione enterale o parenterale, trattamento con soluzioni ipertoniche per via e.v.), condizioni che possono determinare grave perdita di liquidi (terapia massiccia con diuretici tiazidici o dell'ansa; dialisi peritoneale). Come la chetoacidosi caratterizzata da **grave iperglicemia, marcata disidratazione** e aumento dell'osmolarità sierica, ma non c'è chetosi o acidosi. La mortalità è intorno al 15 per cento, potendo risultare anche più alta nelle fasce di età più avanzate. Nella SII la carenza insulinica risulta meno grave di quella osservata nella chetoacidosi diabetica e la funzione beta cellulare residua è comunque sufficiente a inibire la lipolisi e a prevenire la formazione dei corpi chetonici. L'esordio si caratterizza per il **lento e insidioso sviluppo di iperglicemia**, iperosmolarità e disidratazione molto più marcate della chetoacidosi diabetica ma in assenza di iperchetonemia o acidosi. I sintomi più comuni, che possono svilupparsi nel giro di alcune settimane, sono: poliuria, intensa polidipsia, nausea, vomito, disidratazione grave (il deficit di fluidi può arrivare fino a 10-12 litri) e disturbi dello stato di coscienza fino al coma. La diagnosi viene posta sulla base di una glicemia molto elevata (anche > 2.000 mg/dL), iperosmolarità (> 330 mOsm/kg), assenza o lieve aumento dei chetoni sierici, pH ematico > 7,3, obnubilamento del sensorio che può mascherare i sintomi della patologia sottostante. Gli interventi educativi per la prevenzione della SII sono analoghi a quelli della chetoacidosi.

Ipoglicemia

L'ipoglicemia (glicemia < 70 mg/dL) è una complicanza che può verificarsi nei pazienti con diabete tipo 1 e 2 in terapia insulinica o con alcune classi di ipoglicemizzanti orali. Vengono definiti tre gradi di ipoglicemia: il **grado lieve**, dove sono presenti solamente sintomi neurogenici (come tremori, palpitazioni e sudorazione) e l'individuo è in grado di autogestire il problema; il **grado moderato**, dove a questi sintomi si aggiungono sintomi neuroglicopenici (come confusione, debolezza), ma dove l'individuo è ▶

ancora in grado di autogestire il problema; il **grado grave**, dove l'individuo presenta uno stato di coscienza alterato e necessita dell'aiuto o della cura di terzi per risolvere l'ipoglicemia (tabella 3). Secondo la **"regola del 15"** l'ipoglicemia lieve-moderata dovrebbe essere trattata assumendo **15 g di carboidrati** (preferibilmente tre zollette di zucchero o zucchero sciolto in acqua o 125 ml di una bibita zuccherata o di un succo di frutta o un cuc-chiaio da tavola di miele), rivalutando la glicemia dopo quindici minuti e ripetendo il trattamento con altri 15 g di carboidrati sino a che la glicemia non risulti superiore a 100 mg/dL. Il trattamento delle ipoglicemie gravi (dove l'individuo non è in grado di assumere nulla per bocca) richiede l'assistenza di terzi per un trattamento per via sistemica: utilizzando siringhe preriempite di glucagone in una situazione extraospedaliera. Le persone a stretto contatto con i diabetici o quelli a cui sono affidati devono essere a conoscenza del problema ed essere istruiti alla somministrazione del farmaco per via intramuscolare o sottocutanea. In caso di ricovero ospedaliero o comunque in una situazione in cui sia possibile un rapido accesso endovenoso, è indicata l'infusione in 1-3 minuti di 15-20 g di glucosio in soluzioni ipertoniche al 20 o al 33 per cento (per esempio 80 ml di glucosata al 20 per cento, oppure 50 ml di glucosata al 33 per cento). In tutti i casi di ipoglicemia è necessario che, dopo l'infusione di glucosio, la somministrazione di glucagone o l'assunzione dei carboidrati semplici venga assunta anche una certa quantità di carboidrati complessi (30 g di pane integrale o due fette biscottate o un pacchetto di crackers integrali) per evitare il ripetersi della crisi ipoglicemica. La prevenzione è la strategia più importante per ridurre il rischio di ipoglicemia. Pertanto è indispensabile informare sempre il paziente in terapia con farmaci ipoglicemizzanti del rischio ipoglicemico, renderlo edotto sulle cause, sul riconoscimento e sul trattamento.

COMPLICANZE CRONICHE DEL DIABETE MELLITO
Le complicanze croniche del diabete mellito si dividono in **microvascolari** e **macrovascolari** (tabella 4). Le prime sono strettamente legate all'iperglicemia, le seconde al concorrere di diversi fattori di rischio.

Classificazione dell'ipoglicemia

	Sintomi	Gestione
Grado lieve	Adrenergici • Tremori • Palpitazioni • Sudorazione • Formicolii • Ansia	Autogestione da parte del paziente
Grado moderato	Neuroglicopenici • Confusione • Stanchezza • Senso di stordimento • Difficoltà di concentrazione • Irritabilità	Autogestione da parte del paziente
Grado grave	Alterazione dello stato di coscienza	Necessario l'aiuto di terzi

Tabella 3

Complicanze microangiopatiche

Ruolo dell'iperglicemia

Il principale fattore di rischio delle complicanze microangiopatiche del diabete è l'iperglicemia. Diverse sono le ipotesi patogenetiche proposte, tra le principali quelle che coinvolgono la via dei polioli, lo stress ossidativo e la glicazione non-enzimatica (figura 1). Molti dati epidemiologici mettono in relazione valori di HbA1c e complicanze microangiopatiche. Inoltre, studi di intervento come il DCCT condotto in soggetti con diabete tipo 1, e gli studi Kumamoto e UKPDS condotti in soggetti con diabete tipo 2, hanno dimostrato come il miglioramento del compenso glicemico sia associato alla riduzione dell'incidenza di complicanze microangiopatiche (retinopatia, nefropatia e neuropatia) e alla loro progressione. Pertanto, per prevenire le complicanze microvascolari il primo obiettivo è il raggiungimento di un compenso glicemico ottimale.

Le raccomandazioni riguardanti i target glicemici da raggiungere nel trattamento del diabete sono le seguenti:

- Il trattamento del diabete deve essere attuato tempestivamente in ogni paziente al fine di ottenere valori di HbA1c stabilmente inferiori a 7 per cento, valori che consentono di prevenire l'incidenza e la progressione delle complicanze microvascolari.
- Obiettivi glicemici più stringenti (HbA1c ≤ 6,5 per cento) dovrebbero essere perseguiti in pazienti di nuova diagnosi o con diabete di durata < 10 anni, senza precedenti eventi cardiovascolari.
- Obiettivi di compenso glicemico meno stringenti (HbA1c 7-8 per cento) dovrebbero essere perseguiti in pazienti con diabete di lunga durata > 10 anni soprattutto se con precedenti eventi cardiovascolari o una lunga storia di inadeguato compenso glicemico o fragili per età e/o comorbidità. In particolare in questo gruppo di pazienti l'approccio terapeutico deve essere tale da ridurre al minimo il rischio di ipoglicemie.

Nefropatia

La nefropatia diabetica si manifesta nel 20-40 per cento dei pazienti diabetici ed è la principale singola causa di nefropatia allo stadio terminale. A causa della maggiore prevalenza del diabete tipo 2, oltre l'80 per cento dei pazienti diabetici sottoposti a terapia dialitica è rappresentato da soggetti affetti da questa forma di diabete. La storia naturale della nefropatia diabetica può essere suddivisa in cinque stadi evolutivi:

Stadio I (iperfiltrazione): aumento del GFR (*Glomerular Filtration Rate*) e ipertrofia renale. A parte l'aumento del volume, la morfologia renale è normale. **Stadio II**: presenza di normale albuminuria, normale o elevato GFR. In questo stadio cominciano a svilupparsi alterazioni strutturali quali l'espansione della regione mesangiale e l'ispessimento della membrana basale glomerulare. **Stadio III** (nefropatia incipiente): presenza di microalbuminuria, normale o aumentato GFR. **Stadio IV** (nefropatia clinica): presenza di macroalbuminuria e proteinuria. Normale o ridotto GFR, iniziale progressivo aumento della creatinemia. **Stadio V** (insufficienza renale terminale): caratterizzata dai sintomi dell'uremia; tutte le strutture renali presentano sclerosi e vi è necessità di terapia sostitutiva. La **microalbuminuria** è il più precoce marcatore clinicamente rilevabile di nefropatia. Si definisce microalbuminurico un paziente con valori di albuminuria di 20-200 µg/min (o 30-300 mg/die) e macroalbuminurico un paziente

Complicanze del diabete mellito

Complicanze acute	♦ Chetoacidosi ♦ Sindrome iperosmolare iperglicemica ♦ Ipoglicemia	
Complicanze croniche	Microangiopatiche	♦ Nefropatia ♦ Retinopatia ♦ Neuropatia
	Macroangiopatiche	♦ Cardiopatia ischemica ♦ Vasculopatia cerebrale ♦ Vasculopatia periferica

Tabella 4

Patogenesi delle complicanze microvascolari del diabete mellito

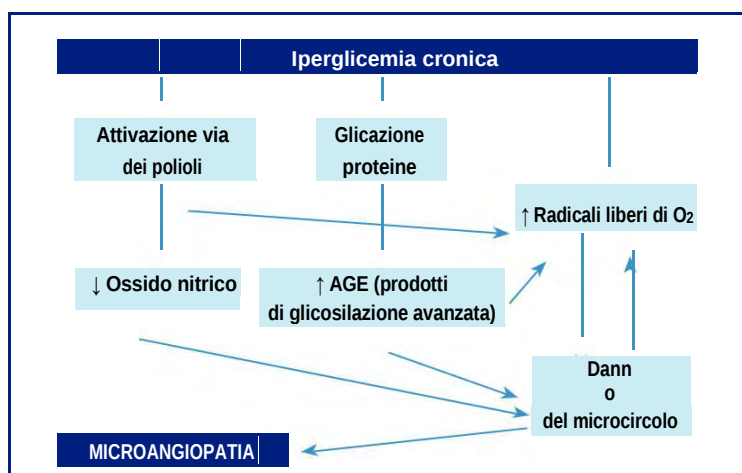


Figura 1

con albuminuria > 200 µg/min (o 300 mg/die). Oltre a costituire un marcatore precoce di nefropatia, la microalbuminuria è un indicatore di aumentata mortalità cardiovascolare, tanto da rappresentare un fattore di rischio cardiovascolare indipendente. La prevenzione e il trattamento della nefropatia si basano sull'ottimizzazione del compenso glicemico e pressorio. Diversi studi di intervento hanno, infatti, dimostrato che la gestione intensiva del diabete, con l'obiettivo di raggiungere valori glicemici quanto più possibile vicini alla normoglicemia, è in grado di ritardare l'insorgenza di microalbuminuria e la progressione dallo stato della microalbuminuria a quello della macroalbuminuria. Nel diabete di tipo 1, il DCCT ha dimostrato che lo **stretto controllo glicemico** riduceva il rischio di microalbuminuria di circa il 20-30 per cento. Nel diabete di tipo 2, lo studio UKPDS ha mostrato una riduzione (pari al 30 per cento circa) della percentuale di pazienti che hanno sviluppato microalbuminuria dopo nove anni dall'inizio dello studio nel gruppo a trattamento intensivo. È interessante notare come il beneficio di un controllo glicemico prolungato perduri anche quando i pazienti non sono più sotto stretto controllo glicemico. Infatti, lo studio EDIC (*follow-up* del DCCT) e il *follow-up* dell'UKPDS hanno dimostrato che i pazienti in stretto controllo glicemico durante lo studio avevano nel *follow-up* un minor rischio di sviluppare sia micro che macroalbuminuria.

L'UKPDS ha dimostrato, inoltre, che il controllo della pressione arteriosa può ridurre la velocità di evoluzione della nefropatia diabetica. Pertanto, valori di pressione arteriosa < 130/80 mmHg e < 125/75 mmHg nei pazienti con proteinuria >1 g/die sono raccomandati dalla maggior parte delle linee-guida. È inoltre noto che i farmaci che inibiscono il sistema renina-angiotensina sono i più efficaci nel ridurre l'albuminuria a parità di efficacia antipertensiva.

Screening

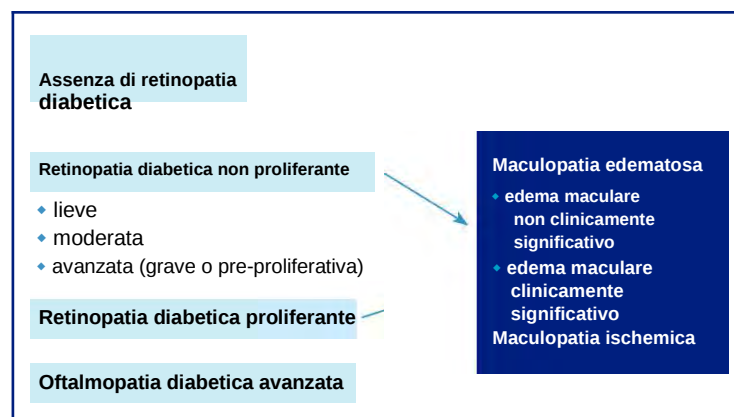
Per la prevenzione della nefropatia diabetica le linee guida prevedono di eseguire annualmente un test per valutare l'escrezione renale di albumina ed escludere la presenza di microalbuminuria, nei diabetici di tipo 1 con durata del diabete > 5 anni, in tutti i diabetici di tipo 2 iniziando alla diagnosi di diabete e nelle donne diabetiche in gravidanza. La **creatinina sierica** dovrebbe essere misurata annualmente in tutti gli adulti con diabete indipendentemente dal grado d'escrezione urinaria di albumina. La creatinina sierica da sola non dovrebbe essere usata come misura della funzionalità renale, ma piuttosto essere utilizzata per stimare con formule validate il volume filtrato glomerulare ed eseguire una stadiazione della malattia (*tabella 6*).

Retinopatia

La prevalenza della retinopatia diabetica è strettamente correlata alla durata del diabete e può considerarsi come la causa più frequente di **nuovi casi di cecità tra gli adulti** di età compresa tra 20-74 anni. Le più recenti casistiche su coorti di pazienti seguiti dai Servizi di Diabetologia italiani evidenziano una prevalenza di retinopatia del 42 per cento di cui circa il 25 per cento sono forme proliferanti o lasertrattate. La prevalenza di cecità è intorno allo 0,5 per cento. La prevalenza della retinopatia proliferante è pari al 23 per cento nei pazienti con diabete mellito tipo 1, al 14 per cento nei pazienti con diabete tipo 2 insulino-trattati e del 3 per cento in pazienti con diabete mellito tipo 2 non insulino-trattati.

La retinopatia diabetica viene distinta in due forme: retinopatia **proliferante** e **non proliferante** (*figura 2*). Tale classificazione ha una base anatomopatologica (nella retinopatia non proliferante le lesioni sono contenute nell'ambito del tessuto retinico, mentre nella proliferante invadono il corpo vitreo) e consente di tenere distinti quadri clinici con caratteristiche diverse ►

Classificazione della retinopatia diabetica



Linee-guida retinopatia diabetica 4/12/2002

Figura 2

sia dal punto di vista terapeutico che prognostico. All'osservazione del fon-do oculare si possono osservare le seguenti lesioni: microaneurismi, emor-ragie, essudati duri, noduli cotonosi, anomalie microvascolari intraretiniche, edema retinico e proliferazione fibrovascolare, la cui comparsa identifica la forma proliferante.

Le evidenze scientifiche oggi disponibili hanno dimostrato che, mediante programmi di screening e trattamento della retinopatia diabetica, è possibile ridurre drasticamente la cecità da diabete.

Nello studio DCCT, lo sviluppo e la progressione di retinopatia sono risultati significativamente meno frequenti nei pazienti in trattamento intensivo: il rischio di retinopatia si riduceva del 76 per cento nella coorte in prevenzione primaria e del 54 per cento in quella in prevenzione secondaria. Analogamente, lo studio UKPDS ha dimostrato una riduzione del rischio di complicanze microangiopatiche (retinopatia e nefropatia) del 25 per cento nel gruppo in trattamento intensivo rispetto a quello convenzionale. In aggiunta alla glicemia, molti altri fattori sembrano aumentare il rischio di retinopatia diabetica. La presenza di nefropatia è associata alla retinopatia. L'ipertensione arteriosa è un ben definito fattore di rischio per lo sviluppo di edema maculare ed è associata alla presenza di retinopatia diabetica proliferante, così come la dislipidemia rappresenta anch'essa un fattore di rischio indipendente di retinopatia diabetica. È quindi evidente che l'ottimizzazione del compenso glicemico e del controllo pressorio sono i punti essenziali per la riduzione di comparsa e progressione della retinopatia.

Screening

I pazienti con diabete tipo 1 devono effettuare una prima **valutazione del fondo oculare** entro 3-5 anni dall'insorgenza del diabete, quelli con dia-bete tipo 2 subito dopo la diagnosi, in quanto il diabete poteva essere già presente in precedenza. I successivi esami, in entrambi i tipi di diabete, de-vono essere ripetuti almeno ogni due anni in assenza di lesioni, in presen-za di retinopatia non proliferante lieve o moderata ogni sei mesi, in casi di retinopatia più avanzata i controlli saranno ripetuti a giudizio dell'oculista (*tabella 6*).

Neuropatia

La neuropatia diabetica è una temibile complicanza del diabete mellito che in Italia colpisce il 28 per cento delle persone affette da questa malattia. Essa è definita come una patologia del sistema nervoso periferico che, in assenza di altre cause di neuropatia, è dimostrabile nelle persone diabeti-che. Esistono diverse forme cliniche di **neuropatia periferica diabetica** che si differenziano per patogenesi, decorso e prognosi. La **Polineuropatia Di-stale Simmetrica** (PNDS) rappresenta la forma clinica più frequente (oltre il 90 per cento dei pazienti con neuropatia è affetto da PNDS) e nella grande maggioranza dei casi essa è responsabile di deficit di sensibilità distale che si evidenziano con l'esame clinico e/o con opportuni test strumentali (*ta-bella 5*). Tra i fattori di rischio della PNDS vi sono il compenso metabolico, la pressione arteriosa, i lipidi plasmatici, la durata del diabete, l'indice di massa corporea, il fumo di sigaretta e il consumo di alcool. La PNDS comporta un aumentato rischio di mortalità, specie se è presente una compromissio-ne del sistema nervoso autonomo, ed è un importante fattore di rischio per lo sviluppo delle ulcere podaliche che, a loro volta, rappresentano as-sai spesso il primo di una tragica sequenza di eventi che si conclude con l'**amputazione di parti più o meno estese** degli arti inferiori. La **neuropatia**

autonomica ha una prevalenza di circa il 20 per cento nei diabetici (17-21 per cento nel diabete tipo 1 e 16-22 per cento nel tipo 2). Età, durata della malat-tia, tipo di diabete, compenso metabolico e fattori di rischio cardiovascolare sono fattori associati alla sua comparsa. Essa si associa a un'aumentata mortalità, soprattutto cardiovascolare. Infatti clinicamente si può presenta-re con tachicardia a riposo, intolleranza all'esercizio fisico, ipotensione orto-statica, ischemia cardiaca silente, sindrome da denervazione cardiaca, fino alla morte improvvisa. Da qui nasce l'esigenza di una maggiore attenzione allo screening per la neuropatia autonoma, che potrebbe permettere una riduzione della mortalità nei diabetici affetti da tale complicanza. La **neuro-patia gastrointestinale** è comune e può colpire qualsiasi tratto, provocando disfagia, gastroparesi, stipsi, diarrea, incontinenza fecale. La gastroparesi deve essere sospettata in pazienti con controllo glicemico irregolare, o con importanti sintomi gastroenterici senza altre cause apparenti. La localizza-zione urogenitale è causa di disfunzione vescicale e disfunzione erettile. Infine, possono essere compromessi sia la funzionalità delle ghiandole su-doripare, sia la capacità di riconoscimento dei segni dell'ipoglicemia.

Il cardine della prevenzione e della terapia della neuropatia diabetica è rap-presentato dall'**ottimizzazione del controllo metabolico**, che per il momen-to è l'unica modalità di intervento di provata efficacia in grado di interferire con la sua naturale evoluzione. Il raggiungimento di un controllo metabolico adeguato consente di prevenire l'insorgenza o arrestare la progressione del danno neurologico indotto dal diabete sia nella componente somatica sia in quella autonoma del sistema nervoso periferico. Il DCCT ha definitiva-mente dimostrato che un buon controllo metabolico fin dai primi anni di ma-lattia (prevenzione primaria) consente di ridurre del 71 per cento il rischio di sviluppare una neuropatia clinica confermata dagli esami strumentali e del 59 per cento quello di presentare a distanza di cinque anni anomalità della conduzione nervosa dei nervi sia motori sia sensitivi degli arti nei diabetici di tipo 1. Risultati simili si sono ottenuti per quanto riguarda la neuropatia au-tonomica valutata a livello dell'apparato cardiovascolare. Anche nel diabete tipo 2 è stato evidenziato come un miglior controllo metabolico sia in grado di ridurre l'insorgenza di neuropatia periferica (valori di conduzione nervo-sa e di soglia di sensibilità vibratoria significativamente migliori nel gruppo che seguiva il trattamento intensivo rispetto a quello che seguiva la terapia convenzionale). Risultati simili sono stati ottenuti per i parametri relativi alla neuropatia autonoma cardiovascolare.

Classificazione della neuropatia diabetica

Neuropatia periferica	Neuropatia autonoma
Polineuropatia simmetrica distale ♦ sensitivomotoria cronica (dolorosa e non) ♦ dolorosa acuta	Può coinvolgere: ♦ sistema cardiovascolare ♦ sistema gastrointestinale ♦ sistema genitourinario ♦ termoregolazione
Poliradicolopatia diabetica ♦ dolore grave e invalidante nella distribuzione di una o più radici nervose	
Mononeuropatia ♦ disfunzione di un nervo cranico o periferico isolato	

Tabella 5

Screening delle complicanze croniche del diabete mellito

Complicanze microvascolari	Screening
Nefropatia	♦ Valutazione una volta all'anno della microalbuminuria (nel diabete tipo 1 dopo 5 anni di malattia, nel tipo 2 alla diagnosi). ♦ Determinazione una volta all'anno della creatininemia indipendentemente dal grado d'escrezione urinaria di albumina. ♦ Stima con formule del volume filtrato glomerulare con conseguente stadiazione di malattia.
Retinopatia	♦ Valutazione del fondo oculare nel diabete tipo 1 entro 3-5 anni di malattia, nel tipo 2 alla diagnosi. ♦ Ripetizione dell'esame del fondo oculare ogni 2 anni in assenza di lesioni. ♦ Ripetizione dell'esame del fondo oculare ogni 6 mesi in presenza di retinopatia non proliferante lieve o moderata. ♦ Controlli ripetuti a giudizio dell'oculista in casi di retinopatia più avanzata.
Neuropatia	♦ Prima valutazione (sensibilità tattile, dolorifica, sensibilità vibratoria, test cardiovascolari) nel diabete tipo 1 dopo 5 anni di malattia, nel tipo 2 alla diagnosi. ♦ Successive valutazioni con cadenza annuale. ♦ Alla diagnosi di polineuropatia simmetrica distale, inserimento in un programma di educazione specifico per il piede diabetico.
Complicanze macrovascolari ♦ Cardiopatia ischemica ♦ Vasculopatia cerebrale ♦ Vasculopatia periferica	♦ Esame dei polsi periferici e ricerca di soffi vascolari ogni anno. ♦ ECG basale ogni anno. ♦ Determinazione dell'indice di Winsor (se normale può essere rivalutato a distanza di 3-5 anni). ♦ Ogni 1-3 anni nei diabetici con rischio cardiovascolare elevato anche: - ecocolordoppler carotideo - ecocolordoppler degli arti inferiori (se indice di Winsor < 0,9 o arterie incompressibili) - test provocativi di ischemia (ECG da sforzo o scintigrafia/ecografia miocardica da stress)

Tabella 6

Screening

Lo screening della neuropatia deve essere eseguito in tutti i diabetici tipo 2 alla diagnosi e nei diabetici tipo 1 dopo cinque anni di durata della malattia. Le successive valutazioni devono avere cadenza annuale.

Lo screening della polineuropatia periferica deve essere effettuato utilizzando semplici test clinici, quali la valutazione della sensibilità pressoria mediante il monofilamento di 10 g e della sensibilità vibratoria all'alluce mediante diapason, preferibilmente inseriti in un sistema strutturato a punteggio. Qualora sia diagnosticata la polineuropatia simmetrica distale, è utile che il diabetico sia inserito in un programma di educazione specifico per il **piede diabetico**, allo scopo di prevenire le ulcerazioni e le amputazioni.

Lo screening per la neuropatia autonoma cardiovascolare può essere effettuato con l'ausilio di una batteria di semplici e riproducibili test cardiovascolari che si basano sulla modificazione della frequenza cardiaca o della pressione arteriosa (tabella 6). I test della frequenza cardiaca più utilizzati sono il *deep breathing* (serie di espirazioni e inspirazioni profonde), la manovra di Valsalva (espirazione forzata contro resistenza) e il *lying-to-standing* (alzarsi e mettersi in piedi dopo essere stati sdraiati su un lettino).

Complicanze macroangiopatiche

Il diabete mellito è considerato un importante fattore di rischio per lo sviluppo e la progressione del **processo aterosclerotico**, responsabile, a sua volta, di aterosclerosi ed eventi clinici in differenti distretti (cerebrale, coronarico, splancnico, aortico e degli arti inferiori).

Le malattie cardiovascolari sono la causa principale di mortalità e di morbi-tà dei soggetti diabetici. In Italia i diabetici presentano un eccesso di mortalità pari al 30-40 per cento rispetto alla popolazione non diabetica, eccesso che sembra ridursi in presenza di un'assistenza strutturata e specialistica. Considerando la molteplicità dei fattori di rischio cardiovascolare presenti nel

diabete e le loro interazioni, è importante sottolineare che i risultati più importanti, in termini di riduzione della mortalità totale, della mortalità cardiovascolare e degli eventi cardiovascolari (oltre il 50 per cento) si sono ottenuti con un intervento intensivo teso all'ottimizzazione di tutti i fattori di rischio cardiovascolare. Pertanto, solo un approccio globale alla malattia, non limitato al controllo glicemico, ma esteso alle diverse componenti del rischio, può consentirci di ridurre in maniera clinicamente significativa l'impatto delle complicanze macroangiopatiche sulla mortalità e morbi-tà del diabete. I principali fattori di rischio cardiovascolare sono le alterazioni lipidiche, l'ipertensione e il fumo di sigaretta.

Fattori di rischio

♦ Dislipidemia

L'alterazione lipidica più comune e più tipica del diabete è rappresentata dall'**ipertrigliceridemia**, che si associa a diminuzione del colesterolo HDL, aumento delle LDL e HDL più piccole e dense, aumento delle lipoproteine ricche in trigliceridi in fase postprandiale. L'insieme di queste alterazioni costituisce la cosiddetta "dislipidemia diabetica", che sicuramente contribuisce all'aumentato rischio cardiovascolare caratteristico dei diabetici. Nonostante le alterazioni più tipiche siano rappresentate dalla dislipidemia aterogena, anche nel paziente diabetico l'**aumento del colesterolo LDL** è il principale fattore lipidico di rischio cardiovascolare. Sulla base dei risultati ottenuti negli studi di intervento le principali linee-guida indicano come obiettivo ottimale un valore di colesterolo LDL < 100 mg/dL per tutti i diabetici. Nei pazienti in prevenzione secondaria, a rischio cardiovascolare molto elevato per la copresenza di altri fattori di rischio, livelli di colesterolo LDL ancora più bassi (< 70 mg/dL) potrebbero rappresentare un'opzione terapeutica aggiuntiva. Ulteriore obiettivi della terapia sono il raggiungimento di valori di trigliceridi < 150 mg/dL e di colesterolo HDL > 40 mg/dL nell'uomo e > 50 mg/dL nella donna. ►

Il controllo del profilo lipidico completo (colesterolo totale, colesterolo HDL, trigliceridi e colesterolo LDL calcolato mediante formula di Friedewald se trigliceridi < 400 mg/dL) deve essere effettuato almeno annualmente e a intervalli di tempo più ravvicinati in caso di mancato raggiungimento dell'obiettivo terapeutico.

Nei diabetici con dislipidemia sono fondamentali per il raggiungimento degli obiettivi le **modifiche dello stile di vita** (dieta ipocalorica in presenza di sovrappeso e obesità, dieta povera di grassi saturi e colesterolo, ricca di fibre, incremento dell'attività fisica) e l'ottimizzazione del controllo glicemico. Le statine sono i farmaci di prima scelta per la prevenzione della malattia cardiovascolare. Nei diabetici con ipertrigliceridemia, sia in prevenzione primaria sia in secondaria e con valori ottimali di colesterolo LDL, la terapia con fibrati, niacina o acidi grassi omega-3, quasi sempre in associazione con statine, può essere presa in considerazione.

♦ Ipertensione arteriosa

Anche l'ipertensione arteriosa è una comorbilità comune nel diabete ed è un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di patologia cardiovascolare. Studi clinici dimostrano che nei soggetti diabetici la riduzione dei valori pressori a < 130 mmHg per la sistolica e < 80 mmHg per la diastolica si associa a riduzione degli eventi coronarici e ictus. Sulla base di questi dati un obiettivo pressorio < 130/80 mmHg è quindi raccomandato dalla maggior parte delle linee-guida, anche se più recentemente obiettivi meno stringenti di pressione arteriosa sistolica (< 140 mmHg) vengono indicati sulla base di dati che non mostrano effettivi miglioramenti in termini di eventi cardiovascolari con valori pressori più bassi. La pressione arteriosa deve essere misurata a ogni visita. Valori di pressione sistolica > 130/140 mmHg o diastolica > 80 mmHg devono essere confermati in un giorno differente nell'arco di un mese. La pressione arteriosa deve essere misurata ogni tre mesi nei pazienti in trattamento antipertensivo e ogni 4-8 settimane durante la fase di definizione della dose efficace per il raggiungimento degli obiettivi terapeutici. I farmaci di prima scelta sono: ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II, calcioantagonisti e diuretici per la loro provata efficacia nel ridurre gli eventi vascolari nel paziente diabetico. Una terapia d'associazione (due o più agenti a dosi massimali) si rende spesso necessaria per raggiungere gli obiettivi terapeutici. Fondamentale è anche un corretto stile di vita.

♦ Fumo

Nei diabetici fumatori vi è un rischio aumentato di morbidità e di morte prematura associate alle complicanze macroangiopatiche. Smettere di fumare è un processo complesso e difficoltoso data l'esistenza di una dipendenza fisica e psicologica. Il semplice invito a smettere di fumare da parte del medico ha un effetto modesto, con un tasso di sospensione compreso tra 2, 5 e 14,7 per cento. L'utilizzo della **terapia nicotica sostitutiva** (gomme, inalatori, cerotti) è efficace nell'aumentare il tasso di sospensione di 1,5-2 volte ma non ci sono evidenze sulla sua efficacia in coloro che fumano meno di quindici sigarette al giorno. Otto settimane di terapia sembrano avere un'efficacia pari a trattamenti di maggiore durata. Il trattamento con bupropione, clonidina o con amitriptilina può aumentare il tasso di sospensione del fumo, ma non è scevro da effetti collaterali. Da alcuni anni è in commercio un altro farmaco, la vareniclina, con l'indicazione per la sospensione del fumo negli adulti. La frequenza di ripresa dell'abitudine al fumo, dopo sospensione, oscilla tra il 23 e il 40 per cento. È pertanto importante la persistenza dell'intervento educativo, anche dopo la sospensione del fumo.

Cardiopatía ischemica

La malattia aterosclerotica dei vasi coronarici è particolarmente frequente nelle persone con diabete ed è responsabile dell'aumentato rischio di angina e infarto del miocardio. L'incidenza di **infarto del miocardio** nelle persone con diabete è di 2-4 volte più elevata rispetto alle persone senza diabete. Inoltre i pazienti diabetici sono più colpiti dalle complicanze dell'infarto (aritmie, insufficienza cardiaca) e presentano una mortalità più elevata, sia durante il ricovero in ospedale sia nel primo anno dopo la dimissione. Il buon controllo dell'iperglicemia e dei maggiori fattori di rischio cardiovascolare (dislipidemia, ipertensione arteriosa, fumo) sono un'efficace misura di prevenzione primaria e secondaria degli eventi coronarici nei pazienti con diabete. Altre manifestazioni di danno cardiaco nel paziente diabetico sono dovute alla presenza di un danno del sistema nervoso autonomo cardiovascolare (neuropatia autonoma cardiovascolare) che si associa a tachicardia a riposo, incapacità di adattare la frequenza cardiaca in risposta all'esercizio fisico, ipotensione ortostatica, aritmie fatali e morte improvvisa. È stata inoltre descritta una malattia cardiaca primitiva, la **miocardiopatia diabetica**, caratterizzata da disfunzione cardiaca in assenza di coronaropatia documentabile e di ipertensione arteriosa. La patogenesi è complessa e non ancora completamente conosciuta. L'iperglicemia è il meccanismo patogenetico più importante del danno cellulare cardiaco che porta progressivamente a fibrosi miocardica. Clinicamente è caratterizzata da alterata distensibilità miocardica che decorre lungamente asintomatica, disfunzione diastolica ed evoluzione verso lo scompenso cardiaco.

Vasculopatia cerebrale

Il diabete mellito costituisce un importante fattore di rischio di **ictus ischemico**. La prevalenza di tale patologia nei soggetti di età > 65 anni è del 6,5 per cento, leggermente più alta negli uomini (7,4 per cento) rispetto alle donne (5,9 per cento) e il diabete costituisce uno dei più importanti e documentati fattori di rischio modificabili di ictus. Lo studio di Framingham, infatti, ha rivelato che l'incidenza dell'infarto cerebrale su base aterotrombotica nella popolazione di età compresa tra 45 e 74 anni, dopo correzione per multipli fattori confondenti, è circa due volte maggiore nei pazienti con diabete mellito rispetto ai non diabetici. L'ipertensione arteriosa costituisce il più importante fattore di rischio modificabile di ictus nel paziente diabetico ed è ampiamente dimostrato che la sua correzione farmacologica costituisce oggi la migliore possibilità di prevenzione primaria e secondaria dello stroke. Inoltre, tra le classi di farmaci antipertensivi, sembra delinearsi un ruolo cerebro-protettivo indipendente dei sartani. La prevenzione primaria e secondaria dell'ictus si avvale poi di altre misure terapeutiche, quali la riduzione della colesterolemia mediante statine, la correzione dello squilibrio glicometabolico, l'impiego degli antiaggreganti piastrinici.

Vasculopatia periferica

La storia naturale delle arteriopatie periferiche è anch'essa in stretta relazione con la gravità della coronaropatia e vasculopatia cerebrale, essendo l'aterosclerosi una malattia polidistrettuale. Il tasso di sopravvivenza di pazienti claudicanti è di circa il 50 per cento a dieci anni e il decesso è, in genere, conseguente all'insorgenza di eventi cardiovascolari maggiori. Gli scopi della terapia dell'**arteriopatia periferica** sono:

- ♦ evitare la progressione dell'aterosclerosi attraverso la correzione dei fattori di rischio, evitando possibilmente il manifestarsi di lesioni trofiche e gangrena o comunque cercando di limitarne l'estensione;

- ♦ allungare la distanza di marcia se il paziente accusa il sintomo *claudicatio*, migliorando così la qualità della vita;
- ♦ migliorare la sopravvivenza, prevenendo gli eventi cerebro e cardiovascolari fatali e non fatali.

Pertanto le linee guida suggeriscono, come primo approccio terapeutico, un intervento volto alla correzione di tutti i fattori di rischio presenti.

Screening della malattia cardiovascolare

consigliabile che sia effettuato annualmente in tutte le persone con diabete a partire dalla diagnosi della malattia. Tutte le persone con diabete, indipendentemente dal livello di rischio, devono eseguire annualmente:

- ♦ esame dei polsi periferici e ricerca di soffi vascolari;

- ♦ ECG basale;
- ♦ determinazione dell'indice di Winsor (rapporto tra pressione arteriosa sistolica misurata alla caviglia e pressione arteriosa sistolica misurata al braccio); se normale può essere rivalutato a distanza di 3-5 anni. Nei diabetici con rischio cardiovascolare molto elevato per presenza di multipli fattori di rischio cardiovascolari è utile eseguire ulteriori approfondimenti strumentali (da ripetersi ogni 1-3 anni, a seconda dei risultati ottenuti):
- ♦ ecocolordoppler carotideo;
- ♦ ecocolordoppler degli arti inferiori (se indice di Winsor < 0,9 o arterie incompressibili);
- ♦ test provocativi di ischemia (ECG da sforzo o scintigrafia/ecografia mio-cardia da stress) (*tabella 6*).

TEST

LA CHETOACIDOSI DIABETICA È CARATTERIZZATA DA:

Glicemia > 250 mg/dL, aumento della chetonemia e della chetonuria, acidosi (pH arterioso < 7,3 e/o livelli di HCO₃⁻ < 15 mEq/l)

Glicemia > 250 mg/dL, aumento della chetonemia e della chetonuria, ma non acidosi

Poliuria, polidipsia, disidratazione, vomito.

a+c

L'IPOGLICEMIA:

Si presenta solo nei pazienti in terapia insulinica

Va prevenuta informando il paziente sul rischio ipoglicemico ed educandolo a riconoscerne i sintomi di esordio

Non può essere trattata in un contesto extraospedaliero

È sempre responsabile di alterazioni dello stato di coscienza

LE COMPLICANZE CRONICHE MICROANGIOPATICHE DEL DIABETE SONO CORRELATE PRINCIPALMENTE A:

Ipercolesterolemia

Fumo, dislipidemia

Iperglicemia

Nessuna delle precedenti

NELLO SCREENING DELLA NEFROPATIA DIABETICA:

La microalbuminuria va valutata ogni anno alla diagnosi nel diabete tipo 2 e dopo cinque anni dalla diagnosi nel diabete tipo 1

La creatinina sierica deve essere misurata annualmente nei pazienti diabetici indipendentemente dal grado d'escrezione urinaria di albumina

a+b

La creatinina sierica non può essere utilizzata per stimare il filtrato glomerulare

PER RIDURRE IL RISCHIO E LA PROGRESSIONE DELLA RETINOPATIA DIABETICA:

È importante ottimizzare il compenso glicemico

È importante ottimizzare il compenso glicemico e il controllo pressorio

È necessario ripetere mensilmente l'esame del fondo

oculare anche in assenza di retinopatia

È importante ottimizzare esclusivamente il controllo pressorio

NELLA NEUROPATIA DIABETICA:

La forma più frequente è quella autonoma

La forma autonoma si associa a un'aumentata mortalità cardiovascolare

I test cardiovascolari sono utilizzati per lo screening della neuropatia periferica

Tutte le precedenti

LE COMPLICANZE CRONICHE

MACROVASCOLARI: a) Sono legate solo all'iperglicemia

b) Caratterizzano esclusivamente il diabete tipo 2

Sono legate alla presenza di diversi fattori di rischio quali ipertensione, dislipidemia, fumo

Comprendono anche la nefropatia

PER LO SCREENING DELLE COMPLICANZE MACROANGIOPATICHE È NECESSARIO SEGUIRE ANNUALMENTE:

Esame dei polsi periferici e ricerca di soffi vascolari

ECG basale

Determinazione dell'indice di Winsor

Tutte le precedenti

MODULO 4

Terapia non farmacologica del diabete

ABSTRACT

Nel paziente diabetico la terapia dietetica, da sola o integrata con quella farmacologica, ha come scopo principale l'ottimizzazione del controllo glicemico; in secondo luogo, la dieta, con le sue capacità pleiotropiche, mira al miglioramento degli eventuali fattori di rischio cardiovascolare (obesità, dislipidemia, ipertensione arteriosa) che si associano frequentemente alla patologia diabetica. Inoltre, soprattutto nel paziente diabetico tipo 1, particolare attenzione va rivolta a strategie nutrizionali e comportamentali per la prevenzione dei fenomeni di ipoglicemia, che possono essere talvolta fatali

Gabriele Riccardi, Claudia Vetrani

*Dipartimento di Medicina Clinica
e Chirurgia Università Federico II, Napoli*

AUTOCONTROLLO GLICEMICO

Il termine autocontrollo glicemico si riferisce al monitoraggio della glicemia capillare, mediante glucometro, e all'interpretazione dei risultati glicemici e i conseguenti interventi terapeutici per migliorarli. Numerose evidenze scientifiche hanno mostrato che l'autocontrollo glicemico è una componente rilevante nella gestione della malattia diabetica sia per ottenere **un buon controllo metabolico** sia per prevenire l'ipoglicemia nel diabete mellito tipo 1. Inoltre, rappresenta la modalità più efficace per il controllo dell'iperglicemia post prandiale e, quindi, per l'adozione della terapia più idonea e personalizzata del singolo paziente. Molti pazienti che utilizzano l'autocontrollo trovano notevoli benefici fra i quali la riduzione dei livelli di emoglobina glicata (HbA1c), identificazione e riduzione dei fenomeni ipoglicemici, maggiore flessibilità nello stile di vita, rinforzo delle capacità di autogestione. Nelle nuove raccomandazioni redatte dall'Associazione Medici Diabetologi e la Società Italiana di Diabetologia (AMD-SID) per l'autocontrollo della glicemia nel paziente diabetico, si raccomanda ai soggetti erogatori/distributori (farmacie private, servizi farmaceutici ASL) di non sostituire il glucometro indicato dallo specialista prescrittore. La sostituzione dello strumento di misurazione, da parte di personale non specializzato per la formazione del paziente all'impiego di un altro prodotto, può essere fonte di rischio per il paziente.

ESERCIZIO FISICO

L'incremento dell'attività fisica è importante sia per facilitare la perdita di peso sia per prevenire il recupero del peso perso. Inoltre, numerose evidenze scientifiche hanno mostrato che l'esercizio fisico aerobico e di resistenza incrementa l'attività insulinica, assicurando un migliore compenso glicemico, e migliora la lipemia e la pressione arteriosa, che rappresentano i principali fattori di rischio cardiovascolare. Pertanto, il livello minimo di esercizio fisico da consigliare a un paziente diabetico è di **30-60 minuti di attività fisica** moderata per almeno cinque giorni la settimana. Tuttavia, devono essere prese precauzioni per evitare crisi ipoglicemiche in pazienti in terapia insulinica o con sulfaniluree. Prima dell'attività fisica è opportuno assumere un supplemento di carboidrati che dipende dalla glicemia di partenza del soggetto e dall'intensità dello sforzo fisico.

DIETA

Secondo le recenti linee guida dell'*European Association for the Study of Diabetes* (EASD) la terapia nutrizionale per il paziente diabetico deve essere meno prescrittiva rispetto al passato. Inoltre, in base alle evidenze scientifiche, a oggi non è stato ancora identificato il modello alimentare più efficace per la gestione della patologia diabetica e per la prevenzione delle malattie cardiovascolari; pertanto, restano valide le raccomandazioni per una sana alimentazione rivolte alla popolazione generale.

In particolare, la dieta deve avere le seguenti caratteristiche:

deve fornire un apporto energetico tale da mantenere il peso

corporeo nei *range* ottimali e ridurlo nei soggetti in sovrappeso/obesi;

deve assicurare la presenza di tutti i nutrienti nelle quantità adeguate;

deve essere facilmente realizzabile e quanto più simile alle abitudini di vita del paziente, dal momento che deve essere seguita per tutta la vita. Le raccomandazioni principali riguardanti sia l'apporto calorico sia la composizione della dieta vengono riportate nella *tabella 1*.

L'apporto calorico deve essere adeguato all'età, al sesso, all'indice di massa corporea e al livello di attività fisica del paziente. La maggior parte dei soggetti con diabete tipo 2 (circa l'80 per cento) e molti di quelli affetti da diabete tipo 1 (circa il 30 per cento) sono in sovrappeso; pertanto, quando si presenta questa condizione, l'introito energetico della dieta deve essere ridotto al fine di ottenere **una significativa riduzione ponderale**. In genere, nei pazienti in cui l'eccesso ponderale è moderato (indice di massa corporea inferiore a 30) è sufficiente consigliare di ridurre il consumo di alimenti "voluttuari" a elevato contenuto energetico (dolci, formaggi, bevande zuccherate, carni grasse) al fine di contenere l'energia complessiva della dieta entro le 1.200-1.500Kcal.

In *figura 1* sono fornite alcune indicazioni pratiche per ridurre l'introito calorico di circa 300 calorie.

Nel caso in cui si presenti forte obesità è consigliabile seguire un regime ipocalorico più spinto o ricorrere a terapia farmacologica o addirittura consigliare al paziente di sottoporsi a chirurgia bariatrica. Ovviamente la decisione terapeutica in questi casi deve essere affidata allo specialista diabetologo. Il paziente diabetico presenta un rischio cardiovascolare aumentato e, pertanto, l'apporto di acidi grassi saturi e trans deve essere limitato al 10 per cento e all'1 per cento delle calorie totali ingerite, rispettivamente. La quota di **grassi totali** non deve essere superiore al 35 per cento delle calorie totali e deve essere rappresentata in larga parte dagli acidi grassi monoinsaturi

Raccomandazioni per la terapia dietetica del diabete

Nutrienti	Quantità
Grassi (% /kcal totali)	30-35
- Acidi grassi saturi (% /kcal totali)	< 10 (< 8 se LDL-colesterolo elevato)
- Acidi grassi monoinsaturi (% /kcal totali)	10-20
- Acidi grassi polinsaturi (% /kcal totali)	< 10
- Acidi grassi polinsaturi n-3 (% /kcal totali)	2-3 porzioni di pesce/settimana e vegetali ricchi in n-3
- Acidi grassi trans (% /kcal totali)	< 1
Colesterolo (mg/die)	≤ 300
Carboidrati (% /kcal totali)	45-60
- Zuccheri (g/die)	< 50
Fibre (g/1000 kcal/die)	> 20
Proteine (% /kcal totali)	10-20
Alcol (g/die)	≤ 10 nelle donne ≤ 20 nelle donne
Sale(g/die)	< 6

(European Society of Cardiology. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes; Eur Heart J. 2013)

Tabella 1

Esempi di alimenti da eliminare dalla dieta abituale per ridurre l'introito energetico di circa 300 calorie

Cornetto alla crema	60 g di cioccolato
70 g di insaccati	Un gelato
80 g di formaggio	Una fetta di torta farcita
Una salsiccia	3 cucchiaini di olio
Una busta di patatine	3 bicchieri di vino

Figura 1

(20 per cento delle calorie totali). L'apporto degli acidi grassi polinsaturi deve mantenersi entro il 10 per cento delle calorie totali; deve essere consigliato il consumo di pesce, preferibilmente "pesce azzurro", e vegetali ricchi in acidi grassi n-3 per assicurare un adeguato apporto di tali acidi grassi.

Per quanto riguarda il colesterolo, è opportuno limitare il consumo degli alimenti che ne sono particolarmente ricchi (uova, frattaglie, condimenti animali, crostacei e formaggi) per non superare i 300 mg al giorno.

I **carboidrati** devono rappresentare il 45-60 per cento delle calorie totali. La quantità, la fonte e la distribuzione durante la giornata devono facilitare quanto più possibile un costante controllo della glicemia. A tal fine sono da preferire alimenti che inducono una bassa risposta glicemica, come legumi, frutta e verdura che sono ricchi in fibra, soprattutto solubile. La **fibra**, grazie alla sua struttura chimico-fisica, rallenta la digestione dei carboidrati causando un minore aumento della glicemia nel periodo post prandiale e un rischio minore di ipoglicemia lontano dai pasti. L'apporto di fibra alimentare raccomandato è di circa 20g per 1.000 kcal al giorno.

Inoltre, anche alimenti amidacei come pasta, gnocchi di patate, eccetera inducono un aumento della glicemia meno importante rispetto ad altri. Per questo motivo, gli alimenti vengono classificati in base al loro effetto sulla risposta glicemica (*tabella 2*). Il parametro utilizzato per questa classificazione è l'**indice glicemico**, che rappresenta il rapporto percentuale tra la risposta indotta da 50 g di carboidrati contenuti in un alimento test e quella osservata dopo l'ingestione di 50 g di un alimento di riferimento (come alimento di riferimento viene scelto il pane perché è l'alimento di uso più comune). Pertanto, l'indice glicemico è un indicatore utile nella scelta dei cibi contenenti carboidrati da consigliare al paziente diabetico.

Tuttavia, poiché la risposta glicemica di un alimento dipende anche dalla quantità dei carboidrati, l'indice glicemico non può essere utilizzato come unico criterio per la scelta degli alimenti da consigliare al paziente diabetico, soprattutto se affetto da diabete tipo 1, in cui l'assenza assoluta della secrezione insulinica non permette di adeguare la risposta insulinica alla quantità di carboidrati ingeriti. Pertanto, al fine di considerare sia la qualità sia la quantità di carboidrati è stato introdotto il concetto di **carico glicemico**, che viene calcolato moltiplicando l'indice glicemico dell'alimento per la quantità di carboidrati in esso contenuti e dividendo per 100.

Per maggiore chiarezza le formule matematiche per calcolare l'indice e il carico glicemico sono riportate in *figura 2*.

importante non eccedere con la quota di **proteine** della dieta per il rischio di nefropatia; pertanto, le proteine non devono superare il 20 per cento delle ►

Esempi di alimenti di uso comune
classificati in base al loro indice glicemico

ALTO (≥70)	MEDIO (56-69)	BASSO (≤ 55)
♦ Patate ♦ Pizza ♦ Pane ♦ Riso ♦ Banane	♦ Pasta ♦ Riso parboiled ♦ Gnocchi di patate ♦ Arance	♦ Legumi ♦ Latte ♦ Yogurt ♦ Mele ♦ Carote

Tabella 2

Formule matematiche per il calcolo
dell'indice e del carico glicemico

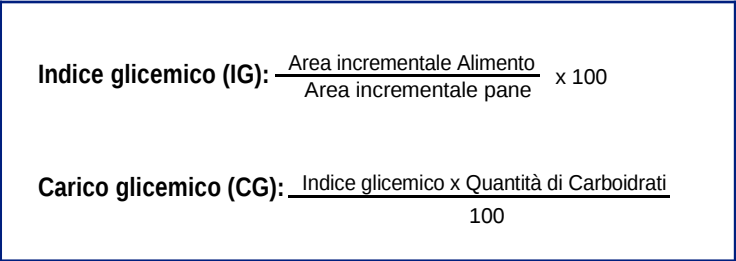


Figura 2

calorie totali. Tale quota deve essere ridotta all'insorgenza dei primi segni di nefropatia (microalbuminuria 30-300 mg/die). Per quanto riguarda il consumo di **alcol**, al paziente diabetico normopeso è concessa un'assunzione moderata di bevande alcoliche a bassa gradazione durante i pasti (1 bicchiere da 150 cc di vino o di birra) poiché l'eccesso del consumo di alcol si associa a ipertrigliceridemia e ipertensione. Inoltre, l'uso di alcolici deve essere sconsigliato lontano dai pasti poiché può favorire l'insorgere di ipoglicemie in pazienti in terapia insulinica o con alcuni ipoglicemizzanti orali. Infine, per migliorare o prevenire l'ipertensione arteriosa, il consumo di **sale** deve essere inferiore ai 6 g giornalieri.

ALIMENTI PER DIABETICI

Secondo la normativa vigente, i prodotti per diabetici sono "alimenti destinati a un'alimentazione particolare" (ADAP) e rientrano nel campo di applicazione dei prodotti alimentari destinati a un'alimentazione particolare (Direttiva 2009/39/CE "Direttiva quadro sugli alimenti dietetici"). Secondo la definizione, i prodotti ADAP si distinguono dai prodotti alimentari di consumo corrente in quanto sono ottenuti mediante un particolare processo di fabbricazione e sono intesi a soddisfare le esigenze nutrizionali particolari di determinate categorie della popolazione. Tuttavia, un numero crescente di prodotti alimentari è attualmente commercializzato ed etichettato come ADAP a causa dell'ampiezza della definizione contenuta nella Direttiva 2009/39/CE. Per quanto concerne le disposizioni particolari per gli alimenti destinati a

"persone che soffrono di un metabolismo glucidico perturbato (diabete)", una "Relazione della Commissione al Parlamento europeo e al Consiglio sugli alimenti destinati alle persone che soffrono di metabolismo glucidico perturbato (diabete)" (COM (2008) 392– Bruxelles, 26.6.2008) ha concluso che non ci sono evidenze scientifiche sufficienti per definire criteri specifici di composizione di questi alimenti. Pertanto, gli alimenti "per diabetici" rientrano nel campo normativo più generale del Regolamento (CE) n. 953/2009 della Commissione relativo alle sostanze che possono essere aggiunte a **scopi nutrizionali specifici** ai prodotti alimentari destinati a un'alimentazione particolare. Tale regolamento contiene un elenco dettagliato di sostanze, quali vitamine, minerali e altri composti, che possono essere utilizzate in alimenti dietetici, escluse quelle che possono essere utilizzate in alimenti per lattanti e alimenti di proseguimento, in alimenti a base di cereali e in altri alimenti destinati a lattanti e a bambini, oggetto di direttive particolari. L'inclusione di nuove sostanze nell'elenco è subordinata alla valutazione scientifica dell'Autorità europea per la sicurezza alimentare (EFSA) In Italia, i prodotti alimentari e bevande cosiddetti "per diabetici" maggiormente rappresentati sono i prodotti della linea dolci e cereali, che riportano in etichetta la dicitura "**senza zuccheri aggiunti**". Gli zuccheri aggiunti ad alimenti e bevande possono essere sostituiti, in maniera totale o parziale, da dolcificanti non assorbibili come l'aspartame, la saccarina, il maltitolo e altri polialcoli, eccetera o da zuccheri quali fruttosio e sciroppi ad alta concentrazione di fruttosio derivanti dal mais (HFCS). In particolare, questi ultimi forniscono le stesse calorie del glucosio (3,75 kcal per grammo) ma hanno un potere dolcificante che è del 50 per cento maggiore rispetto al saccarosio e un indice glicemico più basso. Per queste caratteristiche, il fruttosio e l'HFCS sono attualmente utilizzati in sostituzione del saccarosio in numerose bevande e prodotti dolciari. I prodotti "senza zuccheri aggiunti" sono promossi dalle aziende produttrici al fine di facilitare la riduzione dell'apporto calorico e abbassare la glicemia post prandiale. Tuttavia, tali alimenti non sono raccomandati dalle società scientifiche poiché, per esempio, alcuni studi hanno mostrato che il consumo cronico ed eccessivo di alimenti/bevande addizionate con fruttosio ed HFCS ha effetti sfavorevoli sulla salute perché incrementa i trigliceridi in fase post prandiale e i livelli delle LDL piccole e dense, che sono considerati fattori di rischio per le malattie cardiovascolari.

ALIMENTI FUNZIONALI

L'European Commission Concerted Action on Functional Food Science (FUFOS) definisce un alimento "funzionale" se è dimostrato con sufficiente chiarezza il suo effetto positivo su una o più funzioni dell'organismo in maniera tale da essere rilevante per il miglioramento dello stato di salute e/o nella riduzione del rischio di malattia, indipendentemente dal suo effetto nutrizionale; inoltre, deve poter esercitare i suoi effetti per le quantità normalmente consumate con la dieta. Numerosi sono gli alimenti funzionali che hanno dimostrato di esercitare proprietà benefiche sul controllo glicemico e dell'iperlipidemia. Tuttavia, a oggi solo pochi di essi (fibre viscosi, i fitosteroli, la soia e la frutta secca) hanno ottenuto il conferimento di un "*health claim*". Ciò deriva dalla carenza di evidenze scientifiche basate su studi d'intervento nell'uomo che giustifichino un "*health claim*". Gli alimenti funzionali si dividono in "**convenzionali**" e "**modificati**". Alla

prima categoria appartengono i cereali integrali, la frutta secca, la soia, i po-modori, alimenti in cui le componenti fisiologicamente attive (per esempio fibre, betacarotene, licopene, eccetera) sono già naturalmente presenti nell'alimento.

Invece, rientrano nella seconda categoria i prodotti per i quali la tecnologia:

- arricchisce o aggiunge l'alimento di uno o più componenti con effetti benefici (per esempio fibre, prebiotici, vitamine, eccetera);

- rimuove dall'alimento uno o più componenti con effetti negativi (per esempio, proteine allergizzanti, alcol eccetera);

- sostituisce un componente con un altro con effetti benefici (per esempio, sostituzione di grassi con inulina ad alto peso molecolare);

- migliora la biodisponibilità di molecole con effetti benefici per la salute (per esempio, la prefermentazione della farina di frumento integrale aumenta la biodisponibilità dell'acido ferulico).

Cereali integrali, frutta, verdura e legumi rappresentano gli alimenti funzionali convenzionali più utili per la riduzione del rischio di sviluppare diabete tipo 2. Uno dei meccanismi alla base di tale effetto sembra essere mediato dalla **fibra alimentare**; infatti, numerose evidenze hanno dimostrato che la fibra riduce l'assorbimento dei grassi e rallenta quello dei carboidrati con effetti positivi sia sul profilo lipidico sia su quello glicidico. Inoltre, essa migliora la peristalsi intestinale e stimola la crescita della flora batterica nel colon, stimolando la produzione di acidi grassi a corta catena (acetato, butirato e propionato). Questi agiscono attraverso diversi meccanismi contrastando l'infiammazione subclinica e migliorando la sensibilità insulinica. Inoltre, aumentando il senso di sazietà, contribuiscono a prevenire il sovrappeso/obesità.

Tra gli alimenti funzionali modificati si inseriscono i cibi nei quali i grassi e gli zuccheri semplici, che rappresentano un'importante fonte di energia e contribuiscono all'incremento dell'incidenza di sovrappeso e obesità, vengono sostituiti per ottenere **alimenti a basso contenuto energetico**.

Nei formaggi freschi, per esempio, la sostituzione dei grassi con acqua permette di ridurre il loro valore calorico fino al 40 per cento (formaggi *light*). Nell'industria alimentare, l'inulina ad alto peso molecolare (HP) è usata in sostituzione dei grassi per la produzione di creme spalmabili a basso contenuto in grassi, grazie alla sua scarsa solubilità in acqua. Infatti, l'inulina HP miscelata all'acqua o al latte forma microcristalli che conferiscono un aspetto cremoso.

Anche gli alimenti a basso indice glicemico ottenuti mediante l'arricchimento con fibre altamente viscosi (beta-glucano, fibre di avena e di *psyllium*) sono considerati come alimenti funzionali modificati. In particolare, le fibre d'avena hanno ricevuto l'"*health claim*" dalla *Food and Drug Administration* (FDA) per i loro effetti benefici sui livelli di colesterolo e sul senso di sazietà. Tuttavia, va sottolineato che non è stato ancora riconosciuto l'"*health claim*" per i benefici sulla glicemia.

Un altro beneficio derivante dall'arricchimento in fibre degli alimenti è la riduzione della loro densità energetica, che contribuisce a incrementare il senso di sazietà prevenendo l'aumento del peso corporeo.

Infine, un'altra categoria di alimenti funzionali modificati è rappresentata da prebiotici, probiotici e simbiotici. I **prebiotici** (frutto-oligosaccaridi, oligosaccaridi, inulina, eccetera) sono composti che non vengono idrolizzati dagli enzimi digestivi dell'uomo e raggiungono il colon, dove sono fermentati dalla flora batterica intestinale. I **probiotici** sono alimenti nei quali si ritrovano organismi vivi quali bacilli lattici, bifido batteri, eccetera, mentre i **simbiotici** nascono dall'associazione di pre e probiotici.

Il consumo di questi prodotti favorisce la crescita selettiva di bifido batteri e lattobacilli, aumenta la resistenza dell'intestino alle infezioni da parte dei batteri patogeni e migliora l'infiammazione. Inoltre, l'interesse per questa classe di composti funzionali in relazione al diabete deriva da evidenze scientifiche che suggeriscono che la flora batterica intestinale è coinvolta nello sviluppo dell'obesità e dell'insulino-resistenza. Pertanto, la pasta arricchita con l'inulina (1,9 per cento) potrebbe rappresentare un esempio concreto di alimento con proprietà prebiotiche da poter inserire nell'alimentazione quotidiana del paziente con diabete.

ASPETTI ORGANIZZATIVI E GESTIONALI

Per assicurare una buona adesione alla terapia dietetica è necessario suggerire al paziente diabetico alcune strategie pratiche in modo tale da ottenere un adeguato compenso glicemico.

In primo luogo, è utile suddividere la quota giornaliera di carboidrati nei 2 pasti principali della giornata (pranzo e cena) e 4 spuntini (colazione, spuntino di metà mattina, metà pomeriggio e prima di dormire) soprattutto per i pazienti affetti da diabete tipo 1 per i quali il piano terapeutico prevede l'utilizzo di insulina regolare. Gli spuntini dovranno contenere il 6-9 per cento della quota di carboidrati totali mentre per i pasti principali la quota deve rappresentare circa il 35 per cento della quantità raccomandata. Il **frazionamento dei pasti** assicura il mantenimento di una glicemia costante durante la giornata, evitando picchi iperglicemici post prandiali e/o crisi ipoglicemiche legate alla somministrazione di insulina.

In secondo luogo, stabilire una quota giornaliera costante di carboidrati permette di evitare le oscillazioni della glicemia che non permettono di ottimizzare la terapia farmacologica, rendendo più difficile il controllo metabolico del paziente. Infine, un aspetto molto importante per l'educazione alimentare dei pazienti affetti da diabete tipo 1 è il metodo del *counting* (in italiano "**conteggio**").

Il *counting* è un approccio che permette di stimare l'introito di calorie, grassi e carboidrati concedendo al paziente di gestire autonomamente la propria alimentazione e di gestire le situazioni "ad alto rischio" (festività, pranzi/cene di lavoro, pasti fuori casa, eccetera) assicurando un compenso glicemico e un introito calorico ottimali. Per utilizzare questo metodo è necessario un forte impegno da parte del paziente, che deve imparare a calcolare le calorie e la quota di carboidrati introdotte con l'alimentazione abituale nel rispetto delle raccomandazioni nutrizionali. Sebbene non vi siano evidenze scientifiche certe sulla superiorità del *counting* rispetto agli altri approcci nutrizionali, questo metodo sembra assicurare una migliore adesione alla dieta nel tempo perché più compatibile con le esigenze relazionali e sociali dei pazienti. Tuttavia, sono necessarie sessioni di controllo con personale specializzato per valutare le registrazioni del cibo consumato, i comportamenti, i risultati e suggerire i necessari cambiamenti.

CONCLUSIONI

Sulla base delle evidenze disponibili, le società scientifiche raccomandano i principi generali per una corretta alimentazione e uno stile di vita sano anche per il trattamento del diabete e per la prevenzione delle complicanze cardiovascolari nei soggetti affetti da questa patologia. Pertanto, nella dieta del paziente diabetico, particolare attenzione deve essere posta a:

- apporto calorico, che deve essere adeguato al fabbisogno per età, sesso, indice di massa corporea e livello di attività fisica; ovviamente, l'apporto calorico deve essere ridotto in persone con sovrappeso o obesità;

□ qualità dei carboidrati della dieta, preferendo alimenti ricchi in fibra e a basso indice glicemico;

□ apporto di grassi, limitando l'assunzione di acidi grassi saturi e trans. Inoltre, è consigliabile ridurre il consumo di bevande alcoliche e sale e incrementare l'attività fisica quotidiana.

Per incrementare i benefici della dieta, è consigliata, talora, l'assunzione di alimenti funzionali, che facilitano il compenso metabolico e possono aiutare a prevenire le complicanze cardiovascolari. Al contrario, l'utilizzo di "alimenti per diabetici" è da valutare con attenzione, in quanto può indurre nei pazienti la falsa consapevolezza di poterne "abusare"; questo, ovviamente, non è consigliabile in quanto tali alimenti sono spesso ricchi in grassi o in fruttosio e forniscono un significativo apporto energetico.

Infine, per facilitare la gestione della malattia diabetica sono indicate alcune **strategie comportamentali**; in primo luogo, l'autocontrollo glicemico, se eseguito secondo le modalità suggerite dal diabetologo, può rappresentare uno strumento utile per raggiungere il compenso glicemico nei soggetti trattati con insulina e, in alcuni casi, anche nei pazienti affetti da diabete tipo 2. Inoltre, la partecipazione a gruppi di supporto con il medico, l'infermiere, il dietista e, talora, lo psicologo, facilitano la gestione di situazioni ad "alto rischio" dal punto di vista clinico e metabolico. In sintesi, la terapia non farmacologica permette di controllare il profilo metabolico e aiuta a prevenire le complicanze legate alla malattia nel lungo termine, senza ostacolare la vita sociale del paziente diabetico. Pertanto, essa rappresenta il primo presidio terapeutico per il paziente con diabete tipo 2 e, in ogni caso, uno dei fondamenti della terapia del diabete.

TEST

LA DIETA PER IL PAZIENTE DIABETICO DOVREBBE AVERE LE SEGUENTI CARATTERISTICHE:

Lipidi totali 25%, saturi <10%, carboidrati totali 35-65%, fibre <20g/die

Lipidi totali 25%, polinsaturi >10%, carboidrati totali 65-70%, fibre >20g/die

Lipidi totali 30-35%, saturi < 10%, carboidrati totali 45-60%, fibre >35 g/die

Lipidi totali 30-35%, proteine 10%, carboidrati totali 50-65%, fibre <20g/die

PER INDICE GLICEMICO DEGLI ALIMENTI SI

INTENDE: a) La quantità di carboidrati dell'alimento

La quantità di carboidrati dell'alimento rispetto alla quantità di carboidrati del pane

Il rapporto tra la risposta glicemica dell'alimento rispetto alla risposta glicemica del pane a parità di contenuto di carboidrati

La quantità di fibre idrosolubili dell'alimento

TRA I SEGUENTI ALIMENTI INDICARE QUELLO A PIÙ BASSO INDICE GLICEMICO:

- a) Legumi
- b) Pane
- c) Banane
- d) Pasta

LA QUOTA PROTEICA NELLA DIETA DEL PAZIENTE DIABETICO DEVE ESSERE:

- a) 10-20% delle calorie totali
- b) Minore del 10% delle calorie totali
- c) 30-35% delle calorie totali
- d) 20-30% delle calorie totali

L'ALCOL PER UN PAZIENTE DIABETICO IN TERAPIA INSULINICA È:

Da assumere con moderazione

Da assumere con moderazione solo durante i pasti

Da assumere con moderazione solo fuori dai pasti

Da evitare totalmente

QUALE TRA QUESTI COMPONENTI HA RICEVUTO UN *HEALTH CLAIM* PER GLI EFFETTI BENEFICI SUL COLESTEROLO:

Fruttosio

Aspartame

Maltitolo

Fibra d'avena

7) LA FIBRA ALIMENTARE:

- a) Aumenta l'assorbimento di glucosio
- b) Rallenta l'assorbimento di glucosio
- c) Riduce l'utilizzazione di glucosio
- d) Rallenta la secrezione insulinica

UN PROBIOTICO È UN ALIMENTO FUNZIONALE CONTENENTE:

- a) Microrganismi vivi
- b) Grassi insaturi
- c) Inulina
- d) Proteine

MODULO 5

Terapia insulinica

ABSTRACT

Dalle insuline native - rapide, intermedie, lente - a quelle ricombinanti ultrarapide e ultralente - dagli iniettori a penna, all'infusione continua sottocutanea, alla via inalatoria e a quella endovenosa. Dal 1922, anno in cui iniziò la sperimentazione clinica con dosi di insulina purificata in bambini diabetici, la farmacologia dell'insulina ha fatto passi da gigante per migliorare e per sviluppare nuove modalità di somministrazione

Ettore Novellino, Enrica Menditto,
Daria Putignano, Vincenzo Iadevaia

Dipartimento di Farmacia
Università Federico II, Napoli

CENNI STORICI

Nel 1869 Paul Langerhans individuò piccole formazioni di tessuto sparse nel pancreas e intuì che esse potessero produrre un secreto con funzione regolatrice durante la digestione (*figure 1-2*). Frederick Grant Banting, in collaborazione con McLeod e Charles Best, nel 1921, ipotizzò e mise in atto un metodo di estrazione del secreto dal pancreas di un cane. Tale secreto, definito "isletin" (da cui "insulina"), venne somministrato in cani privi di pancreas dimostrando l'abbassamento dei livelli di zuccheri nel sangue. Poiché l'estrazione di tale prodotto richiedeva diverse settimane, Banting e Best chiesero la collaborazione di J.B. Collip per purificare l'estratto.

Nel 1922 iniziò la sperimentazione clinica: furono iniettate con successo dosi di insulina purificata in bambini diabetici e una nota azienda farmaceutica ne cominciò la produzione. La rilevanza delle osservazioni di Banting et al. valse il premio Nobel nel 1923.

L'insulina risultò immediatamente un farmaco rivoluzionario e pertanto il suo uso in terapia si affermò rapidamente. La somministrazione di insuline a breve durata d'azione comportava il rischio di ipoglicemia che imponeva al paziente somministrazioni ripetute durante la giornata. Soltanto nel 1930 fu resa disponibile la **prima preparazione insulinica a lunga durata d'azione** (insulina-zinco-protamina), che semplificò la terapia al paziente diabetico consentendo un'unica somministrazione giornaliera. La **monosomministrazione** rimase per anni lo standard di terapia finché negli anni Cinquanta furono commercializzate le insuline a intermedia durata d'azione che portarono ad adottare protocolli di terapia più complessi. All'inizio degli anni Ottanta fu introdotta sul mercato la prima **insulina ricombinante** rappresentando sia un evento storico per la farmacologia, segnando l'avvento delle biotecnologie, sia un punto di

svolta per la tollerabilità e la disponibilità dell'insulina per uso umano. Venne quindi a delinearsi una nuova classe di farmaci: **analoghi delle insuline**, ovvero insuline con variazioni mirate della sequenza amminoacidica. Nel 1996 fu commercializzata l'**insulina lyspro**, primo analogo per uso umano a essere approvato dall'FDA. Negli anni successivi è stata introdotta infine l'insulina **"inalatoria"** che ha rappresentato la prima possibilità di somministrazione non iniettiva ma che è stata in seguito ritirata volontariamente dall'azienda farmaceutica che la commercializzava.

IMPIEGO IN TERAPIA

L'impiego dell'insulina in terapia è legato al trattamento cronico del paziente diabetico. In tale circostanza essa assume l'accezione di **terapia ormonale sostitutiva** volta a "supplire" l'insulina endogena non rilasciata dal pancreas del paziente a causa dell'insufficienza β cellulare. Diverse classi di farmaci oggi sono disponibili per la terapia del diabete e l'insulina non è che una delle possibili strategie farmacologiche a disposizione. È necessario quindi stabilire quando usare l'insulina e quale delle insuline utilizzare. La dose di insulina da somministrare si misura in Unità Insuliniche (UI).

Il ricorso alla terapia insulinica è strettamente condizionato dalla quantità di insulina che il pancreas del paziente diabetico è ancora in grado di secernere. Nel caso del diabete di tipo 1, la terapia insulinica è d'obbligo dal momento della diagnosi poiché la riserva di insulina endogena è molto ristretta. Nel diabete di tipo 2 l'insufficienza secretoria delle cellule β pancreatiche è solo l'ultimo stadio di una lunga storia clinica caratterizzata dal fatto che per molti anni il vero problema del paziente non è dato dall'assenza di insulina ma dalla resistenza tissutale a tale ormone che viene a sua volta rilasciato in eccesso rispetto ai

Pancreas

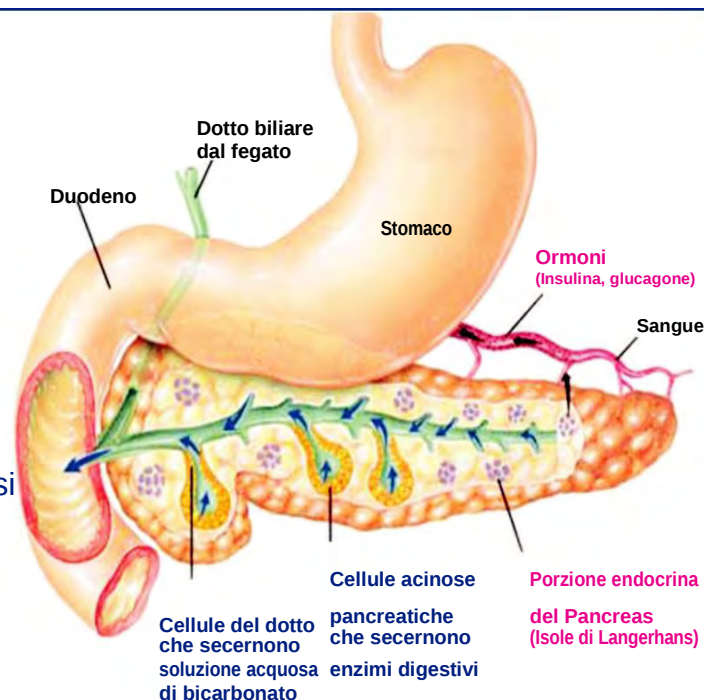
Struttura e funzione

Il **pancreas** (dal greco: *pan*= tutto; *creas*=carne) è una ghiandola addominale, grande e allungata, dell'apparato digerente situata trasversalmente dietro allo stomaco fra la milza e il duodeno.

Il pancreas ha una struttura parenchimale di una ghiandola salivare cioè di acini pancreatici (97-99 per cento della massa totale dell'organo) con la presenza di condotti escretori interlobulari il cui secreto **esocrino**, che contiene una varietà di enzimi digestivi, passa nel duodeno attraverso il dotto pancreatico.

Tra i lobuli pancreatici sono presenti, in maniera sparsa, corpiccioli chiari rotondeggianti noti come **isole di Langerhans** - anatomista scopritore nel 1869 - (1-3 per cento dell'intero tessuto pancreatico) costituite da **quattro** tipi di **cellule endocrine** che secernono ormoni peptidici diversi. L'organo è irrorato da vasi e da capillari sanguigni in cui vengono riversati gli ormoni ed è innervato dal Sistema Nervoso simpatico e parasimpatico che ne controlla il metabolismo.

Le cellule β secernono, oltre l'insulina, anche piccole quantità di "amilina", ormone polipeptidico ad attività ipoglicemizzante.



Cellule endocrine che secernono ormoni peptidici diversi

Tipo	Percentuale relativa	Ormone prodotto
Cellula alfa "a"	20-30%	Glucagone
Cellula beta "b"	60-70%	Insulina + Amilina
Cellula delta "d"	5-15%	Somatostatina
Cellula PP o F	5-10%	Polipeptide Pancreatico

Figura 1

soggetti sani. È chiaro, quindi, che nelle fasi precoci del diabete di tipo 2 non necessario somministrare insulina. Questa dovrebbe essere aggiunta alla terapia qualora non fosse più possibile controllare il diabete. Per molti anni il controllo del diabete è stato valutato in base alla normalizzazione della *glicemia interprandiale*. Si usava cominciare la terapia con un inibitore della

α-glicosidasi al quale si aggiungeva un farmaco sensibilizzante all'insulina endogena (per esempio metformina) e, al peggioramento delle capacità secretorie delle β cellule, veniva aggiunta prima una sulfanilurea e, infine, alla perdita di efficacia di quest'ultima, l'insulina. Secondo questo approccio terapeutico definito "classico", l'insulina trovava posto solo nelle fasi finali della malattia diabetica e veniva utilizzata solo nelle forme intermedia o lenta, con una o due somministrazioni quotidiane.

Da alcuni anni gli **standard di riferimento per il monitoraggio della patologia** diabetica sono diventati **più rigidi** e ristretti. Difatti, le linee guida suggeriscono che un adeguato controllo glicemico si realizza qualora i livelli di emoglobina glicosilata (HbA1c) si mostrano inferiori al 7 per cento. Di conseguenza l'utilizzo di insulina in terapia viene anticipato di molto rispetto all'approccio classico.

Secondo le Linee Guida del 2008 **l'insulina va associata alla metformina** non appena quest'ultima non riesca a mantenere i livelli di HbA1c al di sotto del 7 per cento; l'insulina rapida, invece, va associata a un non adeguato controllo della HbA1c e a iperglicemia postprandiale.

STRUTTURA DELL'INSULINA

L'**insulina** è un **ormone proteico** formato da due catene polipeptidiche legate da ponti disolfuro (la catena α o A e la catena β o B costituite rispettivamente da 21 e 30 amminoacidi). Il processo di maturazione dell'insulina comincia con la sintesi della "**pre-pro-insulina**", un polipeptide di 110 amminoacidi che viene progressivamente degradato fino alla formazione di insulina matura, immagazzinata nelle vescicole dell'apparato del Golgi nelle cellule β delle isole del Langerhans (figura 3).

Insulina e glucagone

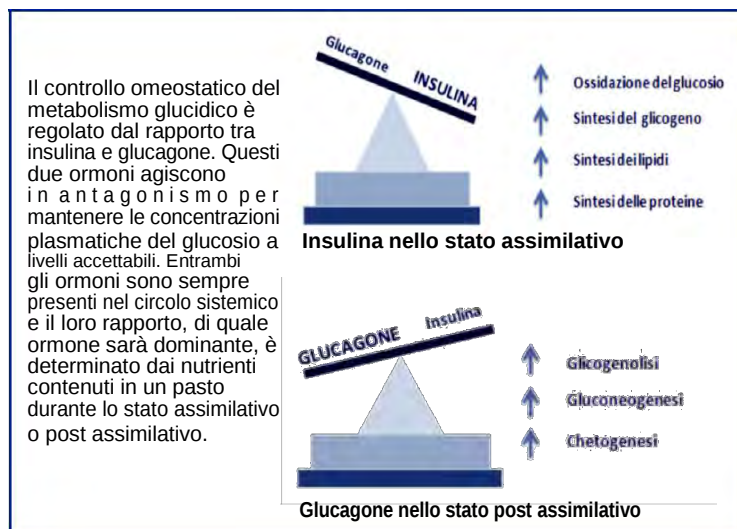


Figura 2

METABOLISMO DEL GLUCOSIO: LINEE GENERALI

A integrazione di quanto già descritto nei moduli precedenti, nel paziente diabetico la via metabolica compromessa è principalmente quella del glucosio. Una breve ricognizione sugli aspetti essenziali di biochimica e di fisiologia umana sui processi metabolici del glucosio rappresenta la tappa di ingresso all'inquadramento della fisiopatologia della malattia diabetica e costituisce un approccio integrato per gli approfondimenti del meccanismo d'azione dei farmaci utilizzati in terapia.

Per metabolismo, negli organismi viventi, si intende l'insieme delle reazioni biochimiche che regolano l'utilizzo di nutrienti quali le proteine, i lipidi e i carboidrati.

Le principali fasi del metabolismo glucidico sono: **assorbimento**, **trasporto**, **metabolismo (catabolismo e anabolismo)**, **glicoregolazione**, **escrezione renale**.

♦ Assorbimento

Gli zuccheri esosi provenienti dalla dieta vengono trasformati dagli enzimi del fegato in glucosio e quindi immessi nel circolo ematico.

♦ Trasporto

Nell'uomo il glucosio è, di fatto, la sola fonte energetica del cervello e degli eritrociti, per cui è importante che il suo tasso ematico si mantenga tra i 65 e 110 mg/dl. Il trasporto del glucosio può avvenire:

secondo gradiente (diffusione facilitata)

contro gradiente (trasporto attivo).

La **diffusione facilitata** (trasporto passivo) coinvolge delle proteine transmembranarie, identificate come i trasportatori **GLUT** (Glucose Transporter), esistenti in numerose forme isomorfe (indicate con numeri crescenti), ciascuna delle quali dotata di specifiche proprietà cinetiche. Tra i suddetti trasportatori il più conosciuto è il GLUT-4. Il **trasporto attivo** avviene tramite un co-trasportatore **SGLT** (Sodium **GL**ucose Transporter) che sfrutta l'energia del sodio per trasportare il glucosio contro gradiente di concentrazione.

♦ Metabolismo

Una parte del **glucosio** è utilizzata per il nutrimento delle cellule del SNC e delle emazie, mentre ciò che non è metabolizzato viene immagazzinato come riserva di **glicogeno**.

Le reazioni metaboliche sono di due tipi:

Catabolismo: produzione di energia, derivante dalla scissione delle grandi molecole;

Anabolismo: consumo/utilizzo di energia per realizzare la sintesi di grandi molecole.

Il glucosio, quindi, è coinvolto in processi catabolici ed anabolici, sintetizzati in *figura 2*.

♦ Glicoregolazione

Il sistema endocrino, attraverso la liberazione di diversi ormoni, concorre al mantenimento dell'equilibrio glicometabolico e glicemico.

L'**insulina**, ormone peptidico, secreto dalle cellule β del pancreas di cui il glucosio è il principale fattore di stimolazione, determina una riduzione della glicemia favorendo il passaggio del glucosio nei tessuti e la gluconeogenesi favorisce inoltre la liposintesi. Altri ormoni in grado di regolare l'omeostasi del glucosio in risposta ai pasti sono le **INCRETINE** (INtestine seCRETion INSulin), mentre la **somatotropina** aumenta la secrezione di insulina e la produzione di glucosio nel fegato.

Il **glucagone**, ormone antagonista dell'insulina, secreto dalle cellule α del pancreas, stimola la **glicogenolisi epatica** e la liberazione di glucosio nel sangue, in seguito a una riduzione dei suoi livelli, per cui presenta un'azione **iperglicemizzante**. Analoga attività è espressa dalla **adrenalina** e **noradrenalina**. Anche il **cortisolo** tende ad agire in senso iperglicemizzante favorendo la formazione di glucosio dalle proteine e dai lipidi. La tutela endocrina del metabolismo glucidico e dell'omeostasi glicemica è espressione quindi di un complesso meccanismo di regolazione in cui è preminente il ruolo dei centri ipotalamici.

♦ Escrezione del glucosio

In condizioni normali, tutto il glucosio presente nel filtrato glomerulare viene riassorbito dai tubuli renali.

La capacità di riassorbimento tubulare del glucosio ha fisiologicamente un limite, sia pure alquanto variabile, rappresentato dal livello glicemico al quale compare **glicosuria** (soglia renale per il glucosio).

MECCANISMO D'AZIONE ED EFFETTI

Gli effetti dell'insulina sono imputabili al legame che essa instaura con recettori specifici di membrana, ubiquitari e appartenenti alla superfamiglia dei recettori ad attività tirosin-chinasica intrinseca. Tali recettori sono eterodimeri costituiti dall'assemblaggio di due subunità "a" tenute insieme da ponti disolfuro, e due subunità "b". Queste ultime sono legate, a loro volta, alle subunità "a" tramite altri ponti disolfuro. Le subunità "a", interamente extracellulari, costituiscono il sito di riconoscimento; quelle "b", transmembranarie, contengono una tirosin-chinasi. L'attivazione del recettore è conseguente al legame dell'insulina alla subunità "a". Tale legame, inducendo una modifica conformazionale delle subunità "b", causa la fosforilazione dei residui tirosinici nonché l'attività della tirosinchinasi. Da ciò consegue la comparsa di molteplici siti di docking₁ ai quali si legano sia complessi multimolecolari (IRS, Gab1, Sch, SIRP, APs e Cbl), che effettori della risposta insulinica. La molteplicità degli effettori giustifica l'eterogeneità della risposta insulinica e fornisce una base razionale per spiegare la diversità tissutale di tali risposte. Gli effetti dell'insulina sono mediati essenzialmente da due cascate trasduzionali indipendenti: la cascata di Ras e delle MAP-K, coinvolta nella proliferazione cellulare e quella mediata da PI3-K e Akt, che invece, media gli effetti metabolici (*figura 4*).

EFFETTI METABOLICI

In base alla loro latenza si distinguono effetti metabolici **rapidi**, **intermedi** e **tar-divi** che si manifestano rispettivamente in pochi secondi, in qualche minuto e in poche ore.

Struttura dell'insulina

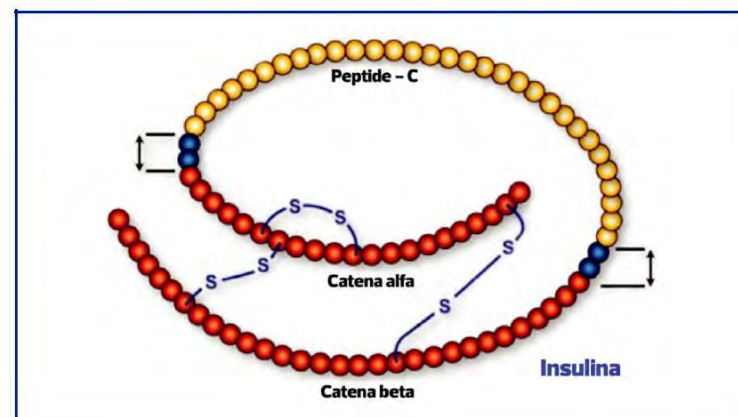


Figura 3

Gli **effetti rapidi** sono rappresentati da un'aumentata captazione di glucosio, amminoacidi e potassio. La captazione del glucosio è dovuta alla traslocazione sulla membrana cellulare di trasportatori **GLUT**. Tra i 13 diversi tipi di trasportatori GLUT, che sono proteine a 12 domini trans membrana, la sola forma insulina-sensibile è la **GLUT-4** (**Glucose Transporter** responsabile del trasporto del glucosio nelle cellule muscolari adipose). L'insulina stimola il trasferimento di

Docking (dall'inglese andare in porto): inserimento di un ligando nel sito di legame di una proteina in un'operazione di modellistica molecolare.

GLUT-4 dalle regioni trans-golgi alla membrana cellulare. Gli effetti dell'insulina sul trasporto del potassio sono da attribuirsi alla pompa Na^+/K^+ ATPasi, che viene traslocata sulla membrana e subisce un incremento nella sua attività. Gli **effetti intermedi** consistono in:

- stimolazione della sintesi proteica (attivazione del processo di traduzione del segnale tramite attivazione della chinasi mTOR₂);
- diminuzione della degradazione di alcune proteine;

Meccanismo d'azione dell'insulina

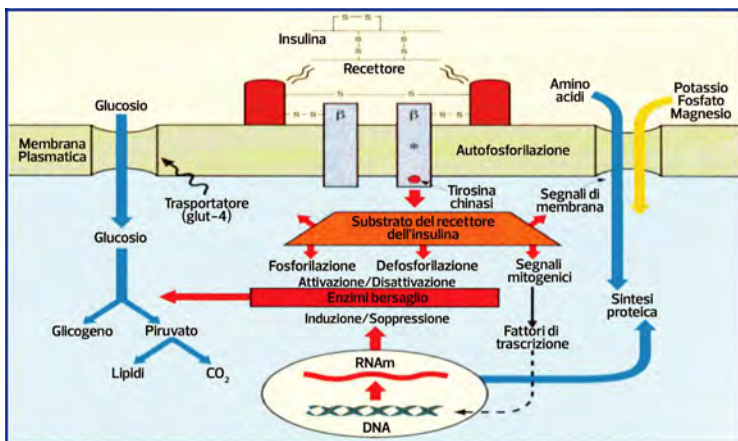


Figura 4

attivazione degli enzimi della glicolisi (esochinasi) e della sintesi del glicogeno; inibizione degli enzimi della gluconeogenesi (PEPCK₃).

Gli **effetti tardivi** dell'insulina sono rappresentati dall'induzione della sintesi di enzimi coinvolti nella lipogenesi. Il meccanismo responsabile di tale effetto è riconducibile all'induzione della trascrizione del gene che codifica per la sintesi degli acidi grassi (FAS - Fatty Acid Synthase).

EFFETTI PROLIFERATIVI ED ANTIAPOPTOTICI

Gli effetti proliferativi e antiapoptotici dell'insulina sono dovuti alla sinergia con fattori di crescita quali l'EGF₄ ed il PDGF₅. Oltre a promuovere la proliferazione, l'insulina può modificare la massa cellulare esercitando effetti inibitori sulla apoptosi.

INSULINA NATIVA

Per decenni l'insulina impiegata in terapia è stata di **origine estrattiva**. La scelta di quale fonte animale utilizzare è stata dettata essenzialmente da considerazioni relative all'analogia della sequenza peptidica estratta con l'insulina umana. Sulla base di queste considerazioni, in passato, sono state utilizzate **insulina bovina** e **suina** che differiscono da quella umana rispettivamente per tre e per un solo residuo amminoacidico. Nonostante le differenze di sequenza siano limitate, si è incorso in reazioni avverse di origine immunologica che hanno quindi rappresentato un problema rilevante finché le insuline estrattive sono state utilizzate in terapia. Una terapia insulinica ideale dovrebbe essere in grado di replicare l'andamento fisiologico del rilascio d'insulina. Questo consiste in una produzione basale alla quale si aggiungono picchi postprandiali dovuti all'assunzione di cibo. Questo risultato non può essere ottenuto ▶

I PROCESSI METABOLICI DEL GLUCOSIO

GLICOLISI

◆ PROCESSI CATABOLICI

La **glicolisi** consiste nella demolizione parziale del glucosio con conversione in **due** molecole di **piruvato** (ciascuna a 3 atomi di carbonio). Il piruvato entra sia nella via **aerobica**, sia nella via **anaerobica** del metabolismo del glucosio.

La glicolisi avviene nel citoplasma in **10 reazioni** ripartibili in **due fasi**. Nella fase **endoergonica** (reazioni con consumo di energia) sono utilizzate due molecole di ATP, per attivare il processo; nella fase **esoergonica** (reazioni con liberazione di energia) si ha una produzione di 4 molecole di ATP e 2 di NADPH per ogni molecola di glucosio.

◆ GLICOLISI AEROBICA

L'ossidazione del glucosio in condizioni **aerobiche** si completa col catabolismo del piruvato che, nei mitocondri, entra nel ciclo dell'acido citrico - noto anche come **Ciclo di Krebs** - ed è degradato nella decarbossilazione ossidativa ad Acetil- CoA. Nel metabolismo energetico terminale si ottiene l'ossidazione completa del glucosio ad **H₂O** e **CO₂**. In questo processo (glicolisi + ciclo di Krebs) si ha la sintesi di 36/38 molecole di ATP per ogni molecola di glucosio. Quando i livelli di ATP sono alti la produzione di ATP si abbassa e viceversa. La funzione del Ciclo di Krebs, via metabolica aerobica, è quella di provvedere alla completa ossidazione dei substrati biologici, i quali sono solo parzialmente ossidati nella **glicolisi**. Gli enzimi della glicolisi sono localizzati nel **citosol**, mentre gli enzimi del Ciclo di Krebs sono nei **mitocondri**.

◆ GLICOLISI ANAEROBICA

Nella glicolisi anaerobica il piruvato viene trasformato in vari composti: lattato nei muscoli e liberazione di energia sotto forma di ATP. In presenza di ossigeno l'acido lattico che si è formato viene trasformato in acido piruvico che verrà metabolizzato grazie al ciclo di Krebs: **processo vantaggioso sul piano energetico**.

SINTESI DEL GLUCOSIO

◆ GLUCONEOGENESI

La gluconeogenesi è un processo metabolico col quale avviene la **sintesi di glucosio** a partire da precursori non saccaridici: alcuni amminoacidi glucogenici, il glicerolo, il lattato. Il processo di gluconeogenesi è quantitativamente il più importante, il 90-95 per cento avviene prevalentemente a livello epatico e renale. La gluconeogenesi è attiva principalmente durante il digiuno o durante un intenso sforzo fisico e consente il mantenimento dei livelli normali di glicemia dopo l'esaurimento del glucosio alimentare e di quello proveniente dal glicogeno epatico.

La gluconeogenesi assolve alla funzione di garantire con la glicemia la fornitura di glucosio necessario per la vita di alcuni tipi di cellule come le cellule del SNC, degli eritrociti, della midollare surrenalica, dei tessuti embrionali ecc. Garantisce, inoltre, la rimozione dell'eccesso di lattato.

◆ GLICOGENOLISI

Il **glicogeno**, polimero del glucosio, **viene scisso** per attività enzimatica in glucosio nel fegato e nei muscoli. Le molecole di glucosio vengono riversate nel sangue. La glicogenolisi è controllata da diversi ormoni.

◆ REGOLAZIONE RECIPROCA DI GLICOLISI E GLUCONEOGENESI

La glicolisi e la gluconeogenesi sono dei processi coordinati in modo tale che se nella cellula una via è attiva, l'altra è inattiva, il tutto fa parte nella cosiddetta via del piruvato e rientra nel Ciclo di Krebs.

mTOR: proteina chinasi serina/treonina che appartiene alla classe del fosfatidilinositolo-3-fosfato regola la crescita, la proliferazione, la motilità cellulare e la sintesi proteica.

PEPCK: enzima che appartiene alla classe delle liasi e catalizza il primo passaggio della gluconeogenesi in cui l'ossalacetato viene convertito in fosfoenolpiruvato.

EGF: fattore di crescita dell'epidermide o dell'epitelio che induce la mitosi, si trova in differenti liquidi biologici.

PDGF: fattore di crescita localizzato nelle piastrine e rilasciato dagli α-granuli delle stesse in seguito a diversi stimoli. È uno stabilizzante dei vasi sanguigni neoformati.

impiegando l'insulina nativa monomerica. Essa, infatti, dopo essere stata somministrata per via iniettiva, viene rapidamente assorbita e scompare dal circolo sanguigno con grande rapidità. L'emivita di tale molecola, dopo iniezione endovenosa, è compresa in un intervallo tra i quattro e i sei minuti e tale brevità è adducibile alla *clearance* tissutale. È proprio in ragione di tale profilo farmacocinetico che con la somministrazione sottocutanea o endovenosa dell'insulina nativa si ottiene una azione ipoglicemizzante transitoria. Per tale motivo essa può facilmente controllare l'iperglicemia postprandiale, ma non risulta adeguata al controllo della glicemia tra i pasti. Una possibile strategia volta a mantenere costanti le concentrazioni insuliniche consiste nel **modificare il profilo farmacocinetico dell'insulina**. Questo risultato è stato ottenuto grazie alla spiccata tendenza dell'ormone a cristallizzare. Agendo sul tipo di tampone (fosfato o acetato), sul pH, sulla presenza e sulla concentrazione di ioni zinco e della protamina, delle soluzioni nelle quali l'insulina viene disciolta, è possibile ottenere cristalli di dimensioni e complessità crescenti. Al momento dell'iniezione sottocutanea i cristalli si disciolgono più o meno rapidamente a seconda della complessità, rilasciando insulina attiva in circolo. È possibile ottenere diverse forme di insuline (*tabella 1*) che, in base alle loro caratteristiche farmacocinetiche, possono essere suddivise in tre gruppi:

- **insuline rapide** la cui attività ipoglicemizzante comincia a essere apprezzabile dopo 30-45 minuti dall'iniezione e presenta un picco tra la prima ora e mezza e le quattro ore dall'iniezione e scompare in cinque/otto ore (per esempio, insulina regolare solubile);

insuline intermedie la cui azione comincia tra una e due ore, presenta il suo picco tra sei/dodici ore dall'iniezione e scompare tra le diciotto e le ventiquattro ore (per esempio, insulina isofano o NPH nella quale la cristallizzazione è dovuta alla protamina in buffer fosfato e insulina lenta nella quale sono alte le concentrazioni di zinco in buffer acetato);

insuline lente che iniziano a esercitare l'attività ipoglicemizzante tra le

Caratteristiche delle insuline native

Eccipienti		Inizio effetto ipoglicemizzante	Picco dell'effetto ipoglicemizzante	Durata massima dell'effetto ipoglicemizzante
INSULINE RAPIDE				
Insulina regolare	Basso contenuto di Zinco	30-45 minuti	1.5-4 ore	5-8 ore
INSULINE INTERMEDIE				
Isofano (NPH)	Protamina + Basso contenuto di Zinco	1-2 ore	6-12 ore	18-24 ore
Lenta	Alto contenuto di Zinco	1-2 ore	6-12 ore	18-24 ore
INSULINE LENTE				
Zinco - protamina	Alto contenuto di Zinco + protamina	4-6 ore	16-18 ore	20-36 ore
Ultra lenta	Alto contenuto di Zinco	4-6 ore	16-18 ore	20-36 ore

Tabella 1

quattro e le sei ore, hanno il picco tra le sedici/diciotto ore e diventano inefficaci in ventiquattro/trentasei ore (per esempio, insulina zinco protamina nella quale l'aggiunta combinata di alte concentrazioni di zinco e di protamina determina una estesa cristallizzazione).

Preparazioni rapide, intermedie e lente sono disponibili sia per le insuline estrattive sia per le insuline umane ricombinanti. La disponibilità di queste diverse forme farmaceutiche permette di ottenere da un lato un più flessibile controllo glicemico, dall'altro una minore *compliance* del paziente. Pertanto, allo scopo di semplificare il trattamento insulinico, sono state immesse sul mercato delle preparazioni **"premiscelate"** nelle quali l'insulina rapida e intermedia sono presenti in una unica fiala per la somministrazione sottocutanea. Queste preparazioni, pur ampliando la flessibilità della terapia insulinica, presentano dei limiti intrinseci:

a) per le insuline rapide:

- il picco dell'attività ipoglicemizzante non può essere osservato prima dei 90 minuti e ciò comporta che il paziente debba rigidamente programmare il momento del pasto ed evitare di saltarlo dopo che l'iniezione è stata effettuata;
- il paziente deve astenersi dall'effettuare attività fisica per diverse ore dopo l'assunzione di insulina rapida per evitare l'ipoglicemia da esercizio;

b) per le insuline lente:

- le concentrazioni plasmatiche non sono costanti lungo l'intervallo di copertura. Questo espone a un rischio maggiore di ipoglicemia per un controllo glicemico non efficiente.

INSULINE RICOMBINANTI

I limiti della terapia basata su diverse formulazioni di insulina nativa espongono il paziente al rischio che il controllo glicemico non sia adeguato per l'intera giornata. È il controllo glicemico del paziente diabetico che ha assunto importanza crescente negli anni al fine di prevenire le complicanze a lungo termine della malattia. Tali considerazioni hanno spinto la ricerca verso **"nuove" insuline di origine biotecnologica** e dal profilo farmacocinetico migliorato. Un enorme passo avanti, infatti, è stato effettuato con l'introduzione sul mercato delle **insuline umane ricombinanti** (*tabella 2*) che, a tutt'oggi, vengono utilizzate in maniera esclusiva.

Lo sviluppo di queste molecole è stato reso possibile con il clonaggio del cDNA per la proinsulina e soprattutto grazie a una serie di studi che hanno portato a identificare:

- i residui critici per la cristallizzazione dell'insulina;
- il fattore critico nel determinare la durata d'azione delle preparazioni insuliniche.

Questi risultati hanno aperto la possibilità di costruire analoghi dell'insulina con una tendenza a cristallizzare e quindi con una velocità di assorbimento e una durata d'azione diverse da quella dell'insulina nativa.

INSULINE ULTRARAPIDE

Un primo gruppo di analoghi insulinici, che presentano mutazioni a carico dei residui collocati nella regione carbossi-terminale della catena B o b insulinica, è costituito dalle insuline ultrarapide (insuline *lyspro*, *aspart* e *glulisina*). Dopo iniezione sottocutanea le concentrazioni ematiche di tali insuline presentano un picco anticipato e più elevato ma di durata sostanzialmente più breve delle insuline rapide. In particolare l'attività ipoglicemizzante inizia a osservarsi già 15 minuti dopo la somministrazione e il picco di attività si osserva già a 60 minuti. Grazie a queste peculiari proprietà farmacocinetiche, le insuline ultrarapide possono essere somministrate prima dei

pasti, eliminando il problema dell'ipoglicemia che potrebbe verificarsi se il pasto non fosse effettuato. È importante, quindi, sottolineare che esse oltre a semplificare la terapia e aumentare la *compliance* del paziente, riducono consistentemente la comparsa di fenomeni ipoglicemici.

INSULINE ULTRALENTE

Le insuline ultralente presentano un protratto *plateau* di concentrazione ematica. Tale profilo farmacocinetico è dovuto, in gran parte, all'aumento dell'affinità di legame dell'insulina con le proteine plasmatiche. Tra le insuline ultralente si ricordano: la glargina e la detemir.

L'**insulina glargina** è un analogo dell'insulina umana prodotto con la tecnica del DNA ricombinante. La modificazione della sequenza amminoacidica dell'insulina si è tradotta in uno spostamento del punto isoelettrico della molecola verso la neutralità e, di conseguenza, in una minore solubilità al pH neutro fisiologico della sede di iniezione. Essa, iniettata nel tessuto sottocutaneo, grazie alla presenza di zinco, cristallizza dando luogo alla formazione di microprecipitati dai quali vengono continuamente liberate piccole quantità di insulina. Questo processo assicura un profilo di concentrazione/durata senza picchi e con una durata d'azione prolungata. L'insulina glargina è metabolizzata in 2 metaboliti attivi "M1 e M2".

Anche l'**insulina detemir** è prodotta per modifica della sequenza ammino-acidica e ciò migliora il legame con l'albumina plasmatica rallentando, così, la cessione dal sito di iniezione. Richiede una sola somministrazione dopo il pasto serale o al mattino, controlla la glicemia nel diabete 1 e 2 più della glargina e dell'insulina isofano o NPH.

La nuova insulina attualmente in terapia (Degludec) è descritta nell'addendum aggiornato luglio 2016 a pag. 48.

Inoltre a pagina 57 dell'addendum è presente una tabella (tabella 1) con i Farmaci antidiabetici ad uso iniettabile in commercio in Italia aggiornati a luglio 2016.

VIE DI SOMMINISTRAZIONE

La terapia insulinica è cronica e pone diversi problemi di *compliance* che sono correlati alla difficoltà di ottenere forme farmaceutiche diverse da quelle iniettive a causa della natura peptidica dell'insulina. A tutt'oggi, infatti, la

Dispositivi medici utilizzati per la terapia insulinica



Figura 5

modalità tradizionale di somministrazione è quella sottocutanea mediante comuni aghi e siringhe "usa e getta" (figura 5).

INIETTORI A PENNA PORTATILI

L'utilizzo di siringhe da insulina, oramai obsoleto, comportava non solo dolore all'iniezione ma anche problemi di tollerabilità dovuti al mancato rispetto del dosaggio prescritto. Pertanto sono state introdotte in commercio le "penne da insulina" che sono piccole siringhe con le caratteristiche di una normale penna a scatto (figura 5). Esse differiscono dai dispositivi tradizionali per due sistemi fondamentali: uno che consente la selezione numerica della dose e un altro che prevede uno scatto per la somministrazione. Inoltre, contengono cartucce di insulina umana U100 e microaghi sostituibili la cui presenza minimizza il dolore all'iniezione. Tali apparecchi sono disponibili per insulina regolare, insulina lispro e aspart, NPH e miscele 70-30% e 50-50% NPH/insulina regolare; 75-25% e 50-50% insulina NPL/lyspro e 70-30% insulina NPA/aspart. Nel corso degli anni sono state apportate diverse modifiche alle penne insuliniche. Inoltre oggi sono disponibili in commercio **penne dotate di glucometri digitali**, che consentono al paziente di monitorare la glicemia al momento della somministrazione, e **penne a memoria**, che registrano dosi e tempi delle somministrazioni proteggendo il paziente dal rischio di eventuali errori.

INFUSIONE CONTINUA SOTTOCUTANEA

La somministrazione sottocutanea continua ha l'obiettivo di riprodurre un andamento delle concentrazioni plasmatiche di insulina simile, quanto più possibile, a quello fisiologico. Essa viene realizzata grazie all'utilizzo di apparecchi per infusione sottocutanea che rappresentano metodi di dispensazione di insulina esterna a "circuiti aperti". Gli apparecchi sono provvisti di pompe, dotate di **sensori ottici ed enzimatici** per la rilevazione dei livelli glicemici, in funzione dei quali, rilasciano insulina tramite un catetere sotto-cutaneo (figura 6).

Il controllo glicemico con questo tipo di somministrazione è più stretto di quello ottenuto tramite somministrazioni convenzionali; di conseguenza è minore anche il rischio di ipoglicemia. Inoltre, è stato dimostrato che la terapia con pompe insuliniche ha effetti favorevoli sulle proprietà secretorie

delle cellule β pancreatiche. Nonostante i vantaggi dimostrati, questa ►

Caratteristiche delle insuline ricombinanti (giugno 2016)

	Inizio effetto ipoglicemizzante	Picco dell'effetto ipoglicemizzante	Durata massima dell'effetto ipoglicemizzante
Insuline ultrarapide			
Lyspro	5-15 min	30-90 min	4-6 ore
Aspart	5-15 min	30-90 min	4-6 ore
Glulisina	5-15 min	30-90 min	4-6 ore
Insuline ultralente			
Glargina	2-4 ore	Nessuno	20-24 ore
Detemir	2-4 ore	Nessuno	20-24 ore
Degludec	4-6 ore	Nessuno	42 ore

Tabella 2

Punto isoelettrico: valore di pH al quale una molecola non reca alcuna carica elettrica netta.

NPL/lyspro: complesso di isofano di protamina con insulina lyspro (neutral Lyspro protamine).

NPA/aspart: complesso di isofano di protamina con insulina aspart (neutral protamine aspart).

Microinfusori disponibili in Italia



Figura 6

modalità terapeutica presenta evidenti limitazioni adducibili non solo ai costi elevati ma anche alla maggiore complessità per il paziente. Alla luce di queste considerazioni la terapia **con pompe insuliniche** viene riservata a pochi pazienti selezionati e **non rappresenta lo standard** del trattamento dei pazienti diabetici.

VIA INALATORIA

Per la somministrazione inalatoria ci si avvale dell'estesa superficie alveolare che crea le condizioni ideali per assicurare un'elevata efficienza dell'assorbimento. Tale somministrazione richiede l'uso di **complessi nebulizzatori** che propellono delle polveri o vaporizzano dei liquidi contenenti insulina. Nel 2006 è stata commercializzata la prima insulina inalatoria: Exubera. Essa presentava scarsi vantaggi e riserve sulla sicurezza rispetto alle insuline convenzionali e per tali motivi è stata ritirata dal commercio due anni dopo.

VIA ENDOVENOSA

La somministrazione endovenosa dell'insulina è limitata a poche circostanze come nel trattamento delle complicanze metaboliche acute nonché nel trattamento peri e post operatorio del paziente diabetico.

ESCREZIONE DI INSULINA

Il fegato e il rene sono i principali organi che rimuovono l'insulina dal circolo. Il fegato elimina dal sangue circa il 60/65 per cento dell'insulina secreta dal pancreas, mentre il rene si occupa del restante 35/40 per cento.

INTERAZIONI

Le interazioni farmacologiche derivate dall'associazione in terapia di insulina con altri farmaci sono di natura prettamente farmacodinamica. Una vasta gamma di farmaci può esercitare effetti iperglicemizzanti e provocare la **perdita del controllo glicemico**, rendendo necessaria l'intensificazione del monitoraggio della glicemia in pazienti in terapia insulinica ed eventuali aggiustamenti della posologia [GH, glucocorticoidi, ormoni tiroidei, preparazioni estrogeniche nonché la minipillola, farmaci antipertensivi (diazossido),

i diuretici tiazidici, gli agenti simpatico-mimetici (epinefrina, albuterolo, terbutalina), i chemioterapici (isoniazide), gli inibitori delle proteasi e gli antipsicotici atipici]. Un ulteriore gruppo di farmaci può, di contro, **accentuare l'azione ipoglicemizzante** dell'insulina esponendo il paziente al rischio di ipoglicemia [ACE-inibitori, la disoperamide, i fibrati, la fluoxetina, i MAO-inibitori, la pen-tossifillina, il propossifene, i salicilati, i solfonamidici, i b-bloccanti, la clonidina e i sali di litio].

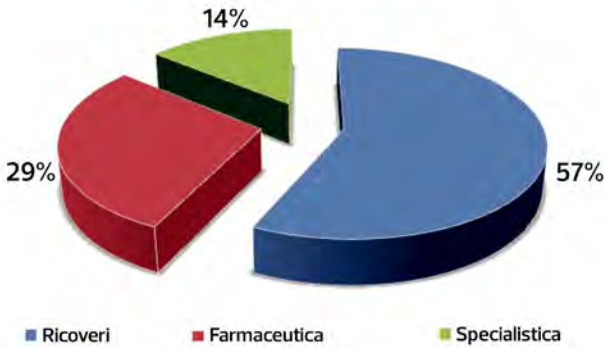
EFFETTI COLLATERALI

Il principale effetto collaterale correlato all'impiego di insulina è rappresentato dall'**ipoglicemia**. Circa il 90 per cento dei pazienti sottoposti a terapia insulinica almeno una volta ha manifestato un episodio ipoglicemico. La gravità dell'ipoglicemia è correlata al fatto che il paziente diabetico ha una ridotta capacità di riconoscerne l'insorgenza e presenta una compromissione dei sistemi controregolatori. In un soggetto sano la crisi ipoglicemica si presenta con sudorazione, cefalea, palpitazione e tremore. Nel paziente diabetico tali manifestazioni possono essere attenuate o addirittura venir meno a causa della neuropatia periferica. L'ipoglicemia in tal modo

I costi diretti del diabete:
i dati dell'osservatorio - ARNO diabete

	Con diabete	Senza diabete	Δ%
Totale (Farmaceutica + Ricoveri + Specialistica)	2.756	1.545	78
Farmaceutica	814	425	91
Antidiabetici	171	-	-
Ricoveri	1.569	851	84
Specialistica	373	269	38
Spesa media per trattato farmaceutica	922	470	96
Spesa media per trattato farmaceutica (antidiabetici)	194	-	-
Spesa media per ricoverato	6.767	5.558	22
Spesa media per utilizzatore specialistiche e diagnostiche	414	331	25

Tabella 4



Minipillola: contraccettivo orale caratterizzato dalla presenza di un unico ormone progestinico in assenza di estrogeni.

può progredire data l'impossibilità da parte del paziente di attivare misure preventive. Si verificano, così, perdita di coscienza e coma. Per risolvere il problema dell'ipoglicemia insulinica si somministra glucosio o per via orale oppure in casi gravi, per via endovenosa. Spesso l'ipoglicemia nei pazienti in terapia insulinica non viene riconosciuta perché compare nel corso della notte. Sebbene i sintomi non siano riconoscibili coscientemente dal paziente, si può verificare l'attivazione dei sistemi controregolatori che comporta il manifestarsi di iperglicemia e cefalea al mattino. Tale iperglicemia mattutina nota come **fenomeno di Somogyi** che è importante conoscere per non incorrere nel rischio di incrementare la dose di insulina serale.

Oltre all'ipoglicemia si riconoscono ulteriori effetti collaterali strettamente correlati alle insuline iniettive:

- la **lipoatrofia** che consiste nello sviluppo su base immunologica di un'area di atrofia del tessuto sottocutaneo in corrispondenza del sito di iniezione;
- la **lipoipertrofia** che consiste nello sviluppo di regioni isolate di ipertrofia del sottocutaneo non correlato a fenomeni immunologici.

Infine, l'introduzione dell'insulina somministrabile per via inalatoria ha evidenziato effetti collaterali quali l'ipofunzionalità dell'attività respiratoria, come tosse e dispnea. Si sospetta, inoltre, che l'attività mitogenica e antiapoptotica di tale insulina incrementi il rischio di neoplasie polmonari.

PROSPETTIVE FUTURE

Insieme a tutti gli sforzi per migliorare la somministrazione sottocutanea di insulina, sono state spese grandi energie per lo **sviluppo di modalità alter-native di somministrazione**. Grande interesse è maturato verso le insuline orali che, oltre a migliorare drasticamente la *compliance* del paziente diabetico, offrirebbero il vantaggio di raggiungere il circolo portale prima di quello sistemico, replicando un aspetto importante della normale fisiologia della secrezione insulinica. A tutt'oggi, però, non sono ancora presenti in commercio insuline orali, ma ne sono state sintetizzate alcune in grado di resistere alla degradazione gastrointestinale, presentando una apprezzabile biodisponibilità.

TEST

L'INSULINA MATURA VIENE

IMMAGAZZINATA: a) Nel fegato

b) Nei ribosomi

Nelle vescicole del Golgi

Nel reticolo endoplasmatico

QUALI DEI SEGUENTI EFFETTI

SONO ATTRIBUIBILI ALL'INSULINA?

Metabolici, proliferativi e antiapoptotici

Aumento della concentrazione ematica di glucosio

Solo metabolici

Solo antiapoptotici

LE INSULINE INTERMEDIE PRESENTANO UN PICCO DI ASSORBIMENTO DOPO:

30-45 minuti

6 ore

1 e 2 ore

3 e 4 ore

QUALI SONO LE INSULINE

ULTRARAPIDE? a) Lyspro, aspart, glulisina

b) Aspart

Detemir

Exubera

L'INSULINA VIENE PRINCIPALMENTE

ESCRETA: a) Per via urinaria

b) Per via inalatoria

Per via epatica

Per via biliare

TRA I SEGUENTI GRUPPI DI FARMACI, QUALI IN ASSOCIAZIONE ALL'INSULINA POSSONO PROVOCARE EFFETTI IPOGLICEMIZZANTI?

Simpaticomimetici

Inibitori delle proteasi

Antipsicotici atipici

ACE- inibitori, b- bloccanti, MAO inibitori

MODULO 6

Terapia farmacologica del diabete mellito tipo 2

ABSTRACT

La terapia farmacologica del diabete mellito tipo 2 ha la finalità di ottenere un buon controllo glicemico per ridurre il rischio di insorgenza e di peggioramento delle complicanze della patologia. L'intervento terapeutico può essere attuato con una serie di agenti ipoglicemizzanti a diverso meccanismo d'azione

Ettore Novellino, Enrica Menditto,
Daria Putignano, Vincenzo Iadevaia

Dipartimento di Farmacia
Università Federico II, Napoli

INTRODUZIONE

Il diabete mellito tipo 2 (DM-tipo 2) è la più diffusa **malattia dismetabolica cronica**, infatti comprende quasi la totalità dei casi, pari al 90-95 per cento di tutte le forme.

Il DM-tipo 2 è in continuo aumento in tutto il mondo industrializzato e anche nei Paesi in via di sviluppo, tanto da essere considerato una **malattia sociale** che pone problemi di organizzazione dei sistemi di sanità pubblica a livello mondiale.

I fattori etiologici responsabili che determinano la malattia sono dovuti a due principali meccanismi patogenetici:

- un'alterata secrezione di insulina;
- una ridotta sensibilità dei tessuti (come muscolo, fegato, tessuto adi-poso) agli effetti dell'insulina (insulina resistenza).

Nei precedenti "moduli" di questo Ecm-Fad, sono stati descritti anche i **fattori di rischio** che concorrono alla complessità della patologia diabetica (obesità, inattività fisica, ipertensione, colesterolo HDL, trigliceridi) nonché le **complicanze invalidanti a lungo termine** (macroangiopatia diabetica, ulcera diabetica, complicanze cardiache, microangiopatia come retinopatia, nefropatia e neuropatia diabetica, eccetera).

La terapia farmacologica per il diabete mellito tipo 2 ha la finalità di ottenere un buon controllo glicemico per ridurre il rischio di insorgenza o di peggioramento delle complicanze innanzi indicate.

L'intervento terapeutico farmacologico può essere attuato con una serie di agenti ipoglicemizzanti a diverso meccanismo d'azione.

I gruppi di farmaci antidiabetici fondamentali (*figura 1*), per il trattamento di pazienti affetti da **diabete mellito tipo 2**, sono:

- ♦ **FARMACI STIMOLANTI LA SECREZIONE DI INSULINA**
 - Sulfaniluree (prima e seconda generazione);
 - Meglitinidi (Nateglinide, Repaglinide)
- ♦ **FARMACI CHE AUMENTANO LA RISPOSTA ALL'INSULINA ENDOGENA**
 - Biguanidi
 - Tiazolidindioni (TZD) o Glitazonici
- ♦ **FARMACI CHE MODIFICANO L'ASSORBIMENTO INTESTINALE DEI CARBOIDRATI**
 - Inibitori dell' α -glucosidasi (Acarbosio e Miglitolo).
- ♦ **FARMACI PEPTIDICI REGOLATORI DEL METABOLISMO GLICIDICO**
 - Incretine (GLP-1 e GIP):
 - Incretinomimetici (*incretin mimetics*) o analoghi del GLP-1,
 - Gliptine o Inibitori di DPP – IV (*incretin enhancers*).
 - Amilide: Pramlintide
- ♦ **INSULINE**
 - Native
 - Analoghi
- ♦ **ALTRI IPOGLICEMIZZANTI ORALI**
 - Dapagliflozin

Terapia farmacologica del diabete mellito tipo 2.

Quadro riassuntivo delle classi di farmaci antidiabetici

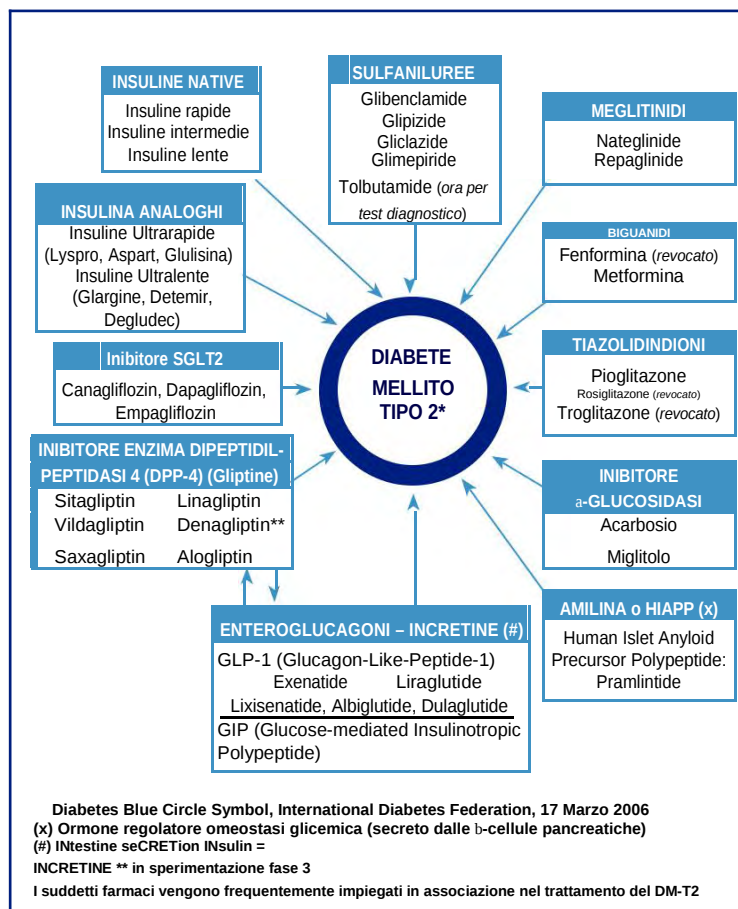


Figura 1 Aggiornamento luglio 2016

FARMACI STIMOLANTI LA SECREZIONE DI INSULINA

SULFANILUREE

Le sulfaniluree (S), derivati ammidici dell'acido benzensolfonico, sono farmaci ad attività ipoglicemizzante impiegati per il controllo della glicemia a digiuno nei soggetti affetti da **diabete mellito tipo 2**.

Le sulfaniluree hanno attività secretagoga, pertanto stimolano le cellule b del pancreas per la liberazione dell'insulina. Vengono suddivise in due sottoclassi che differiscono principalmente in potenza d'azione ed effetti collaterali.

- **Sulfaniluree di prima generazione:** comprendono tolbutamide, clorpropamide, tolazamide e acetosamide: tutte caratterizzate da una lunga durata di azione e minore potenza. Questi farmaci attualmente non sono impiegati in terapia.

- **Sulfaniluree di seconda generazione:** glibenclamide, glipizide, gliclazide, glimepiride. Sono farmaci più potenti (circa 100 volte di più rispetto alle precedenti sulfaniluree) ma di minore emivita. Vanno impiegate con molta prudenza perché possono determinare ipoglicemia.

Meccanismo d'azione

Le sulfaniluree si legano al proprio recettore specifico SUR-1 e bloccano i canali del potassio ATP dipendenti, presenti sulle cellule b del pancreas, inducendo una depolarizzazione della membrana cellulare. Ciò, a sua volta, provoca l'apertura dei canali del calcio voltaggio dipendenti con conseguente ingresso del calcio che stimola la secrezione dell'insulina. La loro azione, pertanto, dipende dalla presenza dell'insulina e, per questo motivo, sono efficaci solo nel diabete di tipo 2. Infine bisogna considerare che per la cronicità della malattia diabetica la funzionalità delle cellule b diminuisce e questi farmaci diventano meno efficaci.

Gli effetti farmacologici delle sulfaniluree, principalmente, consistono in:

- aumento di rilascio di insulina e di tolleranza nel trattamento cronico e *down regulation* del recettore;
- riduzione della secrezione del glucagone;
- riduzione della *clearance* epatica dell'insulina;
- aumento della sensibilità periferica all'insulina con riduzione della glicemia e degli acidi grassi liberi.

Le sulfaniluree, inoltre, sono in grado di ridurre l'HbA1c di circa 1-1,5 per cento e, conseguentemente, anche il rischio di complicanze microvascolari e cardiovascolari. Dati epidemiologici hanno accertato che una riduzione dell'1 per cento di HbA1c riduce del 21% il rischio delle suddette complicanze e del 21% la mortalità dovuta alle complicanze del diabete ► (vedi box in basso).

EMOGLOBINA GLICOSILATA (HbA1c)

L'emoglobina glicosilata si forma per un processo, lento ma continuo, di glicosilazione non enzimatica a seguito della esposizione dell'emoglobina normale ad alte concentrazioni di glucosio plasmatico. La percentuale di emoglobina che viene glicosilata dipende dall'età del globulo rosso e dalla concentrazione di glucosio a cui l'emazia è esposta. Avvenuta la glicosilazione, l'emoglobina rimane in tale forma per tutta la vita del globulo rosso (normale durata di vita 120 giorni). I soggetti normali o anche i diabetici in buon controllo metabolico, presentano valori di HbA1c inferiori al 5 per cento mentre valori superiori al 6,5 -7,0 per cento vengono considerati patologici.

Valutazione del controllo glicemico

Correlazione tra livelli di HbA1c e glicemia plasmatica media basati sullo studio ADAG (A1C-Derived Average Glucose)*

HbA1c (%)	Glicemia plasmatica media	Raccomandazioni
6	126 mg/dl	Il dosaggio dell'HbA1c deve essere effettuato almeno 2 volte l'anno in ogni diabetico, anche se il controllo glicemico è stabilmente nell'obiettivo terapeutico. Considerare frequenze più elevate, ogni 2-3 mesi, nei pazienti in cui è stata modificata la terapia ipoglicemizzante oppure
7	154 mg/dl	
8	183 mg/dl	
9	212 mg/dl	
10	240 mg/dl	l'obiettivo terapeutico non è stato ancora raggiunto o non è stabile nel tempo.
11	269 mg/dl	
12	298 mg/dl	

Fonte AMD-SID: "Standard italiani per la cura del diabete mellito tipo 2".
Edizione 2011 per la Medicina Generale

Farmacocinetica

Le sulfaniluree, somministrate per os, vengono tutte ben assorbite a livello del tratto gastrointestinale e si legano fortemente all'albumina plasmatica (90–99 per cento). Sono metabolizzate in maniera predominante per via epatica e i metaboliti sono escreti nelle urine. Le sulfaniluree attraversano la placenta e passano anche nel latte materno, pertanto ne viene sconsigliato l'uso in gravidanza e durante l'allattamento.

Gli effetti sfavorevoli delle sulfaniluree possono essere così sintetizzati:

- ipoglicemia, in particolare per le sulfaniluree a lunga emivita;
- aumento di peso;
- raramente determinano disturbi gastrointestinali, così pure prurito e rash cutaneo;
- inefficacia secondaria per tolleranza;
- iponatremia (clorpropamide) per aumentata secrezione dell'ADM;
- associazione con etanolo può determinare due effetti: potenziamento dell'ipoglicemia e una reazione di tipo disulfiram;
- danni ematologici, non frequenti: agranulocitosi, anemia aplastica ed emolitica.

Impiego in clinica

Le sulfaniluree vengono utilizzate nel diabete mellito di tipo 2 per controllare l'iperglicemia quando non si ottiene un adeguato controllo con la sola dieta (il regime dietetico che comunque va sempre adottato). Vengono impiegate in monoterapia o in associazione ad altri agenti ipoglicemizzanti come le biguanidi, i tiazolidindioni, l'acarbossio, le incretine, i DPP-4 e l'insulina, a seconda del caso clinico da trattare. Nel paziente con problematiche cardiologiche è sconsigliato l'uso delle sulfaniluree (legame ai recettori SUR-2 cardiaci).

Controindicazioni all'impiego nel diabete tipo 1, in gravidanza e allattamento. Limitarne l'uso nei pazienti anziani.

MEGLITINIDI

Le **meglitinidi** o **glinidi** sono una classe di farmaci antidiabetici orali che agiscono come **secretagoghi non sulfonilureici**; tuttavia, pur con struttura chimica differente, presentano alcune proprietà farmacologiche proprie delle sulfaniluree. Inoltre, per struttura chimica, presentano caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche più idonee a controllare la glicemia postprandiale: infatti vengono indicati come **"regolatori della glicemia prandiale"**.

La fisiologica secrezione insulinica, dopo stimolo glucidico, avviene in due fasi:

fase rapida e intensa della durata di pochi minuti;

fase tardiva, meno intensa, ma prolungata nel tempo.

Meccanismo d'azione

In modo simile alle sulfaniluree questi farmaci si legano ai recettori di membrana delle cellule β del pancreas e bloccano i canali ATP potassio-dipendenti. In tal modo le cellule β si depolarizzano e i canali del calcio si aprono, e il conseguente flusso intracellulare di calcio stimola la secrezione di insulina da parte delle β-cellule pancreatiche.

In definitiva, si riscontra una sovrapposizione con le sulfaniluree per sito d'azione, infatti le meglitinidi hanno due siti di legame in comune con le sulfaniluree e un unico sito di legame specifico ad alta affinità. L'attività secretagogica di insulina delle meglitinidi è simile alle sulfaniluree, caratterizzata da un effetto rapido e di breve durata: ciò spiega l'efficacia selettiva sulla glicemia postprandiale nel diabete tipo 2.

• Analoghi delle meglitinidi

Gli analoghi di questa classe di farmaci sono la **repaglinide**, derivato dall'acido benzoico, e la **nateglinide**, derivato della D-fenilalanina.

REPAGLINIDE

Sulla farmacodinamica della repaglinide richiamiamo quanto già riferito in precedenza per la classe delle meglitinidi.

Farmacocinetica: la repaglinide somministrata per via orale, prima dei pasti, viene rapidamente assorbita dal tratto gastrointestinale, essa si lega per più del 98 per cento con le proteine plasmatiche. La concentrazione massima si ottiene entro un'ora e diminuisce entro circa sei ore, con un'emivita di circa un'ora e mezza. La repaglinide viene metabolizzata, dal sistema citocromo CYP3A4, isoenzima del P450, a livello epatico e i metaboliti quasi inattivi vengono eliminati per via biliare, scarsamente (~ 8 per cento) per via urinaria.

Effetti collaterali

L'ipoglicemia (e sintomi correlati) è il principale effetto collaterale: per la breve durata d'azione del farmaco si presenta in misura meno pronunciata rispetto alle sulfaniluree, così anche l'aumento del peso corporeo. Non elevati sono i disturbi gastrointestinali: nausea, vomito, diarrea, stipsi. Rare le reazioni di ipersensibilità cutanea come prurito, eritema, rash cutaneo e orticaria.

La repaglinide è controindicata nei pazienti con insufficienza epatica e renale nonché in co-somministrazione con gemfibrozil (inibitore del citocromo CYP3A4, isoenzima del P450) in quanto si esalterebbe l'attività ipoglicemizzante.

La repaglinide è indicata in pazienti con diabete tipo 2 anche in associazione con altri agenti ipoglicemizzanti a eccezione delle sulfaniluree. Il farmaco dev'essere assunto (10-15 minuti) prima dei pasti principali: il dosaggio va regolato in ragione dei valori glicemici opportunamente monitorati. Con repaglinide si ottiene una riduzione dell'emoglobina glicosilata dell'1-1,5 per cento.

NATEGLINIDE

Farmaco secretagogico con farmacodinamica sovrapponibile alla repaglinide. In egual maniera è il comportamento farmacocinetico: assorbita dal digerente, si lega alle proteine plasmatiche, la metabolizzazione avviene nel fegato, l'emivita è di 1,5 ore. La durata di azione completa è inferiore alle 4 ore. La nateglinide è assunta 15-20 minuti prima dei pasti. Può essere associata ad altri ipoglicemizzanti non secretagoghi. Impiego in clinica, tollerabilità e interazioni come la repaglinide.

FARMACI CHE AUMENTANO LA RISPOSTA ALL'INSULINA ENDOGENA BIGUANIDI

Le biguanidi, strutturalmente derivati della guanidina, rappresentano una classe di farmaci definiti **anti-iperglicemizzanti** e **non ipoglicemizzanti** in quanto non inducono, come le sulfaniluree, il rilascio dell'insulina dalle cellule β del pancreas e per questo motivo si definiscono farmaci con attività **euglicemizzante**.

Di questa categoria, il farmaco attualmente impiegato in terapia è la **metformina** il cui meccanismo d'azione non è ancora chiarito nei dettagli.

L'attività farmacologica **principale** è la riduzione della **gluconeogenesi** (glicogeno) epatica che avverrebbe tramite l'attivazione della

proteinchinasi AMP-dipendente alterando i substrati del Complesso I della catena respiratoria mitocondriale epatica: la conseguente inibizione della respirazione cellulare diminuirebbe la glicogenesi.

Altre attività farmacologiche della metformina ugualmente importanti sono:

- riduzione della biosintesi e attivazione dell'ossidazione degli acidi grassi;
- riduzione della sintesi delle VLDL e aumento delle HDL;
- aumento captazione/consumo periferico del glucosio (glicolisi) prevalentemente dal muscolo;
- riduzione assorbimento intestinale del glucosio;
- riduzione della gluconeogenesi renale;
- riduzione dei livelli plasmatici di glucagone;
- potenzia tutti gli effetti dell'insulina (insulino-sensibilizzante),
- riduzione della glicemia pari a 50-70 mg/dL;
- riduce (come le sulfaniluree) la concentrazione di HbA1c di circa il 2 per cento;
- riduce il rischio di malattia dei grandi e piccoli vasi (dimostra efficacia cardiovascolare);
- non determina aumento di peso corporeo, anzi una modesta riduzione.

Farmacocinetica e impiego in clinica

La metformina, assunta per via orale, viene assorbita a livello dell'intestino tenue: ha un'emivita di circa 3 ore, non si lega alle proteine plasmatiche ed è eliminata per via urinaria in forma immodificata.

La metformina in clinica viene impiegata, in monoterapia o in associazione alle sulfaniluree, ai tiazolidindioni e all'insulina, nel diabete mellito di tipo 2 e in pazienti con obesità resistente; inoltre risulta utile nella prevenzione dello stesso diabete tipo 2.

Effetti collaterali e precauzioni

I più comuni effetti avversi riscontrati in terapia sono di natura gastrointestinale e spesso dose dipendenti (nausea, vomito, anoressia, diarrea). Inoltre, il trattamento con metformina dev'essere sospeso nel 3-5 per cento dei pazienti a causa della diarrea persistente.

L'uso cronico della metformina può determinare malassorbimento della vitamina B12 e dei folati; in pazienti con insufficienza renale si accumula e aumenta il rischio di acidosi lattica (dose-dipendente).

Per limitare i disturbi gastrointestinali si può somministrare il farmaco inizialmente a basso dosaggio (500 mg/die) e aumentare gradualmente la dose fino a 3 g/die, suddivisa in tre somministrazioni dopo i pasti.

THIAZOLIDINDIONI (TZD) O GLITAZONICI

TZD, definiti come farmaci insulino-sensibilizzanti, vengono impiegati nella terapia del DM tipo 2 e nella prevenzione di soggetti con prediabete (*Diabetes Prevention Trial: riduzione del 75 per cento nell'incidenza di diabete*).

La classe dei TZD comprende il troglitazone, il rosiglitazone e il **pioglitazone**: soltanto quest'ultimo viene utilizzato in terapia mentre gli altri due TZD sono stati ritirati dal commercio per epatotossicità. Il pioglitazone agisce come agonista dei recettori PPAR γ (*Peroxisome Proliferator Activated Receptor*) cioè attiva la proliferazione perossisomiale. Questi recettori sono localizzati nel tessuto muscolare, adiposo ed epatico, inoltre sono presenti anche nell'endotelio vasale e nei macrofagi. Il

recettore PPAR γ è coinvolto nella regolazione della trascrizione di alcuni geni insulino-sensibili che regolano il metabolismo dei lipidi e dei carboidrati ed è in grado di dettare una risposta

ipoglicemizzante. Gli effetti farmacologici del pioglitazone sono:

- stimolazione di attività lipogenetiche negli adipociti (aumento del peso e ridistribuzione nel distretto sotto cutaneo del grasso e riduzione del deposito di grasso viscerale);
- aumento della trascrizione dei geni che fanno parte delle vie di segnalazione per l'insulina;
- aumento dei trasportatori di glucosio (GLUT-4) nel muscolo e nel tessuto adiposo;
- attiva i geni che regolano il metabolismo degli acidi grassi;
- riduzione della disponibilità di acidi grassi circolanti (FFA: *Free-Fatty-Acids*) e loro captazione;
- regola l'apoptosi e la differenziazione degli adipociti;
- miglioramento della dislipidemia: riduzione colesterolo LDL ed aumento delle HDL;
- protegge dal rischio cardiovascolare;
- riduzione media dell'HbA1c di 1-1,5 per cento;
- riduzione della liberazione epatica di glucosio con aumento dell'utilizzo muscolare;
- non esiste, a oggi, evidenza clinica di riduzione delle complicanze microvascolari del diabete a lungo termine.

Farmacocinetica del pioglitazone

- viene assorbito entro due ore dalla somministrazione orale e raggiunge il picco plasmatico della concentrazione;
- si lega completamente (> 99 per cento) alle proteine plasmatiche;
- l'emivita di eliminazione è di circa 7 ore;
- viene metabolizzato, dal CYP3A6 e dal CYP2C8 epatico, a metaboliti attivi con un'emivita di circa 24 ore e l'escrezione avviene attraverso la bile.

Impiego in clinica

Il pioglitazone viene somministrato per via orale una volta al giorno. L'effetto terapeutico viene raggiunto in un tempo di 4-6 settimane (periodo di latenza), mentre il pieno effetto di abbassare i livelli di glicemia si osserva dopo circa tre mesi.

Il pioglitazone viene utilizzato in terapia anche in combinazione con altri agenti ipoglicemizzanti (metformina, sulfaniluree, inibitori dell'α-glucosidasi, insulina).

Effetti collaterali e precauzioni

Il pioglitazone è generalmente ben tollerato, non determina ipoglicemia, tuttavia può indurre:

- aumento di peso, ma la massa è a distribuzione sottocutanea;
- ritenzione idrica col rischio di sviluppare scompenso cardiaco, pertanto è controindicato in soggetti in cui è già presente la suddetta patologia;
- può determinare anemia reversibile;
- è consigliabile monitorare la funzionalità epatica durante la terapia, essendo questa a lungo termine.

FARMACI CHE MODIFICANO L'ASSORBIMENTO INTESTINALE DEI CARBOIDRATI

L'α-glucosidasi o maltasi è un enzima, presente nell'orletto a spazzola della mucosa intestinale, che appartiene alla classe delle idrolasi.

L'enzima nell'intestino tenue determina l'idrolisi dei carboidrati complessi alimentari, in monosaccaridi, assorbibili come appunto il glucosio.

prodotti che inibiscono l'attività dell' α -glucosidasi ritardano la digestione dei carboidrati (amido, destrine, disaccaridi) e modificano l'assorbimento del glucosio nella circolazione sistemica, pertanto il picco post prandiale di glucosio plasmatico viene abbassato sia nei diabetici sia nei soggetti normali.

Alla classe degli inibitori dell' α -glucosidasi impiegati in terapia appartengono l'**acarbosio**, molecola a struttura tetrasaccaridica di origine microbica e il **miglitol**, derivato della desossinoiniricina (quest'ultimo non in commercio in Italia).

Gli inibitori dell' α -glucosidasi agiscono localmente; terminata l'azione vengono metabolizzati dalla flora intestinale ed escreti con le feci.

L'acarbosio, assunto **prima dei pasti**, viene assorbito solo in minima parte dalla circolazione sistemica, si concentra a livello intestinale dove esplica localmente la sua **azione biologica**.

Impiego in clinica

L'acarbosio viene impiegato nel DM tipo 2 soprattutto nei pazienti in cui è prevalente la glicemia post prandiale: viene usato in monoterapia, ma anche in associazione con sulfaniluree o metformina. Inoltre, viene impiegato nella prevenzione del DM in soggetti con alterata tolleranza al glucosio (pre-diabete).

L'acarbosio è efficace nel ridurre la **glicemia a digiuno** di circa 25-30 mg/dL, la glicemia **post prandiale** di circa 40-50 mg/dL e riduce l'HbA1c di circa 0,6-0,7 per cento. Non determina ipoglicemia.

Effetti collaterali e precauzioni

I principali effetti collaterali determinati dagli inibitori dell' α -glucosidasi, frequenti in oltre il 20 per cento dei pazienti, sono quelli gastrointestinali: meteorismo, gonfiore, diarrea, flatulenza, dolori addominali. Questi disturbi derivano dal mancato assorbimento dei carboidrati che danno origine alla fermentazione batterica. L'acarbosio è controindicato in presenza di malattie infiammatorie intestinali, enteropatie croniche, malattie ulcerative del colon, morbo celiaco, ostruzioni intestinali. Può essere utilizzato, con precauzione, in pazienti con insufficienza epatica e renale, monitorandone la funzionalità al fine di prevenire eventuali danni ai suddetti organi.

FARMACI PEPTIDICI REGOLATORI DEL METABOLISMO GLUCIDICO

La terapia farmacologica della malattia diabetica di tipo 2 oggi si giova di importanti farmaci innovativi che in questi ultimi anni sono stati introdotti negli schemi terapeutici, anche se necessitano di ulteriore validazione per la limitata disponibilità di studi clinici condotti con sperimentazioni controllate.

La nuova classe di questi farmaci è rappresentata dalle **incretine**, ormoni prodotti a livello intestinale in seguito all'assunzione del cibo, nonché dagli analoghi della **amilina**, polipeptide che viene cosecreto con l'insulina dalle cellule beta del pancreas.

INCRETINE

Le incretine (vedi riquadro nella pagina a fianco) sono peptidi di origine intestinale coinvolti in modo diretto o indiretto nella regolazione del metabolismo glucidico. Esse, quindi, costituiscono un sistema endogeno che provvede alla regolazione fisiologica dell'omeostasi del glucosio.

Le incretine più importanti, dal punto di vista fisiologico e fisiopatologico, sono rappresentate da due ormoni:

il **GLP-1**, peptide glucagone simile 1;

il **GIP**, polipeptide insulinotropo.

Questi ormoni stimolano in maniera significativa la secrezione insulinica glucosio-dipendente, pertanto rappresentano l'obiettivo futuro per lo sviluppo della nuova terapia al fine di migliorare il controllo della glicemia in pazienti con diabete mellito di tipo 2.

In particolare, il GLP-1, per le specifiche proprietà farmacodinamiche (potenziamento della secrezione insulinica, inibizione della secrezione del glucagone, rallentamento dello svuotamento gastrico e diminuzione dell'appetito) riduce le escursioni post prandiali di glucosio e induce la riduzione del peso corporeo.

L'ormone GLP-1 circolante viene rapidamente metabolizzato in pochi minuti dall'enzima dipeptidil - peptidasi - 4 (DPP-4) presente in circolo e nei tessuti.

Questa sfavorevole condizione biologica non consente l'impiego diretto in terapia del GLP-1, semmai dovrebbe essere somministrato in perfusione continua per ottenere i benefici terapeutici che può determinare l'ormone nel paziente diabetico di tipo 2.

La ricerca farmaceutica ha intrapreso due indirizzi di studi per ottenere farmaci incretinici da impiegare in terapia nel DM-tipo 2. Vengono, così, realizzate sintesi di nuovi agenti con doppio meccanismo d'azione:

analoghi dell'ormone GLP-1: sono farmaci agonisti del recettore GLP-1 resistenti alla degradazione operata dall'enzima DPP-4 e hanno l'effetto di incrementare la secrezione insulinica glucosio-dipendente (exenatide e liraglutide: somministrabili per via sottocutanea).

inibitori dell'enzima DPP-4: sono farmaci che riducono la degradazione del GLP-1 nativo e aumentano la secrezione insulinica glucosio-dipendente (vildagliptin, sitagliptin, saxagliptin, linagliptin: somministrabili per via orale) (vedi riquadro nella pagina a fianco).

ANALOGHI DEL GLP- 1

Gli incretino-mimetici agiscono come agonisti recettoriali del GLP-1 pancreatico; essi comprendono sia gli ormoni umani simil-GLP-1 legati all'albumina, sia gli analoghi dell'exadina-4, peptide naturale isolato dalla saliva della lucertola Gila Monster (*Heloderma suspectum*). Exenatide e liraglutide sono i primi farmaci di sintesi agonisti dei recettori del GLP-1.

♦ **EXENATIDE** (incretino-mimetico) è agonista del recettore GLP-1, resistente alla degradazione del DPP-4: ha una omologia di sequenza con il GLP-1 nativo umano del 53 per cento. L'effetto di inibizione dell'enzima DPP-4 consente un'estensione del tempo di dimezzamento delle incretine native.

L'exenatide, legandosi al recettore del GLP-1 umano, esercita i seguenti effetti:

- aumenta la secrezione di insulina in risposta al glucosio, non in presenza di bassi livelli glicemici;
- determina il controllo glicemico attraverso effetti immediati e prolungati con la riduzione della glicemia a digiuno e post prandiale oltre al miglioramento del compenso metabolico (HbA1c di 0,8 – 1,2 per cento) nei diabetici di tipo 2;
- sopprime la secrezione del glucagone che si presenta elevata nel DM tipo 2;

- riduce l'assorbimento del glucosio per il rallentato svuotamento gastrico.

La forma farmaceutica di exenatide è una soluzione iniettabile in penna preriempita pronta all'uso; ogni dose contiene 5 o 10 microgrammi di principio attivo da somministrare in bid 60 minuti prima del pasto.

Biotrasformazione ed eliminazione: l'exenatide è eliminato principalmente per filtrazione glomerulare con successiva degradazione proteolitica. L'emivita del farmaco è di circa 3,5 - 4,0 ore. Si lega all'albumina per circa il 50 per cento.

Le indicazioni ufficialmente approvate in Italia: "Trattamento del diabete mellito di tipo 2 in associazione a: metformina, sulfaniluree; tiazolidindioni; metformina e una sulfanilurea; metformina e un tiazolidindione. In pazienti che non hanno raggiunto un adeguato controllo glicemico con la dose massima tollerata di queste terapie orali. È indicato anche come terapia aggiuntiva a insulina basale, con o senza metformina e/o pioglitazone in adulti che non hanno raggiunto un adeguato controllo glicemico con questi agenti".

Effetti collaterali: il farmaco può determinare ipoglicemia se associato a una sulfanilurea.

Le reazioni avverse più frequentemente riscontrate sono: disturbi gastrointestinali con nausea, vomito, diarrea, dolore addominale, cefalea, vertigini. Rischio di pancreatite acuta.

Non dev'essere somministrato ai pazienti con diabete di tipo-1.

Si riscontra, nei pazienti in trattamento, la perdita di peso: essa è determinata dal meccanismo d'azione dell'exenatide sul SNC.

♦ LIRAGLUTIDE

La liraglutide è un analogo del GLP-1 umano nativo, essa presenta un'omologia di sequenza del 97 per cento rispetto a quella del GLP-1 umano (per l'exenatide è del 53 per cento). Questa struttura molecolare consente di avere un'azione più prolungata rispetto all'ormone GLP-1 nativo, anche perché ha una maggiore resistenza all'attività di degradazione del DPP-4.

La liraglutide è un "incretino-mimetico" con un meccanismo d'azione analogo all'exenatide. Essa si lega all'albumina per il 99 per cento da cui ha un lento rilascio. L'emivita plasmatica è di circa 13 ore, conservando un'elevata concentrazione plasmatica per 24 ore; la massima concentrazione si registra dopo 10-14 ore dalla somministrazione. Liraglutide è commercializzata in confezioni di 6 mg/ml come soluzione iniettabile in penna preriempita per uso sottocutaneo.

Indicazioni terapeutiche: trattamento di soggetti adulti affetti da DM-tipo 2 per raggiungere il controllo glicemico. Può essere utilizzato nelle diverse possibilità di associazione: con metformina o una sulfanilurea in pazienti con controllo glicemico insufficiente nonostante la dose massima tollerata di metformina o sulfanilurea in monoterapia; o in ►

"ENTEROGLUCAGONI"

INCRETINE

(INtestine seCRETion INSulin)

Le **incretine** sono un'ampia famiglia di ormoni peptidici prodotti a livello gastrointestinale in risposta all'assunzione del cibo: agiscono come regolatori dell'omeostasi glucidica. L'effetto incretinico viene attribuito per l'80 per cento a due ormoni: **GLP-1** e **GIP**.

Questi ormoni sono secreti dopo i pasti e intervengono, con azioni mediate da specifici recettori, in maniera diretta ed indiretta, nella regolazione di funzioni dell'apparato **gastrointestinale** e degli **ormoni pancreatici**.

GLP-1

Il **GLP-1** (*Glucagon-Like-Peptide-1*) viene prodotto dalle **cellule L** dell'ileo e del colon.

Attività biologica pancreatica ed extrapancreatica:

- potenzia la secrezione dell'insulina glucosio dipendente;
- aumenterebbe la rigenerazione delle cellule β ;
- inibisce la secrezione del glucagone glucosio dipendente bloccando le cellule α pancreatiche;
- rallenta lo svuotamento gastrico;
- riduce, per azione sul SNC, l'appetito, controlla il senso di sazietà e riduce il peso corporeo;
- determina vasodilatazione mediata;
- determina miglioramento della funzione contrattile cardiaca nel post infarto e nello scompenso cardiaco;

GIP

Il **GIP** (*Glucose mediated Insulinotropic Polypeptide*, inizialmente definito *Gastric Inhibitory Polypeptide*) viene prodotto dalle **cellule K** del duodeno.

Attività biologica pancreatica ed extrapancreatica:

- stimola la secrezione insulinica;
- agisce con attività simil-insulinica sul tessuto adiposo;
- inibisce la secrezione acida gastrica.

NUOVA CLASSE DI FARMACI PER IL TRATTAMENTO DEL DM-T2

Il **GLP-1** ed il **GIP** nativi vengono rapidamente degradati dall'enzima **dipeptil-peptidasi-IV (DPP-4)**: la loro emivita è molto breve, dai 3 ai 7 minuti rispettivamente.

Per eliminare la rapida degradazione del GLP-1 nativo sono state realizzate le seguenti classi di farmaci:

a) gli analoghi o agonisti recettoriali del GLP-1 resistenti alla degradazione della DPP-4, detti **incretin mimetics**: exenatide e liraglutide;

b) gli inibitori dell'enzima DPP-4 o **gliptine** detti **incretin enhancers**: sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin (in commercio in Italia) e i più recenti linagliptin, denagliptin.

combinazione con metformina e una sulfanilurea o metformina e un tiazolidindione, in pazienti con controllo glicemico insufficiente nonostante la terapia combinata con due farmaci.

Gli studi clinici hanno dimostrato che la liraglutide svolge un controllo multifattoriale della malattia diabetica, con miglioramento del controllo glicemico (HbA1c - 1,6 per cento) durevole (fino a 3 anni di trattamento), riduzione del peso corporeo (da meno 2,5 a meno 7,7 kg), della pressione arteriosa, miglioramento della funzionalità b-cellulare e ridotto rischio di ipoglicemie.

Come da scheda tecnica della liraglutide la dose da 0,6 mg/die iniziale per una settimana deve essere aumentata almeno a 1,2 mg/die, e fino a 1,8 mg/die in una sola somministrazione, in qualsiasi momento indipendentemente dai pasti, preferibilmente alla stessa ora del giorno. **Effetti collaterali:** sono gli stessi che si presentano con exenatide.

INIBITORI ENZIMA DPP-4

Gli inibitori dell'enzima DPP-4 costituiscono una nuova classe di farmaci per la terapia orale del diabete mellito di tipo 2: essi agiscono inibendo la degradazione degli ormoni gastrointestinali o "incretine". Le incretine, sintetizzate e secrete da cellule intestinali altamente specializzate, sensibili all'assunzione del cibo, stimolano principalmente le cellule pancreatiche a produrre insulina attraverso un'azione di potenziamento dell'effetto fisiologico legato al glucosio.

Le principali incretine sono il GLP-1 (*Glucagon-Like-Peptide-1*) e il GIP (*Glucose mediated Insulinotropic Polypeptide*): delle loro funzioni si è già detto nei paragrafi precedenti. Si conferma, peraltro, che GLP-1 e GIP, una volta secreti e in circolo, sono rapidamente e quasi completamente inattivati dall'enzima DPP-4 (Dipeptidyl Peptidasi-4) che, comunque, ha il ruolo di modulare, con complessi meccanismi, l'attività biologica dei suddetti ormoni.

Studi effettuati nei soggetti diabetici di tipo 2 o intolleranti hanno dimostrato che le concentrazioni post prandiali di GLP-1 (e non del GIP) sono ridotte in maniera significativa rispetto ai soggetti di controllo normo-tolleranti. In altri studi clinici è stato osservato che l'attività insulinotropica del GIP (ma non del GLP-1) è ridotta nei soggetti con diabete mellito di tipo 2 rispetto ai controlli.

Questi importanti dati sperimentali hanno orientato la ricerca verso la sintesi e lo sviluppo in clinica di nuove molecole che inibiscono l'attività dell'enzima DPP-4, ciò allo scopo di aumentare i livelli di GLP-1 attivo, a digiuno e post prandiale e di prolungare considerevolmente la vita biologica delle "incretine" e sfruttare, quindi, il conseguente aumento dello stimolo di secrezione insulinica derivante dalle incretine endogene. In sintesi, l'inibizione dell'enzima DPP-4 produce essenzialmente i seguenti effetti:

- aumento dei livelli di GLP-1 a digiuno e post prandiale;
- riduzione del glucosio a digiuno e post prandiale;
- migliora la funzione delle cellule β e α nel diabete mellito tipo 2;
- aumenta la sensibilità all'insulina;
- sperimentalmente è stato osservato l'aumento della massa β cellulare.

evidente, pertanto, la differenza farmacodinamica tra incretino-mimetici e inibitori del DPP-4. Quest'ultima classe di farmaci, tutti somministrabili per via orale, comprende **sitagliptin**, **vildagliptin** e **saxagliptin**,

attualmente in commercio in Italia. Molecole più nuove, in corso di sperimentazione clinica, sono per esempio, linagliptin e ologliptin.

♦ SITAGLIPTIN

Il sitagliptin, farmaco appartenente alla classe degli inibitori del DPP-4, in uso in terapia dal marzo 2007, è commercializzato in compresse rivestite con film e a dosaggi da 25-50 e 100 mg.

Le **proprietà farmacodinamiche**: fondamentali del sitagliptin sono state descritte in precedenza in merito ai farmaci inibitori della dipeptidil-peptidasi-4 (DPP-4).

Farmacocinetica: dopo somministrazione orale, il sitagliptin viene assorbito rapidamente e, per il 79 per cento circa, eliminato immodificato per via urinaria; se il paziente presenta compromissione di funzionalità renale, il medico può prescrivere un dosaggio più basso.

Impiego in clinica: per pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2, è indicato per migliorare il controllo glicemico:

1. In monoterapia:

in pazienti non adeguatamente controllati con dieta ed esercizio fisico da soli e per i quali la metformina non è appropriata per controindicazioni o intolleranza.

2. In duplice terapia orale in associazione con:

metformina, quando dieta ed esercizio fisico più metformina da sola non forniscono un controllo adeguato della glicemia;
una sulfanilurea, quando dieta ed esercizio fisico più la dose massima tollerata di una sulfanilurea da sola non forniscono un controllo adeguato della glicemia e quando la metformina non è approvata per controindicazioni e intolleranza;
un agonista del recettore gamma attivato dal proliferatore del perossisoma (PPAR γ), (per esempio, un tiazolidindione) quando è appropriato l'uso di un agonista PPAR γ e quando dieta ed esercizio fisico più l'agonista PPAR γ da solo non forniscono un adeguato controllo della glicemia.

3. In triplice terapia orale in associazione con:

una sulfanilurea e metformina quando dieta ed esercizio fisico più la duplice terapia con questi medicinali non forniscono un controllo adeguato della glicemia;
un agonista PPAR γ e metformina quando è appropriato l'uso di un agonista PPAR γ e quando dieta ed esercizio fisico più la duplice terapia con questi medicinali non forniscono un controllo adeguato della glicemia.

Il sitagliptin è anche indicato come terapia aggiuntiva all'insulina (con o senza metformina) quando dieta ed esercizio più un dosaggio stabile di insulina non forniscono un adeguato controllo della glicemia.

In sintesi, i regimi di trattamento del sitagliptin, da solo o in

associazione con altri ipoglicemizzanti, sono:

- in monoterapia;
- con metformina;
- con una sulfanilurea;
- con una sulfanilurea e metformina;
- con pioglitazone (agonista PPAR γ);
- con pioglitazone + metformina;
- con insulina.

Posologia e modalità di somministrazione: viene somministrato per via orale, solitamente alla dose di 100 mg/die e assunto indipendentemente dai pasti.

Effetti collaterali: sono state segnalate le seguenti reazioni avverse nei pazienti trattati con sitagliptin: cefalea, sonnolenza, capogiro, nausea, vomito, diarrea, dolore addominale, pancreatite acuta, pancreatite emorragica e necrotizzante fatale e non fatale, reazioni dermatologiche come orticaria e eruzione cutanea. Ipoglicemia quando usato in associazione con altri farmaci anti-iperglicemici (per esempio, sulfanilurea, insulina).

♦ VILDAGLIPTIN

Il vildagliptin appartiene alla classe dei farmaci modulatori della funzione delle isole pancreatiche ed è un inibitore potente e selettivo della DPP-4, l'azione è mantenuta per 8 ore. Il vildagliptin è commercializzato in compresse da 50 mg.

Farmacodinamica: la somministrazione di vildagliptin determina un'inibizione rapida e completa dell'attività della DPP-4 che provoca un aumento dei livelli endogeni a digiuno e post prandiale delle incretine GLP-1 e GIP.

Aumentando i livelli endogeni delle incretine, vildagliptin aumenta la sensibilità delle cellule β al glucosio, con un miglioramento della secrezione di insulina glucosio-dipendente. Aumentando i livelli endogeni di GLP-1, vildagliptin aumenta anche la sensibilità delle cellule α pancreatiche al glucosio, determinando una secrezione di glucagone adeguata ai quantitativi di glucosio.

Inoltre, l'aumento del rapporto insulina/glucagone nell'iperglicemia causata da un aumento dei livelli dell'incrètina provoca una riduzione della produzione di glucosio epatico a digiuno e post prandiale, con conseguente riduzione della glicemia. In soggetti non diabetici (con valori normoglicemici), vildagliptin non stimola la secrezione di insulina né riduce i livelli di glucosio.

Farmacocinetica: vildagliptin somministrato per os a digiuno viene rapidamente assorbito e il picco di concentrazione plasmatica si ottiene dopo circa 1,5 ore, mentre se assunto con cibo il picco ritarda a circa 2,5 ore. L'entità della suddetta variazione non è clinicamente significativa: la biodisponibilità assoluta è dell'85 per cento. Basso è il legame alle proteine plasmatiche: 9,3 per cento. Vildagliptin viene metabolizzato per il 69 per cento della dose; i metaboliti sono inattivi. Circa l'85 per cento della dose di vildagliptin viene escreta nell'urina di cui il 23 per cento immodificato, mentre il 15 per cento della dose viene eliminato con le feci. L'emivita è di circa 3 ore.

Impiego in clinica: "Vildagliptin è indicato nel trattamento del diabete mellito di tipo 2 negli adulti:

1. In monoterapia:

- in pazienti non adeguatamente controllati solo dalla dieta e dall'esercizio fisico e per i quali la terapia con metformina è inappropriata a causa di controindicazioni o intolleranza.

2. In duplice terapia orale in associazione a:

- metformina, in pazienti con insufficiente controllo glicemico nonostante la somministrazione della dose massima tollerata di metformina in monoterapia;
- una sulfanilurea, in pazienti con insufficiente controllo glicemico nonostante la somministrazione della dose massima tollerata di una sulfanilurea e per i quali la terapia con metformina è inappropriata a causa di controindicazioni o intolleranza;
- un tiazolidindione, in pazienti con insufficiente controllo glicemico e per i quali è appropriato l'uso di un tiazolidindione.

3. In triplice terapia orale in associazione a:

- una sulfanilurea e metformina quando la dieta e l'esercizio fisico associati alla duplice terapia con questi medicinali non forniscono un controllo glicemico adeguato.

Vildagliptin è indicato anche per l'uso in associazione con insulina (con o senza metformina) quando la dieta e l'esercizio fisico associati a una dose stabile di insulina non forniscono un controllo glicemico adeguato.

Posologia e modalità di somministrazione: negli adulti la dose giornaliera raccomandata di vildagliptin è:

- una compressa al mattino e un'altra la sera (100 mg al giorno), se usato da solo, con metformina, con un tiazolidindione, con metformina più una sulfanilurea, o con insulina (con o senza metformina);
- una compressa al mattino (50 mg/die) se associato a una sulfanilurea. La dose della sulfanilurea può essere abbassata per ridurre il rischio di ipoglicemia.

La dose giornaliera non deve superare le due compresse (100 mg/die). Nei pazienti con problemi renali moderati o gravi, la dose raccomandata è di 50 mg una volta al giorno.

Effetti collaterali: sono stati registrati i seguenti effetti collaterali: infezioni delle prime vie respiratorie, rinofaringiti, infezioni delle vie urinarie. I rischi di infezioni sono da attribuire all'effetto immunosoppressivo degli inibitori della DPP-4. Altri eventi avversi sono: cefalea, tremori, capogiri, casi di disfunzione epatica (forme di epatiti), nausea, ipoglicemia.

♦ **SAXAGLIPTIN:** saxagliptin appartiene alla classe dei nuovi agenti inibitori della dipeptidil peptidasi 4 (DPP-4), quindi, agisce inibendo la degradazione degli ormoni incretine, che hanno la funzione di stimolare il pancreas a produrre insulina. Il farmaco viene commercializzato in compresse da 2,5mg e da 5 mg.

Farmacodinamica: saxagliptin è un inibitore molto potente, selettivo, reversibile e competitivo del DPP-4. Nei pazienti con diabete di tipo 2, la somministrazione di saxagliptin porta a una inibizione dell'attività dell'enzima DPP-4 per un periodo di 24 ore. In seguito a un carico orale di glucosio, quest'inibitore della DPP-4 promuove un incremento di 2-3 volte nei livelli di ormoni incretinici attivi circolanti, incluso il peptide 1-simil-glucagone (GLP-1) e il polipeptide insulinotropico, glucosio-dipendente (GIP), diminuendo le concentrazioni di glucagone e aumentando la responsività delle cellule β glucosio-dipendenti, portando a un innalzamento delle concentrazioni di insulina e del peptide C.

L'aumento dell'insulina dalle cellule β pancreatiche e la diminuzione del glucagone dalle cellule α pancreatiche sono state associate a un abbassamento delle concentrazioni di glucosio a digiuno e a una riduzione delle oscillazioni di glucosio successive a un carico orale di glucosio o a un pasto. Saxagliptin aumenta il controllo glicemico attraverso una riduzione delle concentrazioni di glucosio a digiuno e post prandiale nei pazienti con diabete di tipo 2.

Farmacocinetica: saxagliptin è rapidamente assorbito dopo somministrazione orale a digiuno, con una concentrazione plasmatica massima (C_{max}) di saxagliptin e del suo principale metabolita che viene raggiunta rispettivamente entro 2 e 4 ore. L'inibizione dell'attività plasmatica del DPP-4 con saxagliptin, per almeno 24 ore dalla somministrazione orale, è dovuta all'elevata potenza, all'alta affinità, e al prolungato legame al sito attivo.

La biotrasformazione di saxagliptin è mediata dal citocromo P450: anche il principale metabolita è anch'esso un inibitore del DPP-4 selettivo, reversibile e competitivo, con una potenza dimezzata rispetto al saxagliptin.

I valori di **emivita plasmatica** medio terminale ($t_{1/2}$) di saxagliptin e del suo principale metabolita sono rispettivamente di 2,5 ore e 3,1 ore, mentre il valore medio plasmatico di $t_{1/2}$ per l'inibizione della DPP-4 è di 26,9 ore.

L'eliminazione avviene sia per via renale che per via epatica.

Impiego in clinica: Saxagliptin è indicato in pazienti adulti dai 18 anni di età con diabete mellito di tipo 2 per migliorare il controllo glicemico:

1. In monoterapia:

- in pazienti inadeguatamente controllati con la dieta e l'esercizio fisico solamente e per i quali la metformina non è appropriata a causa di controindicazioni o intolleranza.

2. In duplice terapia orale in associazione con:

- metformina, quando metformina da sola, con la dieta e l'esercizio fisico, non fornisce un controllo adeguato alla glicemia;
- una sulfanilurea, quando la sulfanilurea da sola, con la dieta e l'esercizio fisico, non fornisce un controllo adeguato della glicemia, nei pazienti per i quali non è appropriato l'uso di metformina;
- un tiazolidindione, quando quest'ultimo da solo, con la dieta e l'esercizio fisico, non fornisce un controllo adeguato della glicemia nei pazienti per i quali è appropriato l'uso di tiazolidindione.

3. In triplice terapia orale in associazione con:

metformina più una sulfanilurea quando questo regime da solo, con la dieta e l'esercizio fisico, non fornisce un controllo adeguato della glicemia in terapia di associazione con insulina (con o senza metformina), quando questo regime da solo, con la dieta e l'esercizio fisico, non fornisce un controllo adeguato della glicemia."

Posologia e modalità di somministrazione: la dose raccomandata è di **5 mg una volta al giorno**, può essere assunto in qualsiasi momento della giornata indipendentemente dall'assunzione di cibo. Quando il farmaco

usato in associazione con insulina o una sulfanilurea, può essere necessaria una dose inferiore di insulina o sulfanilurea per ridurre il rischio di ipoglicemia.

Saxagliptin non dev'essere impiegato in pazienti con diabete mellito di tipo 1 o per il trattamento della chetoacidosi diabetica.

Come tutti gli incretinici negli studi clinici, l'efficacia viene valutata anche misurando i livelli di riduzione delle concentrazioni dell'HbA1c: solitamente la riduzione è dell'1 per cento o > 1 per cento.

Effetti collaterali: gli effetti indesiderati più comuni riscontrati con saxagliptin (osservati in 1-10 pazienti su 100), sono infezione alle vie respiratorie superiori (raffreddori), infezione del tratto urinario (infezione delle strutture deputate al passaggio dell'urina), gastroenterite (infiammazione dello stomaco e dell'intestino), sinusite (infiammazione dei seni paranasali), mal di testa, vomito ed edema periferico da lieve a moderato (gonfiore, in particolare delle caviglie e dei piedi) nei pazienti che assumono saxagliptin con un tiazolidindione.

• **LINAGLIPTIN:** linagliptin appartiene, anch'esso, alla classe dei nuovi farmaci inibitori dell'enzima dipeptidil peptidasi-4 (DPP-4). Il farmaco viene distribuito in compresse da 5 mg.

Farmacodinamica: il principio attivo è un inibitore del DPP-4.

Quest'enzima inattiva gli ormoni incretinici GLP-1 e GIP che vengono rapidamente degradati. Le suddette incretine sono coinvolte nella regolazione fisiologica dell'omeostasi del glucosio, infatti, GLP-1 e GIP aumentano la biosintesi dell'insulina e la sua secrezione dalle β cellule del pancreas in presenza di normali ed elevati livelli di glucosio nel sangue. Inoltre, il GLP-1 riduce anche la secrezione del glucagone dalle cellule α pancreatiche, che porta a una riduzione della produzione di glucosio epatico. Se i livelli di glucosio nel sangue sono bassi, linagliptin non agisce. In definitiva, questi processi riducono il livello di glucosio nel sangue e aiutano a controllare il diabete di tipo 2.

Farmacocinetica: gli studi di farmacocinetica, condotti sia su pazienti diabetici di tipo 2 sia su volontari sani, hanno dimostrato che dopo somministrazione orale di linagliptin compresse da 5 mg, questo viene rapidamente assorbito, con concentrazioni plasmatiche massime verificate 1,5 ore dopo l'assunzione della dose. La biodisponibilità assoluta di linagliptin è di circa il 30 per cento.

L'eliminazione del farmaco, di una dose orale con "C" marcato in soggetti sani, avviene attraverso le feci per l'80 per cento e nelle urine per il 5 per cento entro 4 giorni dalla somministrazione.

Impiego in clinica: linagliptin è indicato nel trattamento del diabete mellito di tipo 2 per migliorare il controllo della glicemia negli adulti:

1. Come monoterapia:

nei pazienti inadeguatamente controllati solo con la dieta e l'esercizio fisico per i quali la metformina non è appropriata a causa di intolleranza o è controindicata a causa dell'insufficienza renale;

2. Come terapia in associazione:

- con metformina, quando la dieta e l'esercizio fisico, insieme a metformina in monoterapia, non forniscono un adeguato controllo della glicemia;

- con una sulfanilurea e con metformina, quando la dieta e l'esercizio fisico, insieme a una terapia di associazione di questi due medicinali, non forniscono un adeguato controllo della glicemia;

- con insulina, con o senza metformina, quando tale regime in monoterapia, insieme a dieta ed esercizio fisico, non fornisce un adeguato controllo della glicemia.

Posologia e modalità di somministrazione: la dose di linagliptin è di 5 mg

una volta al giorno. Quando linagliptin è aggiunto a metformina, la dose di metformina dev'essere mantenuta e linagliptin dev'essere somministrato in concomitanza.

Quando linagliptin viene usato in associazione con una sulfanilurea o con insulina, può essere considerata una dose inferiore di sulfanilurea o di insulina per ridurre il rischio di ipoglicemia. **Effetti collaterali:** gli effetti collaterali più frequenti, riscontrati in monoterapia e nelle diverse combinazioni terapeutiche, sono stati:

nausea, rare forme di ipersensibilità (come orticaria, angioedema), iperattività bronchiale, ipoglicemia (piuttosto comune ma di lieve entità), disturbi intestinali (diarrea, dolori addominali).

• AMILINA

L'amilina umana o *Human Islet Amyloid Precursor Polypeptide* (HIAPP),

un ormone polipeptidico **cosecreto** dalle cellule β del pancreas insieme con l'insulina in risposta alla presenza di nutrienti saccaridici nel sangue. La glicazione dell'amilina, come per l'insulina, promuove deposito di sostanza amiloide nelle isole di Langerhans.

Farmacologia dell'amilina.

L'amilina svolge numerose funzioni:

- inibisce la secrezione del glucagone;
- rallenta lo svuotamento gastrico;
- riduce l'assunzione di cibo con senso di sazietà;

Per quest'ultima funzione, l'amilina agisce su recettori ipotalamici (recettori diversi da quelli per il GLP-1) quindi esercita la sua azione a livello del centro della fame esprimendo un effetto anoressizzante.

L'amilina è presente nella regolazione dell'**omeostasi glicemica post prandiale**, ma, come l'insulina, è carente nei pazienti con diabete mellito di tipo 1 e di tipo 2.

In terapia non viene utilizzata l'amilina umana nativa (emivita di circa 5 minuti), bensì l'analogo di sintesi: la **pramlintide**.

♦ PRAMLINTIDE

La **pramlintide** acetato, analogo sintetico dell'amilide, è un peptide amilino modificato solubile e non tende ad autoaggregarsi in placche simil-amiloidi come per l'amilina.

La pramlintide, agendo quale agonista dell'amilina esplica le sue stesse funzioni: rallenta lo svuotamento gastrico, promuove la sazietà e inibisce la secrezione di glucagone glucosio dipendente. Per questa attività si ottiene un graduale assorbimento del glucosio evitando picchi di iperglicemia post prandiale.

Studi clinici controllati su pazienti con DM-tipo 2 hanno evidenziato la riduzione dell'emoglobina glicosilata (Hb A1c) dello 0,5 - 1 per cento e anche la perdita di peso. Il farmaco si somministra soltanto per via sottocutanea prima dei pasti principali; si lega alle proteine plasmatiche per il 60 per cento, viene metabolizzato ed eliminato per via renale.

La pramlintide viene impiegata nel trattamento del DM-tipo 1 e tipo 2 in associazione con l'insulina. Gli effetti avversi sono nausea, vomito e anoressia: è presente il rischio di ipoglicemia, pertanto, oltre agli accorgimenti terapeutici sui dosaggi da definire caso per caso, il medico istruirà il paziente sui segni e sintomi di questo evento.

♦ DAPAGLIFLOZIN

Dapagliflozin, secondo la classificazione ATC, è inserito nel gruppo di farmaci usati nel diabete, ed è riportato come "altri ipoglicemizzanti, escluse le insuline, codice ATC: A10BX09".

Il dapagliflozin è commercializzato in compresse da 5 e 10 mg.

Dapagliflozin rappresenta il primo di una nuova classe di farmaci, con un meccanismo d'azione del tutto specifico, che ha dimostrato la sua efficacia nella terapia del diabete di tipo 2.

Farmacodinamica: dapagliflozin è un inibitore molto potente, selettivo

reversibile del co-trasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT2). L'SGLT2 è espresso selettivamente nel rene senza nessuna espressione rilevata in più di 70 altri tessuti inclusi fegato, muscolo scheletrico, tessuto adiposo, mammella, vescica e cervello. L'SGLT2 rappresenta il trasportatore predominante responsabile del riassorbimento di glucosio dal filtrato glomerulare alla circolazione ematica. Nonostante la presenza di iperglicemia nel diabete di tipo 2, il riassorbimento del glucosio filtrato continua. Dapagliflozin migliora sia la glicemia a digiuno sia post prandiale riducendo il riassorbimento di glucosio renale che porta all'escrezione urinaria di glucosio. Tale escrezione di glucosio (effetto glicosurico) è osservata dopo la prima dose, è continua per un intervallo di somministrazione di 24 ore ed è mantenuta per la durata del trattamento. La

quantità di glucosio rimossa dal rene attraverso questo meccanismo dipende dalla concentrazione ematica di glucosio e dal GRF (*Glomerular Rate Filtration*=velocità di filtrazione glomerulare). Dapagliflozin non compromette la produzione endogena normale di glucosio in risposta all'ipoglicemia, inoltre agisce indipendentemente dalla secrezione di insulina e dall'azione dell'insulina. In studi clinici con dapagliflozin, è stato osservato un miglioramento nel modello di valutazione dell'omeostasi della funzionalità delle cellule β pancreatiche.

Farmacocinetica: dapagliflozin è assorbito in modo rapido ed efficace dopo somministrazione orale. Le concentrazioni plasmatiche massime (C_{max}) di dapagliflozin vengono raggiunte generalmente entro due ore dalla somministrazione in condizioni di digiuno.

La biodisponibilità orale assoluta di dapagliflozin dopo somministrazione di una dose da 10 mg è del 78 per cento. Dapagliflozin si lega alle proteine plasmatiche per circa il 91 per cento; viene ampiamente metabolizzato, principalmente a dapagliflozin 3-O-glucuronide, che è un metabolita inattivo. L'emivita plasmatica terminale media (t_{1/2}) di dapagliflozin è di 12,9 ore in seguito alla somministrazione orale di 10 mg di farmaco in soggetti sani.

Impiego in clinica: dapagliflozin è indicato in pazienti adulti, a partire dai 18 anni di età con diabete mellito di tipo 2 per migliorare il controllo glicemico, come:

trattamento in monoterapia quando la dieta e l'esercizio fisico non forniscono da soli un controllo adeguato della glicemia nei pazienti

GLOSSARIO

MORTE CELLULARE

Possiamo distinguere due tipi di morte cellulare: la **NECROSI** e l'**APOPTOSI**

NECROSI (dal greco nekros= **morte**)

La "**neccrosi**" è determinata da una serie di modificazioni morfologiche, caratterizzate da alterazioni nucleari, cui segue la morte cellulare di un tessuto vivente. La necrosi, per gran parte, è dovuta alla degradazione enzimatica delle cellule danneggiate irreversibilmente che poi si disgregano. In definitiva, la necrosi è una degenerazione biologica che porta alla morte della cellula; essa si verifica per un'ampia varietà di *noxae* patologiche (per esempio ipossia, ischemia, reazioni immunitarie, virus, radiazioni, sostanze tossiche, eccetera)

APOPTOSI (dal greco apwptosis = **caduta**)

Il significato biologico e clinico di "**apoptosi**" si riferisce alla cosiddetta "**morte cellulare programmata**" che avviene in un organismo. La maggior parte delle cellule, ad esclusione di quelle cardiache e nervose, hanno la capacità di autodistruggersi. Si innesca un processo fisiologico, indotto anche da fattori patologici, che determina la morte delle cellule ma, al tempo stesso, provvede al mantenimento dell'omeostasi in quanto mantiene pressoché uguale il rapporto tra numero di nuove cellule e cellule eliminate in un determinato tessuto. Le cellule del sangue e degli epitelii di rivestimento, per esempio, sono costantemente rinnovate a partire dai loro progenitori staminali, ma la proliferazione è compensata da una costante morte cellulare.

OMEOSTASI (dal greco: omeo-stasis = **stessa fissità**)

L'omeostasi è la tendenza naturale del mantenimento al valore normale delle diverse costanti fisiologiche dell'individuo (per esempio, temperatura, tono cardio-vascolare, composizione del sangue, eccetera). L'omeostasi

regolata dal sistema vegetativo e dalle ghiandole endocrine. Più semplicemente, l'omeostasi designa la stabilità delle funzioni ed è una delle caratteristiche peculiari degli organismi viventi.

nei quali l'impiego di metformina è ritenuto inappropriato a causa di intolleranza;

terapia di associazione aggiuntiva (add-on): in associazione con altri medicinali ipoglicemizzanti inclusi l'insulina, quando questi insieme a dieta ed esercizio fisico non forniscono un controllo adeguato della glicemia.

Posologia e modalità di somministrazione:

- **Monoterapia e terapia di associazione aggiuntiva (add-on):** la dose raccomandata è di 10 mg di dapagliflozin una volta al giorno, con o senza pasto in qualsiasi ora, come monoterapia e come terapia di

associazione aggiuntiva con altri medicinali ipoglicemizzanti inclusa l'insulina. Quando dapagliflozin è utilizzato in associazione con insulina o un medicinale insulino-secretagogo, come una sulfanilurea, una dose più bassa di insulina o del medicinale insulino-secretagogo può essere considerata per ridurre il rischio di ipoglicemia.

Effetti collaterali: negli studi clinici controllati con placebo sono state identificate le seguenti reazioni avverse: nessuna però è risultata correlata alla dose. Si segnalano, pertanto, infezioni delle vie genitali e vie urinarie, ipoglicemia (quando associata a sulfanilurea o insulina), costipazione, disuria, poliuria, di-slipidemia e aumento dell'ematocrito.

TEST

QUALE DELLE SEGUENTI CLASSI DI IPOGLICEMIZZANTI ORALE È DOTATA DI ATTIVITÀ SECRETAGOGA?

Biguanidi
Sulfaniluree
Inibitori dell' α - glicosidasi
Dapagliflozin

QUALE GRUPPO DI FARMACI AGISCE ATTIVANDO IL SISTEMA DELLE INCRETINE?

Amilina
Inibitori del DPP- 4
Tiazolidindioni
Biguanidi

QUALE DEI SEGUENTI AGENTI IPOGLICEMIZZANTI APPARTIENE ALLA CLASSE DELLE GLIPTINE?

Acarbosio
Sitagliptin
Pioglitazone
Glipizide

QUALE DELLE SEGUENTI CLASSI DI IPOGLICEMIZZANTI DETERMINA UNA MAGGIORE RIDUZIONE DELL' HbA1c?

Biguanidi
Sulfaniluree
Acarbosio
Analoghi del GLP-1

RISPETTO AGLI INIBITORI DEL DPP-4 GLI AGONISTI RECETTORIALI DEL GLP-1

Sono ugualmente efficaci, ma hanno più effetti collaterali
Fanno perdere peso in maniera simile
Sono meno efficaci ma con minori effetti collaterali
Sono più efficaci, ma con maggiori effetti collaterali

I FARMACI ATTIVI SULLE INCRETINE DETERMINANO :

Aumento della secrezione insulinica e riduzione della secrezione di glucagone
Riduzione della secrezione insulinica e aumento della secrezione di glucagone
Un aumento della secrezione insulinica e del glucagone
Riduzione della secrezione insulinica e di glucagone ed aumento di amilina

Diabete mellito tipo 2: nuovi farmaci in terapia

ADDENDUM

Aggiornamento: luglio 2016

Addendum al testo a cura di:

**Enrica Menditto¹, Valentina Orlando¹,
Denise Fiorentino¹, Francesca Guerriero¹,
Gabriele Riccardi², Angela A. Rivelles²**

¹*Centro Interdipartimentale di Ricerca in
Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione
(CIRFF) c/o Dipartimento di Farmacia -
Università Federico II, Napoli*

*Dipartimento di Medicina Clinica e
Chirurgia, Università Federico II, Napoli*

NUOVE INSULINE

DEGLUDEC

L'insulina **degludec**, prodotta con la tecnologia del DNA ricombinante dal *Sac-charomyces cerevisiae*, è impiegata nel trattamento del diabete mellito in adulti, adolescenti e bambini dall'età di 1 anno.

Nel **diabete mellito di tipo 1**, la degludec deve essere associata in terapia a un'insulina ad azione breve/rapida mentre nei pazienti affetti da **diabete mellito di tipo 2** può essere somministrata da sola, o in qualsiasi combinazione con antidiabetici orali, agonisti del recettore del GLP-1 e insulina in bolo.

Meccanismo d'azione

Degludec è un'insulina sostitutiva molto simile all'insulina umana: si lega specificamente al recettore dell'insulina umana, inducendo gli stessi effetti farmacologici di quest'ultima. L'effetto ipoglicemizzante dell'insulina è dovuto alla captazione facilitata del glucosio conseguente al legame dell'insulina con i recettori presenti sulle cellule muscolari e adipose e la simultanea inibizione del rilascio del glucosio dal fegato. Pertanto Degludec agisce come l'insulina prodotta naturalmente e contribuisce alla penetrazione del glucosio nelle cellule del sangue. Controllando il livello di glucosio nel sangue, riduce i sintomi e le complicanze del diabete.

Farmacocinetica

L'insulina degludec somministrata **esclusivamente per via sottocutanea (s.c.)** forma multi-esameri solubili e stabili che creano un deposito di insulina nel tessuto sottocutaneo. I monomeri di insulina degludec si separano

gradualmente dai multi-esameri determinando così un **rilascio lento** e continuo di insulina degludec nella circolazione.

Le concentrazioni sieriche allo **steady state** si raggiungono dopo 2-3 giorni di somministrazione giornaliera e la durata di azione di degludec supera le 42 ore. L'emivita di degludec è di circa 25 ore indipendentemente dalla dose. Degludec ha un legame > 99% con le proteine plasmatiche. La **biotrasformazione** dell'insulina degludec è simile a quella dell'insulina umana e tutti i metaboliti sono inattivi. (vedi tabella 2 pag. 33 del 5° modulo)

Posologia raccomandata del degludec: una volta al giorno, in qualsiasi momento della giornata e preferibilmente alla stessa ora di ogni giorno, somministrata **per via sottocutanea (s.c.)** nella coscia, nella parete superiore del braccio o nella parete addominale. La dose corretta viene determinata individualmente per ogni paziente.

Eventi avversi più comuni:

- **reazioni di ipersensibilità:** gonfiore della lingua e delle labbra, orticaria e prurito.
- **gastro-intestinali:** diarrea, nausea.
- **ipoglicemia:** che può sopraggiungere se la dose di insulina è troppo alta in relazione alla richiesta insulinica. I sintomi dell'ipoglicemia si manifestano di solito all'improvviso e possono comprendere sudorazione fredda, pelle fredda e pallida.
- **sistema nervoso:** affaticamento, nervosismo o tremore, ansia, stanchezza o debolezza inusuali, confusione, difficoltà di concentrazione, sonnolenza, fame eccessiva, disturbi visivi, cefalea, e palpitazioni.

• **lipodistrofia:** (sia di lipoipertrofia sia di lipoatrofia) si verifica nel sito di iniezione. Una continua rotazione del sito di iniezione all'interno della particolare area di iniezione può aiutare a ridurre il rischio di sviluppo di queste reazioni.

• **reazioni nel sito di iniezione:** si sono verificate reazioni nel sito di iniezione (compresi ematoma, dolore, emorragia, eritema, noduli, gonfiore, alterazione del colore della pelle, prurito, calore e formazione di masse nel sito di iniezione). Queste reazioni di solito sono lievi e transitorie e normalmente scompaiono proseguendo il trattamento.

Degludec è disponibile in commercio dal 10.10.2014 come soluzione iniettabile in cartuccia, ai dosaggi di **100 unità/mL** e **200 unità/mL**. Inoltre, in commercio esiste anche l'associazione preconstituita di insulina degludec + insulina aspart (70/30): azione lenta + azione rapida.

Inoltre, la prescrizione della degludec per il trattamento del diabete tipo 2, ai fini della rimborsabilità a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), è soggetto a Piano Terapeutico (PT), redatto da strutture diabetologiche ospedaliere o territoriali convenzionate. (Determina AIFA n.1287/2014 - G.U. n.276 del 15.11.2014)



Terapia farmacologica del diabete mellito tipo 2.

Quadro riassuntivo delle classi di farmaci antidiabetici

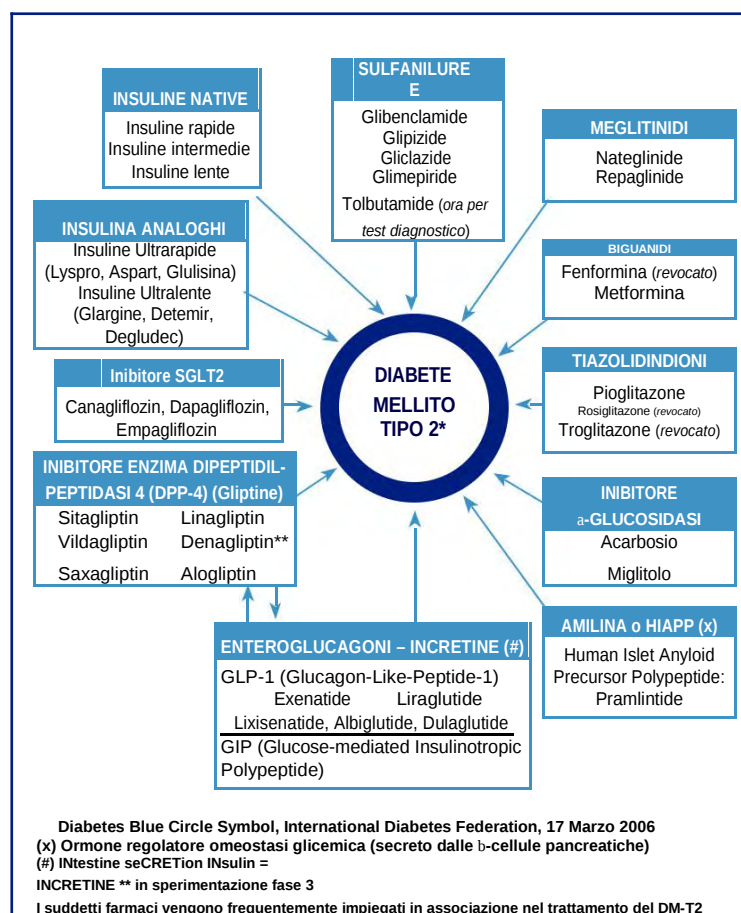


Figura 1 Aggiornamento luglio 2016

INCRETINE

LIXISENATIDE

Lixisenatide è un **agonista potente e selettivo del recettore del GLP-1**, la cui struttura è ottenuta dall'exendin-4 (exenatide), modificata all'estremità C-terminale con sei residui di lisina, in grado di resistere alla degradazione fisiologica del **dipeptidil-peptidasi 4 (DPP-4)**.

Il legame della lixisenatide al **recettore del GLP-1** determina un rapido **in-cremento dei livelli di cAMP** con conseguente attivazione della protein chinasi A (PKA) che a sua volta comporta un aumento delle concentrazioni di calcio (Ca^{2+}) intracellulare e, infine, il rilascio di insulina dai granuli secretori del pancreas.

Studi clinici hanno dimostrato che la lixisenatide, rispetto all'exenatide, riduce maggiormente i livelli di HbA1c sierici (0,79% vs 0,96%).

Lixisenatide è indicato per il trattamento del **diabete di tipo 2 in regime di monoterapia o in associazione** ad altri antidiabetici orali e/o insulina basale (*long acting*), quando questi ultimi da soli non forniscono un adeguato controllo glicemico.

A seguito di **somministrazione sottocutanea (s.c.)** l'assorbimento di lixisenatide è rapido e si lega per il 55% alle proteine plasmatiche. Lixisenatide non viene metabolizzata dal citocromo P450 ma escreto per via renale attraverso filtrazione glomerulare. Ha un'emivita di 2-4 ore perciò definito anche **short acting agonist**.

Inoltre, grazie agli effetti osservati sulla motilità gastrica, che perdurano nelle 24 ore, è somministrata **una sola volta/die (once daily)**.

disponibile in commercio dal **20.01.2016** come **soluzione iniettabile da 10 o 20 µg**, da somministrare un'ora prima del pasto nella parete addominale, nella parte superiore del braccio o nella coscia.

La posologia raccomandata è di 10 µg/die iniziali, da poter aumentare a 20 µg/die dopo 14 giorni dalla prima somministrazione. Se si salta una dose, la successiva iniezione deve essere eseguita un'ora prima del pasto successivo. Le **reazioni avverse più frequentemente manifestate** comprendono alcuni disturbi su:

- **metabolismo e nutrizione:** ipoglicemia (in associazione con una sulfanilurea e/o un'insulina basale);
- **sistema nervoso:** cefalea;
- **sistema gastrointestinale:** diarrea, nausea e vomito.

Inoltre, la lixisenatide può essere somministrata in associazione con **metformina**, senza variazioni di dosaggio; mentre se associata con una sulfanilurea o con un'insulina basale lo specialista, al fine di prevenire il **rischio di ipoglicemia**, deve ridurre la dose della sulfanilurea o dell'insulina basale con cui il paziente è in trattamento.

DULAGLUTIDE

Dulaglutide è un agonista recettoriale del **GLP-1 a lunga durata d'azione**, la cui capacità di resistenza alla degradazione da parte della DPP-4 è definita dal legame covalente che la dulaglutide stabilisce con la porzione Fc₄ di un'immunoglobulina (Ig) umana G4. La dulaglutide è caratterizzata da un'omologia di circa il 90 % rispetto al GLP1 umano nativo. Ha un'emivita di circa 5 giorni.

GLP-1 (Glucagon-like peptide 1): è un'incrina ovvero un ormone proteico gastrointestinale prodotto dalle cellule L dell'intestino tenue e del colon in risposta a un pasto (vedi Box testo pag 41 del modulo 6).

DPP4 (Dipeptidil-peptidasi 4): è l'enzima responsabile della rapida degradazione del GLP-1 (1-2 minuti) a peptide inattivo.

HbA1c: è una forma di emoglobina usata principalmente per identificare la concentrazione plasmatica media del glucosio per un lungo periodo di tempo, nonché noto come indicatore di efficacia del controllo del glucosio ematico.

Fc: definito anche **frammento cristallizzabile**. Un anticorpo è costituito da due porzioni: l'**Fc** e il **Fab** o "frammento legante l'antigene".

A seguito della **somministrazione sottocutanea (s.c.)**, dulaglutide raggiunge il picco di concentrazione plasmatica in 48 ore. La biodisponibilità assoluta me-dia di una singola dose di 1,5 mg e 0,75 mg è rispettivamente del 47 % e 65%. Dulaglutide è eliminata per via metabolica.

Le indicazioni terapeutiche della dulaglutide sono analoghe a quelle per l'albiglutide.

disponibile in commercio dall' 8.01.2016 in **pennine preriempite** contenenti 0,75 mg o 1.5 mg di soluzione iniettabile per s.c. nell'addome o nella coscia.

Posologia raccomandata è di 0,75 mg una volta alla settimana in regime di monoterapia. Viene aumentata a 1,5 mg/settimana in regime di associazione. Infine, se la dulaglutide viene aggiunta ad un trattamento di metformina e/o pioglitazone, la dose di metformina e/o pioglitazone non subisce variazioni. Invece, quando il suddetto principio attivo va in aggiunta (*add on*) ad una sulfanilurea o ad un'insulina, lo specialista ha il compito di valutare una eventuale riduzione del dosaggio di sulfanilurea o di insulina al fine di ridurre nel paziente il rischio di ipoglicemia.

Le **reazioni avverse** più comuni sono: ipoglicemia (in associazione con una sulfanilurea e/o un'insulina basale); nausea, vomito e diarrea.

ALBIGLUTIDE

Albiglutide è un analogo di sintesi del **GLP-1 umano**, estratto da cellule di *Saccharomyces cerevisiae* mediante tecnologia del DNA ricombinante. Il suddetto principio attivo è costituito da due copie della sequenza di 30 amminoacidi del GLP-1 umano annesse all'albumina. Il meccanismo d'azione è analogo alla lixisenatide.

L'impiego in terapia dell'albiglutide è raccomandato nel trattamento di pazienti affetti da **diabete mellito di tipo 2**, per i quali **l'uso di metformina è controindicato, intollerante** oppure quando il trattamento farmacologico con altri antidiabetici, tra cui l'insulina basale, non forniscono un adeguato controllo glicemico. Inoltre, i dati presenti in letteratura dimostrano che l'uso dell'albiglutide (come terapia aggiuntiva), in termini di riduzione dei livelli di HbA1c, risulta:

- **più efficace** di sitagliptin e glimepiride;
- **di pari efficacia** vs insulina glargine e lyspro;
- **di minore efficacia** rispetto al pioglitazone e alla liraglutide.

Dopo **somministrazione sottocutanea** nella parete addominale, nella parte superiore del braccio o nella coscia le concentrazioni massime sono raggiunte da 3 a 5 giorni. Albiglutide viene metabolizzata da enzimi proteolitici ubiquitari. Ha un'emivita di circa 5 giorni e per questo è anche definita *long acting agonist*.

Albiglutide è disponibile in commercio dal 28.01.2016 come **soluzione iniettabile in penna preriempita**, in cui ogni dose può contenere 30 o 50 mg. In funzione della sua lunga emivita, la dose raccomandata è di 30 mg/settimana da aumentare fino a 50 mg sulla base della risposta glicemica del paziente. La somministrazione settimanale della Albiglutide deve essere effettuata lo stesso giorno della settimana indipendentemente dall'assunzione di cibo. Inoltre, il giorno della somministrazione settimanale può essere cambiato, se necessario, tenendo presente che l'ultima dose deve essere stata assunta **almeno 4 giorni prima**.

Se la dose viene dimenticata, quella successiva va somministrata **entro 3 giorni**. Gli **effetti indesiderati** più comuni sono: diarrea, nausea e reazioni nel sito di iniezione, tra cui eruzione cutanea, eritema o prurito. La Commissione Europea ha rilasciato nel 2014 un'autorizzazione all'immissione in commercio per l'**albiglutide**, valida in tutta l'Unione europea. Inoltre, ai fini della rimborsabilità a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), **lixisenatide, dulaglutide e albiglutide** sono soggetti a Piano

Terapeutico (PT) (*Determina AIFA n.29/2016 - G.U n.45 del 24.02.2016 de-scritto a pag 54-56*), in cui sono riportate le:

- limitazioni di rimborsabilità
- limitazioni alle indicazioni terapeutiche.

**INIBITORI DEL DIPEPTIDIL-PEPTIDASI 4 (DPP-4)
ALOGLIPTIN**

Alogliptin è un inibitore potente e altamente selettivo della DPP-4, principale enzima coinvolto nella degradazione rapida degli ormoni incretinici: GLP-1e GIP. Alogliptin migliora il controllo glicemico tramite un meccanismo glucosio-dipendente, per mezzo del quale il rilascio di insulina viene potenziato e i livelli di glucagone soppressi quando i livelli di glucosio sono elevati. È caratterizzata da un'emivita di eliminazione di circa **21 ore**.

A seguito di **somministrazione orale** viene rapidamente assorbito, si lega per il 20-30% alle proteine plasmatiche e presenta una biodisponibilità di circa il 100%. Alogliptin non subisce un marcato metabolismo epatico e il 60-70% viene escreto in forma immodificata per via renale.

Alogliptin è impiegato in pazienti di età ≥ a 18 anni affetti da diabete mellito di tipo 2 per migliorare il controllo glicemico **in combinazione con altri medicinali ipoglicemizzanti inclusa l'insulina**, quando questi, unitamente a dieta ed esercizio fisico, non forniscono un adeguato controllo glicemico. Pertanto l'allogliptin viene impiegato secondo i seguenti schemi di associazione:

in duplice terapia:	in triplice terapia:
a) alogliptin + metformina;	a) alogliptin + metformina +
b) alogliptin + tiazolidinedione;	tiazolidinedione;
c) alogliptin +sulfonilurea o insulina.	b) alogliptin + metformina+ insulina.

Alogliptin è disponibile in commercio, nelle seguenti formulazioni in compresse:

- **singola formulazione di Alogliptin:** dosi da 6,25 mg, 12,5 mg e 25 mg. (**A.I.C. 11.09.2014**)

Posologia raccomandata è di **25 mg/die**.

- **Alogliptin in associazione fissa:**
Alogliptin + Pioglitazone: (12,5 mg + 30 mg; 25 mg + 30 mg) (**AIC 2.10.2014**).

La **posologia** raccomandata di tale associazione fissa è **25 mg/30 mg/die**.

Le **indicazioni** terapeutiche approvate per **Alogliptin + Pioglitazone** sono:

- in **aggiunta** alla dieta e all'esercizio fisico per migliorare il controllo glicemico nei pazienti adulti (in particolare i pazienti in sovrappeso) non adeguatamente controllati con il solo pioglitazone e per i quali metformina è inappropriata per controindicazioni o intolleranza.
- **l'associazione Alogliptin + Pioglitazone + Metformina**, cioè una terapia triplice, viene impiegata, in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico, per migliorare il controllo glicemico in pazienti adulti (in particolare nei soggetti in sovrappeso) non adeguatamente controllati dalla dose massima tollerata di metformina e pioglitazone.

Alogliptin + Metformina: (12,5 mg+ 850 mg; 12, 5 mg + 1000 mg) (**AIC 11.09.2014 e 29.01.2015**).

La **posologia** raccomandata è di **25 mg + 1.700 mg o 2.000 mg/ die**.

Le **indicazioni** terapeutiche approvate per **Alogliptin + Metformina** sono:

- in **aggiunta** alla dieta e all'esercizio fisico per migliorare il controllo

glicemico in pazienti adulti non adeguatamente controllati con met-formina o con la combinazione di alogliptin e metformina.

- in **combinazione con pioglitazone** (cioè **terapia triplice**) come aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico in pazienti adulti non adeguatamente controllati sebbene trattati con metformina e pioglitazone.
- in **combinazione con insulina** (cioè **terapia triplice**) come aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico per migliorare il controllo glicemico in pazienti in cui l'insulina a un dosaggio stabile e la metformina da sola non forniscono un controllo glicemico adeguato.

La **terapia triplice con alogliptin, metformina e un tiazolidindione** può determinare un incremento del rischio di **ipoglicemia**, pertanto il dosaggio di tiazolidindione o metformina può essere ridotto.

La prescrizione di Alogliptin per il trattamento del diabete mellito tipo 2, a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), va effettuata su Piano Terapeutico (PT) (G.U. n.201 del 30.8.2014 e successivamente integrata con la Determina AIFA n.29/2016 - G.U. n.45 del 24.02.2016). Nel PT sono riportate:

- le limitazioni generali di rimborsabilità da parte del SSN;
- i criteri di eleggibilità e dati clinici del paziente;
- la rivalutazione semestrale del caso clinico.

Per l'Alogliptin la principale **reazione avversa** è il **prurito**, gli ulteriori disturbi sono: nasofaringite, cefalea, dolore addominale, reflusso gastroesofageo e rash cutaneo.

INIBITORI DEL CO- TRASPORTATORE SODIO-GLUCOSIO 2 (SGLT - 2)

EMPAGLIFLOZIN

Empagliflozin è un inibitore reversibile, competitivo e selettivo del co-trasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT - 2), proteina responsabile del riassorbimento di glucosio dal filtrato glomerulare. Bloccando l'azione dell'**SGLT2**, **empagliflozin** determina una maggiore eliminazione di glucosio per via renale e quindi una riduzione delle concentrazioni ematiche di glucosio. Nei pazienti con diabete di tipo 2, l'escrezione urinaria del glucosio aumenta immediatamente dopo la prima dose di empagliflozin e persiste per 24 ore. Inoltre, empagliflozin migliora i livelli plasmatici di glucosio a digiuno e post-prandiali.

A seguito di **somministrazione orale**, empagliflozin è assorbito rapidamente con concentrazioni plasmatiche di picco raggiunte in 1 ora. Presenta un'emivita di **12 ore circa**.

Empagliflozin è indicato nei pazienti affetti da **diabete mellito tipo 2**, nei quali i livelli ematici di glucosio non sono controllati in modo soddisfacente con la dieta, con l'esercizio fisico o che non possono assumere la metformina. Inoltre, empagliflozin può essere impiegato in terapie di associazioni con altri farmaci antidiabetici, compresa l'insulina.

disponibile in commercio dall'8.04.2015 in forma di **compresse da 10 e 25 mg**. La dose iniziale raccomandata è **10 mg/die**, che può essere aumentata, se necessario, a 25 mg/die.

Gli effetti indesiderati più comuni sono l'**ipoglicemia**, quando il suddetto principio attivo è assunto con una sulfanilurea o insulina e la candidosi vulvo-vaginale. La prescrizione dell'empagliflozin per il trattamento del diabete tipo 2, ai fini della rimborsabilità a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), è sog-getto a Piano Terapeutico (PT). (Determina AIFA n.541/2016 - G.U. n.108 del 10.05.2016)

CANAGLIFLOZIN

Canagliflozin è un inibitore del SGLT2 somministrato **per os**. Il suddetto principio attivo è rapidamente assorbito e lo *steady-state* viene raggiunto dopo 4-5 giorni. La biodisponibilità assoluta è pari al **65%** e si lega per il **99%** con le proteine plasmatiche. La biotrasformazione del canagliflozin avviene tramite una **O-glucuronidazione** che produce due metaboliti inattivi O-glucuronidati. Viene escreto **per via renale**: il 30,5% come metabolita O-glucuronide e meno dell'1% in forma immodificata.

In studi clinici controllati il canagliflozin ha fornito risultati positivi, clinicamente e statisticamente significativi, di controllo glicemico. I suddetti studi sono stati condotti secondo i seguenti protocolli:

- canagliflozin *versus* placebo;
- canagliflozin *versus* glimepiride + metformina;
- canagliflozin *versus* sitagliptin + metformina + sulfonilurea.

Il Canagliflozin è raccomandato nel trattamento del **diabete mellito di tipo 2 in pazienti >18 anni** in:

- **monoterapia**: quando la sola dieta e l'esercizio fisico non forniscono un adeguato controllo glicemico nei pazienti per i quali la terapia con metformina sia considerata inappropriata a causa di intolleranza o controindicazioni.
- **terapia aggiuntiva**: in associazione con altri ipoglicemizzanti, compresa l'insulina, quando questi, insieme alla dieta e all'esercizio fisico, non forniscono un adeguato controllo glicemico.

Il Canagliflozin è disponibile in commercio nella forma farmaceutica di **compressa** ai dosaggi di **100 mg** e **300 mg**. La dose iniziale raccomandata di canagliflozin è **100 mg/die**.

Gli **eventi avversi** più comuni sono: ipoglicemia (in associazione a insulina o sulfonilurea) e candidosi vulvo-vaginale.

Inoltre, il canagliflozin è disponibile anche in **associazione fissa con metformina** per pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 e con più di 18 anni se:

- non adeguatamente controllati con metformina o canagliflozin in monoterapia;
- non adeguatamente controllati con metformina e con altri medicinali ipoglicemizzanti, inclusa l'insulina.

Il Canagliflozin è disponibile in commercio, dal 01.09.2015, nei seguenti **dosaggi**:

- canagliflozin + metformina: **150 mg + 850 mg; 150 mg + 1000 mg; 50 mg + 850 mg; 50 mg + 1000 mg**.

La dose raccomandata di canagliflozin + metformina è di una compressa due volte al giorno. Il dosaggio della compressa dipende dalla terapia seguita dal paziente prima di iniziare il trattamento. La dose iniziale di canagliflozin + metformina deve fornire canagliflozin alla dose di 50 mg e la dose di metformina già assunta (o più vicina a quella terapeuticamente appropriata).

La prescrizione del canagliflozin per il trattamento del diabete tipo 2, ai fini della rimborsabilità a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), è sog-getto a Piano Terapeutico (PT). (Determina AIFA n.541/2016 - G.U. n.108 del 10.05.2016)

DAPAGLIFLOZIN E METFORMINA

Dal 28 aprile 2015 è disponibile, per il trattamento del diabete mellito di tipo 2, un'associazione fissa tra il dapagliflozin e la metformina, i cui meccanismi d'azione sono stati precedentemente chiariti (vedi pag. 38 e 45).

Diversi studi clinici controllati dimostrano che la co-somministrazione di dapagliflozin + metformina *versus* placebo + metformina **riduce significativamente i livelli di HbA1c e di glicemia a digiuno**.

A seguito di **somministrazione orale** la farmacocinetica dell'associazione è:

• Dapagliflozin: assorbito rapidamente e ha una biodisponibilità orale del **78%**. Si lega alle proteine plasmatiche per circa il **91%**. Inoltre, il dapagliflozin è metabolizzato a dapagliflozin **3-O-glucuronide** ed eliminato principalmente **per via renale**, il **21% per via intestinale** e meno del 2% in forma immodificata. L'emivita di dapagliflozin è di **12,9 ore**;

• Metformina: presenta una biodisponibilità del **50-60%** e un legame alle proteine plasmatiche trascurabile. Viene escreta immodificata nelle urine. L'emivita di eliminazione è di circa **6,5 ore**.

La suddetta combinazione fissa è indicata nel trattamento di pazienti con età di 18, affetti da diabete mellito di tipo 2, in particolare nei seguenti casi:

• nei pazienti non adeguatamente controllati con la dose massima tollerata di metformina in monoterapia;

• in associazione con altri medicinali ipoglicemizzanti inclusa l'insulina, nei pazienti non adeguatamente controllati con metformina e questi medicinali; nei pazienti già trattati con l'associazione dapagliflozin e metformina, assunti • in compresse separate.

L'associazione fissa dapagliflozin + metformina è disponibile nella forma farmaceutica di **compresse** ai dosaggi di **5 mg + 850 mg** o **5 mg + 1000 mg**; di cui la posologia raccomandata è di una compressa *b.i.d.*

Le **reazioni avverse** più frequentemente segnalate sono: l'**ipoglicemia** (quando usato con una sulfanilurea o insulina), **disturbi gastrointestinali** e **candidosi vulvo-vaginale**.

La prescrizione dell'associazione **dapagliflozin e metformina** per il trattamento del diabete tipo 2, ai fini della rimborsabilità a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), è soggetto a Piano Terapeutico (PT). (Determina AIFA n.541/2016 - G.U. n.108 del 10.05.2016)

Estratti da G.U. Serie generale: n. 266 15-11-2014, n. 108 10-5-2016, n. 45 24-2-2016

Piano terapeutico tresiba (insulina degludec)

(Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana Serie generale - n. 266 15-11-2014)

Da redigere in triplice copia cartacea ai fini della rimborsabilità a cura delle strutture diabetologiche ospedaliere o territoriali del SSN o convenzionate con il SSN (specialisti in Endocrinologia, Medicina Interna, Geriatria) ed inviare al Servizio Farmaceutico della ASL ed al medico curante che ha in carico l'assistito.

Azienda Sanitaria _____

Unità Operativa del medico prescrittore _____

Cognome e Nome del medico prescrittore _____

Recapito telefonico _____ Indirizzo e-mail _____

Cognome e Nome dell'assistito _____ Data nascita _____

Sesso M ☐ F ☐

Codice Fiscale _____

Regione _____ Città _____

AUSL di residenza _____

Cognome e Nome del medico curante _____

Indicazioni terapeutiche a carico dei SSN

Pazienti adulti con Diabete tipo 1, in associazione a insulina ad azione rapida

Pazienti adulti con Diabete tipo 2,

•• in associazione ad altri ipoglicemizzanti per i quali sia rimborsata l'associazione ad insulina •• in associazione a insulina ad azione rapida

Farmaco, dose e durata del trattamento

Nome commerciale e dosaggio _____

Revisione prevista del piano terapeutico non oltre 12 mesi.

INIZIO TRATTAMENTO ☐

PROSECUZIONE DELLA CURA ☐

Data valutazione: _____ Timbro e firma del medico prescrittore _____

Piano Terapeutico**per la prescrizione degli inibitori di SGLT-2 nel trattamento del diabete tipo 2**

(da compilarsi ai fini della rimborsabilità a cura delle strutture diabetologiche ospedaliere o territoriali del SSN o convenzionate con il SSN, da rinnovarsi semestralmente e consegnare al paziente in formato cartaceo)
(Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana Serie generale - n. 108, 10-5-2016)

Informazioni generali/anagrafiche

Azienda Sanitaria _____

Unità Operativa del medico prescrittore _____

Nome e Cognome del medico prescrittore _____ Tel. _____

Paziente (nome e cognome) _____

Data nascita _____ Sesso M ☐ F ☐ Codice Fiscale _____

Regione _____ Indirizzo _____

Tel. _____ AUSL di _____

residenza _____ Medico curante _____

Dati clinici

Peso (kg) _____ Altezza (cm) _____ BMI _____ circonferenza vita (cm) _____

Durata di malattia (solo alla 1° prescrizione): anni _____ Ultimo Valore HbA1c _____

Ipoglicemie severe o condizionanti le attività quotidiane negli ultimi tre mesi? Sì ☐ No ☐

Ipoglicemie dall'ultima valutazione? (solo al follow-up) Sì (lievi ☐, condizionanti le attività quotidiane ☐, severe ☐) No ☐

☐ Reazioni avverse? Sì ☐ (compilare la scheda di segnalazione ADR Ministeriale come da Normativa vigente) No ☐

Prima prescrizione ☐ **Prosecuzione terapia:**
con modifiche ☐
senza modifiche ☐

Principio attivo	Posologia/regime terapeutico	
Dapagliflozin	10 mg/die ☐	•• Monoterapia ☐ •• In associazione a metformina ☐ •• In associazione a insulina (con o senza metformina) ☐
Dapagliflozin/Metformina	5/850 mg/die x 2 ☐ 5/1000 mg/die x 2 ☐	•• In associazione a insulina: sì ☐ no ☐
Canagliflozin	100 mg/die ☐ 300 mg/die ☐	•• Monoterapia ☐ •• In associazione a metformina ☐ •• In associazione a insulina (con o senza metformina) ☐
Canagliflozin/ Metformina	50/850 mg/die x 2 ☐ 50/1000 mg/die x 2 ☐ 150/850 mg/die x 2 ☐ 150/1000 mg/die x 2 ☐	•• In associazione a insulina: sì ☐ no ☐
Empagliflozin	10 mg/die ☐ 25 mg/die ☐	•• Monoterapia ☐ •• In associazione a metformina ☐ •• In associazione a insulina (con o senza metformina) ☐
Empagliflozin/Metformina	5/850 mg/die x 2 ☐ 5/1000 mg/die x 2 ☐ 12.5/850 mg/die x 2 ☐ 12.5/1000 mg/die x 2 ☐	•• In associazione a insulina: sì ☐ no ☐

Data valutazione: _____ Timbro e firma del medico proscrittore _____

Piano terapeutico per l'utilizzo appropriato dei farmaci "incretino-mimetici" nel diabete tipo 2

(Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie generale - n. 45, 24-2-2016)

PREMESSA

Il razionale del nuovo piano terapeutico relativo ai farmaci attivi sul sistema delle incretine (analoghi/agonisti del recettore del GLP-1 e inibitori dell'enzima DPP-4) è basato sulla revisione della letteratura e sull'analisi dei dati dal registro di monitoraggio AIFA, al fine di garantire le necessarie appropriatezza pre-scrittiva e sostenibilità. Pur riconoscendo l'importanza di un approccio "individualizzato" al paziente con diabete tipo 2, enfatizzata dalle principali Società Scientifiche internazionali, si rileva tuttavia la mancanza di confronti head-to-head con altri ipoglicemizzanti diversi dall'insulina che documentino maggiore efficacia. L'analisi del registro di monitoraggio ha inoltre evidenziato numerose prescrizioni in tipologie di pazienti poco studiate negli studi registrativi (>75 anni, BMI>35, HbA1c >11%) e soprattutto la ridotta probabilità di raggiungere il target terapeutico (HbA1c, <7%) per tutte le molecole al crescere dell'HbA1c, alla prima prescrizione (25% in caso di HbA1c >8.5%).

In ragione di ciò il presente piano terapeutico aggiornato, in formato cartaceo, comprende delle limitazioni generali alla rimborsabilità, applicabili a tutte le molecole senza distinzione di sorta, e delle limitazioni alle indicazioni terapeutiche autorizzate, specifiche per ogni molecola, in base alla consistenza dei dati in letteratura e alla disponibilità o meno di alternative terapeutiche.

PRECISAZIONI

•• Limitazioni generali alla rimborsabilità

La prescrizione dei farmaci attivi sul sistema delle incretine è soggetta a diagnosi e piano terapeutico rinnovabile ogni sei mesi da parte di centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuate dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano.

La rimborsabilità a carico del S.S.N., in regime di dispensazione RRL-PT/PHT, è limitata ai pazienti adulti con diabete tipo 2 qualora siano soddisfatte le seguenti condizioni alla prima prescrizione:

Fallimento terapeutico, definito da livelli di HbA1c $\geq 7.5\%$ (58 mmol/mol), alla dose massima tollerata della terapia ipoglicemizzante corrente e **dopo adeguata e documentata modifica dello stile di vita (dieta e attività fisica);**

HbA1c $\leq 8.5\%$ (69 mmol/mol), cioè un livello dal quale sia ragionevole raggiungere il *target* desiderato con l'aggiunta del nuovo farmaco, considerata la riduzione media di HbA1c, con i farmaci attivi sul sistema delle incretine di circa $\leq 1\%$

Rischio di ipoglicemie severe o comunque condizionanti le attività quotidiane che sconsigli l'utilizzo di altre classi di ipoglicemizzanti. Conseguentemente la rimborsabilità dell'associazione con sulfoniluree è limitata esclusivamente ai casi di controindicazione o intolleranza alla metformina.

Poiché in determinati pazienti può essere consigliabile un *target* glicemico meno stringente, il livello di HbA1c, di cui al punto (2) può estendersi al 9% (75 mmol/mol) nel caso in cui sussistano uno o più elementi di fragilità quali l'età >75 anni, l'insufficienza renale cronica di grado severo (GFR <30 ml/min) e/o complicanze e/o patologie concomitanti che riducano l'attesa di vita. La raccomandazione relativa all'insufficienza renale dovrà ovviamente riguardare solo i farmaci che prevedono questa possibilità in scheda tecnica.

In caso di prosecuzione della terapia, ovvero rinnovo semestrale del piano terapeutico, si deve considerare solamente la condizione riportata al punto (2).

•• Limitazioni alle indicazioni terapeutiche

Alcune indicazioni terapeutiche dei farmaci attivi sul sistema delle incretine, pur autorizzate, non sono rimborsate per la mancanza di evidenze ben definite di "costo-efficacia" a lungo termine. Pertanto la prescrizione in monoterapia di *sitagliptin*, *vildagliptin*, *saxagliptin*, *linagliptin* è rimborsata limitatamente ai pazienti con insufficienza renale cronica moderata-severa (il principio attivo *alogliptin* non è indicato in monoterapia); la rimborsabilità in associazione a insulina è limitata ai casi indicati nel piano terapeutico e alla sola insulina basale.

La rimborsabilità a carico del S.S.N. nel rispetto delle avvertenze della scheda tecnica dei singoli farmaci è pertanto limitata alle sole indicazioni riportate nel piano terapeutico.

Piano Terapeutico**per la prescrizione di incretine/inibitori DPP-4 nel trattamento del diabete tipo 2**

(da compilarsi ai fini della rimborsabilità a cura delle strutture diabetologiche ospedaliere o territoriali del SSN o convenzionate con il SSN, da rinnovarsi semestralmente e consegnare al paziente in formato cartaceo)

Azienda Sanitaria: _____ Unità Operativa: _____

Nome e cognome del medico prescrittore: _____ tel: _____

Paziente (nome, cognome): _____ Data di nascita: ____ / ____ / ____

Sesso: M ☐ • F ☐ • Codice Fiscale: _____ Regione: _____

Indirizzo: _____ tel: _____

ASL di Residenza: _____ Medico curante: _____

Peso (kg): _____ Altezza (cm): _____ BMI: _____ Circonferenza vita (cm): _____ Durata (anni) di malattia (solo alla 1ª prescrizione): _____

Ultimo valore HbA1c : _____ Ipoglicemie severe o condizionanti le attività quotidiane negli ultimi tre mesi: Sì ☐ No ☐

Ipoglicemie dall'ultima valutazione (solo al follow up): Sì (lievi, severe, critiche) ☐ No ☐

Reazioni avverse: Sì ☐ (compilare la scheda di segnalazione ADR Ministeriale come da Normativa vigente) No ☐

		Pima prescrizione ☐	Prosecuzione terapia: con modifiche ☐ senza modifiche ☐
	Posologia	In duplice terapia	In triplice terapia
Sitagliptin[®]	100 mg/die ☐ 50 mg/die ☐ 25 mg/die ☐	In associazione con: - metformina ☐ - pioglitazone ^a ☐ - sulfonilurea ^a ☐ - insulina basale ☐	In associazione con: - metformina e pioglitazone ☐ - metformina e sulfonilurea ☐ - metformina e insulina basale ☐
Sitagliptin/metformina	50/850 mg/die x2 ☐ 50/1.000 mg/die x2 ☐		In associazione con: - pioglitazone ☐ - sulfonilurea ☐ - insulina basale ☐
Vildagliptin[®]	50 mg/die ☐ 50 mg/die x 2 ☐	In associazione con: - metformina ☐ - pioglitazone ^a ☐ - sulfonilurea ^a ☐ - insulina basale ☐	In associazione con: - metformina e sulfonilurea ☐ - metformina e insulina basale ☐
Vildagliptin/metformina	50/850 mg/die x 2 ☐ 50/1.000 mg/die x 2 ☐		In associazione con: - sulfonilurea ☐ - insulina basale ☐
Saxagliptin[®]	5 mg/die ☐ 2,5 mg/die ☐	In associazione con: - metformina ☐ - pioglitazone ^a ☐ - sulfonilurea ^a ☐ - insulina basale ☐	In associazione con: - metformina e sulfonilurea ☐ - metformina e insulina basale ☐
Saxagliptin/metformina	2,5/850 mg/die x 2 ☐ 2,5/1.000 mg/die x 2 ☐		In associazione con: - insulina basale ☐
Linagliptin[®]	5 mg/die ☐	In associazione con: - metformina ☐ - insulina basale ☐	In associazione con: - metformina e sulfonilurea ☐ - metformina e insulina basale ☐
Linagliptin/metformina	2,5/850 mg/die x 2 ☐ 2,5/1.000 mg/die x 2 ☐		In associazione con: - sulfonilurea ☐ - insulina basale ☐

Alogliptin	25 mg/die ☐ 12,5 mg/die ☐ 6,25 mg/die ☐	In associazione con: - metformina ☐ - pioglitazone _a ☐ - sulfonilurea _a ☐ - insulina basale ☐	In associazione con: - metformina e pioglitazone ☐ - metformina e insulina basale ☐
Alogliptin/metformina	12.5/850 mg/die x 2 ☐ 12.5/1000 mg/die x 2 ☐		In associazione con: - pioglitazone ☐ - insulina basale ☐
Alogliptin/pioglitazone	25/30 mg/die ☐ 25/45 mg/die ☐ 12,5/30 mg/die ☐ 12,5/45 mg/die ☐		In associazione con: - metformina ☐
Exenatide	5 µg x 2 per 1 mese, poi 10 µg x 2/die (1° prescrizione) ☐ 10 µg x 2/die (prosecuzione) ☐	In associazione con: - metformina ☐ - sulfonilurea _a ☐ - pioglitazone _a ☐	In associazione con: - metformina e sulfonilurea ☐ - metformina e pioglitazone ☐
Lixisenatide	10 µg/die per 14 giorni, poi 20 µg/die (1° prescrizione) ☐ 20 µg/die (prosecuzione) ☐	In associazione con: - metformina ☐ - sulfonilurea _a ☐ - pioglitazone _a ☐ - insulina basale ☐	In associazione con: - metformina e sulfonilurea ☐ - metformina e pioglitazone ☐ - metformina e insulina basale ☐
Liraglutide	Penne prer. 6 mg/ml (posologia variabile da 0,6 a 1,8 mg/die a seconda della risposta clinica) ☐	In associazione con: - metformina ☐ - sulfonilurea _a ☐ - insulina basale ☐	In associazione con: - metformina e pioglitazone ☐ - metformina e sulfonilurea ☐ - metformina e insulina basale ☐
Exenatide "a rilascio prolungato"	2 mg/settimana ☐	In associazione con: - metformina ☐ - sulfonilurea _a ☐ - pioglitazone _a ☐	In associazione con: - metformina e sulfonilurea ☐ - metformina e pioglitazone ☐
Albiglutide	30 mg/settimana ☐ 50 mg/ settimana ☐	In associazione con: - metformina ☐ - sulfonilurea _a ☐ - pioglitazone _a ☐	In associazione con: - metformina e sulfonilurea ☐ - metformina e pioglitazone ☐
Dulaglutide	0,75 mg/settimana ☐ 1,5 mg/settimana ☐	In associazione con: - metformina ☐ - sulfonilurea _a ☐ - pioglitazone _a ☐	In associazione con: - metformina e sulfonilurea ☐ - metformina e pioglitazone ☐

In pazienti in cui l'aggiunta della metformina sia controindicata o non tollerata;

Rimborsabile in monoterapia soltanto in pazienti con creatinina clearance secondo Cockcroft-Gault <50 ml/min.

Data valutazione: _____ Timbro e firma del medico
proscrittore _____

Farmaci antidiabetici ad uso iniettabile in commercio in Italia (giugno 2016)

ATC IV	ATC V	Principio attivo	Specialità medicinale
INSULINE NATIVE			
Insuline e analoghi per iniezione, ad azione rapida (A10AB)	A10AB01	Insulina umana	Actrapid, Humulin R, Insuman Rapid
Insuline e analoghi per iniezione, ad azione intermedia (A10AC)	A10AC01	Insulina umana isofano	Protaphane, Humulin I
Insulina e analoghi per iniezione ad intermedia o lunga durata d'azione in associazione con quelle a rapida azione (A10AD)	A10AD01	Insulina umana +Insulina umana isofano	Actraphane 30, Humulin 30/70
INSULINE RICOMBINANTI (ANALOGHI)			
Insulina e analoghi per iniezione ad intermedia o lunga durata d'azione in associazione con quelle a rapida azione (A10AD)	A10AD04	Lyspro	Humalog, Humalog KwikPen
Insuline e analoghi per iniezione, ad azione intermedia (A10AC)	A10AC04	Lyspro protamina	Humalog Basal KwikPen
Insulina e analoghi per iniezione ad intermedia o lunga durata d'azione in associazione con quelle a rapida azione (A10AD)	A10AD05	Lyspro + lyspro protamina	Humalog Mix 25 Humalog Mix 25 KwikPen Humalog Mix 50 Humalog Mix 50 KwikPen
	A10AD05	Aspart	NovoRapid FlexPen, NovoRapid Penfil, NovoRapid Pumpcart
	A10AD05	Aspart+ protamina	Novomix 30 Flex Pen Novomix 50 Flex Pen Novomix 70 Flex Pen
Insuline e analoghi dell'insulina per iniezione, ad azione rapida (A10AB)	A10AB06	Glulisina	Aprida
Insuline e analoghi per iniezione, a lunga durata (A10AE)	A10AE04	Glargine	Abasaglar*, Lantus, Lantus Solostar, Toujeo
	A10AE05	Detemir	Levemir
	A10AE06	Degludec	Tresiba

*biosimilare immesso in commercio il 28.01.2016

Tabella 1

Farmaci antidiabetici ad uso orale ed iniettabile in commercio in Italia (giugno 2016)

ATC IV	ATC V	Principio attivo	Specialità medicinale in commercio
Biguanidi (A10BA)	A10BA02	Metformina*	Metforal, Glucophage, Metfonorm, Metforal Mille, Zuglimet, Metformina Mylan, Metbay
Sulfaniluree (A10BB)	A10BB01 A10BB07 A10BB08 A10BB09 A10BB12	Glibenclamide Glipizide Gliquidone Gliclazide* Glimepiride*	Euglucon, Gliben, Daonil, Gliboral Minidiab Glurenor Diamicron, Dramion, Diabrezide, Galtes Solosa, Amaryl
Associazioni di ipoglicemizzanti orali (A10BD)	A10BD02 A10BD05 A10BD06 A10BD07 A10BD08 A10BD09 A10BD13 A10BD15 A10BD16	Metformina e sulfonamidi* Metformina e pioglitazone Glimepiride e pioglitazone Metformina e sitagliptin Metformina e vildagliptin Alogliptin+ pioglitazone Alogliptin+ metformina Metformina e dapagliflozin Canagliflozin + metformina	Glibomet, Gliconorm, Suguan M, Glicorest, Diaglimet Competact, Glubrava Tandemact Janumet, Efficib, Velmetia Eucreas Incesync Vipdomet Xigduo Vokanamet
Inibitori dell'alfa glucosidasi (A10BF)	A10BF01	Acarbosio	Glucobay, Glicobase
Tiazolidindioni (A10BG)	A10BG03	Pioglitazone	Actos, Glustin
Inibitori di DPP IV – o Gliptine (A10BH)	A10BH01 A10BH02 A10BH03 A10BH04	Sitagliptin Vildagliptin Saxagliptin Alogliptin	Januvia, Tesavel, Xelevia Galvus Onglyza Vipidia
Altri ipoglicemizzanti (escluse le insuline) (A10BX)	A10BX02 A10BX04 A10BX07 A10BX10 A10BX14 A10BX09 A10BX11 A10BX12 A10BX13	Repaglinide Exenatide Liraglutide Lixisenatide Dulaglutide Dapagliflozin Canagliflozin Empagliflozin Albiglutide	Novonorm Byetta Victoza Lyxumia Trulicity Forxiga Invokana Jardiance Eperzan

Tabella 2

MODULO 1

Malattia di Alzheimer: il paziente, la famiglia, la società

ABSTRACT

I concetti generali sui meccanismi della memoria e le più comuni forme di demenza primitiva. In questo modulo sono poi illustrati i dati aggiornati sull'epidemiologia che dimostrano la notevole diffusione delle demenze nel mondo

"L'uomo mortale non ha che questo di immortale,
il ricordo che porta e il ricordo che lascia"

Cesare Pavese, *Dialoghi con Leucò*

Pietro Biagio Carrieri, Ilaria Cerillo

Dipartimento di Neuroscienze,

Scienze Riproduttive e Odontostomatologiche,
Università Federico II, Napoli

LA MEMORIA: CONCETTI GENERALI

La memoria è una funzione nervosa, che permette a tutti gli esseri animali di poter utilizzare al meglio le conoscenze provenienti dall'esperienza, per affrontare, con accorgimenti adeguati, nuovi o vecchi problemi che possano via via presentarsi. Nell'uomo la memoria ha assunto un valore cruciale perché ha permesso, insieme all'utilizzo delle altre funzioni cognitive, la diffusione del linguaggio o poi lo sviluppo della cultura e della conoscenza.

La memoria inizia con l'apprendimento che è la capacità di acquisire nuove informazioni dall'ambiente esterno. Tali informazioni vengono consolidate e conservate nel tempo in apposite aree cerebrali per poi essere recuperate e utilizzate (i processi mnemonici sono illustrati nel box a pag. 23). Le informazioni o le rappresentazioni interne, basate su esperienze avute in passato, sono in grado di influenzare il comportamento futuro del soggetto.

Si possono pertanto identificare tre differenti momenti nei processi mnemonici (figura 1):

- acquisizione di nuove informazioni o esperienze provenienti dall'ambiente esterno;
- consolidamento e conservazione delle informazioni;
- richiamo e utilizzo delle informazioni archiviate.

Un aspetto importante della memoria è il consolidamento delle informazioni acquisite. Si attua attraverso la formazione di nuove proteine, l'attivazione di geni e modifiche delle sinapsi e dei dendriti, in modo tale da immagazzinare il ricordo. Le tracce mnemoniche vengono poi trasferite in sedi definitive come la corteccia prefrontale.

MEMORIA IN RELAZIONE

ALL'INTERVALLO DI RITENZIONE

La memoria viene suddivisa in base alla durata dell'intervallo di ritenzione, cioè al tempo di mantenimento dell'informazione all'interno delle strutture cerebrali, prima che venga recuperata e utilizzata.

Gli stadi di elaborazione della memoria

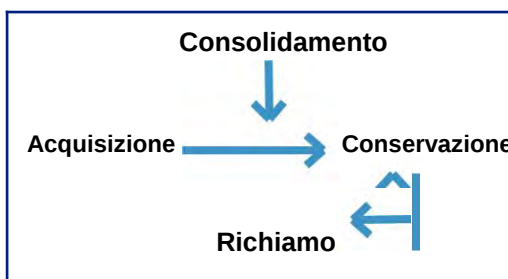


Figura 1

Vengono considerate due differenti forme di memoria:

memoria a breve termine (*short term memory*);

memoria a lungo termine (*long term memory*).

Nella memoria a breve termine l'informazione è conservata per un breve intervallo di tempo, secondi o minuti, mentre nella memoria a lungo termine l'informazione permane per lunghi intervalli di tempo, anche anni.

MEMORIA A BREVE TERMINE (SHORT TERM MEMORY)

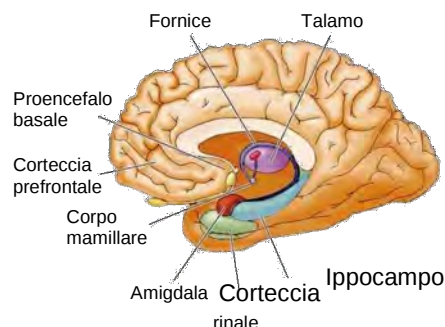
La memoria a breve termine indica la capacità di conservare e di richiamare per un brevissimo lasso di tempo (da trenta secondi a due minuti) un ricordo acquisito poco prima: può essere fonologica o visuo-spaziale, ma ha capacità limitate.

Si riconosce, nell'ambito della memoria a breve termine, la cosiddetta **memoria immediata o working memory** o memoria di lavoro. Il suo ruolo consiste nell'archiviare l'informazione e impiegarla per eseguire una determinata attività. È anche la capacità di conservare informazioni senza

PROCESSI DELLA MEMORIA

Nei processi mnemonici un ruolo chiave è rappresentato dall'ippocampo, una formazione encefalica posta nel rinencefalo al cui interno si trovano parti filogeneticamente antiche, tra cui il bulbo olfattivo, le vie olfattive, l'*uncus*, il giro dentato, l'amigdala.

Aree del cervello associate con i disturbi della memoria



Ippocampo

La prima osservazione della funzione cruciale dell'ippocampo nei processi mnemonici è del 1955: essa è scaturita dalla descrizione di un soggetto sottoposto ad asportazione bilaterale dell'ippocampo per combattere una forma di epilessia farmaco-resistente. Il paziente non ricordava gli avvenimenti successivi all'intervento chirurgico, ma soprattutto non era in grado di ricordare per più di un minuto nuove informazioni relative a fatti, luoghi e persone.

All'interno dell'ippocampo si riconoscono aree distinte tra cui il **giro dentato**, il **subiculum**, le **corteccie entorinale e peririnale** e inoltre cellule piramidali, i cui assoni convergono verso l'ipotalamo omolaterale e l'ippocampo controlaterale. La maggioranza delle fibre termina nei corpi mammillari, da cui parte il **fascio mamillo-talamico** che raggiunge il talamo omolaterale e da qui la circonvoluzione del cingolo. Le vie nervose si riportano poi all'ippocampo attraverso la corteccia entorinale.

L'ippocampo è collegato con l'ipotalamo per le reazioni emotive e con il lobo temporale per i **processi mnemonici**, nei quali è parzialmente coinvolta anche l'**amigdala**, piccola espansione a forma di mandorla, che fornisce una colorazione emotiva ad alcuni ricordi. Le suddette formazioni sono collegate tra di loro attraverso un circuito (corteccia cerebrale-ippocampo-talamo-corteccia cerebrale), il cosiddetto **circuito di Papez**, implicato nell'emozione e nella memoria. Mentre l'ippocampo è coinvolto nella memoria episodica autobiografica, vale a dire nella creazione di nuovi ricordi riguardanti eventi della propria vita, il **lobo temporale mediale** sarebbe coinvolto nella memoria dichiarativa. Il ruolo più importante dell'ippocampo

sicuramente nella memoria a breve termine e nell'apprendimento: i ricordi vengono inizialmente elaborati in una o più delle corteccie associative polimodali (corteccie prefrontale, limbica e parieto-temporo-occipitale) e da qui le informazioni vengono trasferite alle corteccie entorinale e quindi all'ippocampo. Le prime alterazioni che si osservano nella malattia di Alzheimer, che è la forma degenerativa più importante che colpisce la memoria esplicita, si localizzano a livello della corteccia entorinale.

Due sono i modelli teorici riguardanti il ruolo dell'ippocampo nella memoria autobiografica: il **modello standard di consolidamento** e la **teoria della traccia multipla**. Il primo modello suggerisce che la funzione dell'ippocampo nella memoria autobiografica è limitata nel tempo e le memorie diventano gradualmente indipendenti da tale struttura.

Raccoglie più consensi la **teoria della traccia multipla**. Gli eventi vengono codificati dall'ippocampo che poi richiamerebbe le informazioni dalla corteccia con la formazione di nuove tracce mnesiche senza un consolidamento continuo. Il processo di richiamo di un episodio di memoria autobiografica non tiene conto di quanto antiche siano le memorie e non è pertanto legato al trasferimento in corteccia, ma al numero di tracce archiviate nell'ippocampo. Ogni volta che si riattiva un ricordo una nuova traccia si crea nell'ippocampo: in questo modo le memorie remote sono codificate da tracce multiple e rispondono al cosiddetto gradiente di Ribot, neurologo francese che nel 1881 affermava che «le memorie remote sono più resistenti al danno cerebrale rispetto a quelle più recenti».

una **partecipazione attiva**, come, per esempio, un numero di telefono per il tempo necessario per digitarlo. Si potrebbe affermare che la **memoria immediata** si avvale di una attività prevalentemente elettrochimica, senza una successiva conversione in una forma di memoria stabile.

Da un punto di vista biochimico, l'apprendimento a breve termine è determinato dall'apertura, legata al glutammato, del recettore **NMDA (N-Metil-D-Aspartato)** che avviene quando si avvia il processo di depolarizzazione

a seguito della scarica simultanea di due o più sinapsi su un unico neuro-ne. L'attivazione di tali recettori determina l'aumento dell'ingresso di Ca^{++} che stimolano la sintesi del **nerve growth factor**, impiegato a livello delle membrane pre-sinaptiche. Nella memoria a breve termine vengono attivati anche i recettori AMPA (alfa-amino-3-idrossi-5-metil-4-isoxazolo-ne propionato).

MEMORIA A LUNGO TERMINE (LONG TERM MEMORY)

La memoria a lungo termine è il processo di apprendimento mnemonico che si completa con la conservazione e il successivo consolidamento di una informazione acquisita (*figura 1*). Tale processo può avvenire sia attraverso una partecipazione attiva, con l'impegno personale dell'individuo, sia in maniera passiva, senza una partecipazione diretta. La memoria a lungo termine comporta tutta una serie di mutamenti a carico di neuroni, sinapsi e dendriti. La memoria a lungo termine viene a sua volta distinta in **implicita** ed **esplicita**.

- La **memoria implicita**, detta anche **procedurale** o **non dichiarativa**, è una forma di memoria che riguarda le modalità di eseguire una determinata attività, come nuotare, andare in bicicletta o suonare uno strumento musicale. È collegata all'addestramento e viene richiamata alla mente in modo non cosciente. La memoria procedurale avviene spesso attraverso un processo definito **“per tentativi ed errori”**.
- La **memoria esplicita**, detta anche **dichiarativa**, è la memoria relativa ad avvenimenti, persone, situazioni, luoghi, oggetti e al loro significato. Viene richiamata alla mente in maniera cosciente e necessita sempre di consapevolezza. È, in altri termini, la memoria del linguaggio parlato e, per dirla con J. Stein (1966), la «capacità mentale di trattenere e rivivere impressioni oppure di richiamare o riconoscere precedenti esperienze o conservare impressioni mentali».

Mentre la **memoria esplicita** è molto flessibile, quella **implicita** è meno duttile e strettamente collegata alle condizioni in cui si è verificato l'apprendimento.

La memoria esplicita viene distinta in:

- **episodica** o **autobiografica**, quando riguarda esperienze o fatti personali della propria vita, contraddistinti da un senso soggettivo del tempo;
- **semantica**, quando si riferisce a nozioni, concetti o a conoscenze di cultura generale.

Perché avvenga una corretta memorizzazione è necessario anche un processo di selezione delle informazioni, selezione su cui agiscono sia l'interesse del soggetto, sia la sua attenzione e la sua capacità di concentrazione, mentre un coinvolgimento emotivo di solito peggiora l'apprendimento. Ne consegue che non tutti i ricordi vengono immagazzinati.

Nella memoria a lungo termine aumenta invece la sintesi di recettori e proteine e l'attivazione di geni, con incremento del numero dei recettori e delle sinapsi e modifiche dei dendriti. Sono probabilmente coinvolti anche processi di **neurogenesi** (*box a pag. 24*).

DISTURBI DELLA MEMORIA: AMNESIE

Il disturbo più importante della memoria è l'amnesia, che è il deficit di memoria transitoria o definitiva di parte o di tutto il bagaglio dei ricordi. Si può manifestare come una difficoltà ad acquisire o a consolidare nuovi ricordi oppure a rievocare le informazioni immagazzinate. Possono essere distinte in:

- **transitorie** o **permanenti**, sulla base della durata;

- **retrograde o anterograde**, sulla base del gradiente temporale; •
- globali o lacunari**, sulla base del contenuto mnesico;
- **acute o croniche**, sulla base dell'esordio.

Esempi di amnesie:

- **di fissazione**, incapacità a acquisire nuovi ricordi, come succede in corso di demenze;
- **di rievocazione**, a sua volta distinta in globale, riguardante tutto il passato o lacunare, per periodi limitati;
- **retrograda**, per eventi accaduti prima dell'inizio del disturbo mnesico (figura 2);
 - **anterograde**, per eventi accaduti dopo l'inizio del disturbo mnesico (figura 2); •
- globale transitoria**, deficit transitorio della memoria di fissazione, accom-pagnato da stato confusionale, disorientamento temporo-spaziale, della durata di alcune ore;
- **diacronica**, difficoltà a collocare gli eventi nella giusta sequenza temporale;
 - **confabulazione**, falsi ricordi oppure frammenti di esperienze del proprio passato in collegamento tra di loro senza una esatta sequenza temporale anche per riempire lacune mnesiche. È legata alla presenza di un disturbo della memoria di fissazione.

DEMENZE: INTRODUZIONE

I miglioramenti nella gestione della salute pubblica e della qualità di vita nei Paesi più industrializzati hanno comportato un aumento della aspettativa di vita nella popolazione. A seguito di ciò vi è stato un cambiamento nelle patologie predominanti, con notevole riduzione delle malattie infettive e un considerevole aumento delle patologie cardiovascolari, tumorali, neurode-generative e psichiatriche.

ormai evidente che più di metà degli individui riesce a superare gli 80 anni di età con aumento su larga scala dei soggetti che presenteranno un de-terioramento progressivo delle funzioni cognitive sino a una vera e propria condizione di demenza.

Le epidemie del Medioevo, che mietevano milioni di vittime, sono state sostituite da un'altra forma di epidemia, molto più subdola e silenziosa, che, anziché uccidere in maniera rapida, trasforma milioni di uomini e donne in entità completamente differenti, con uno stravolgimento della loro identità personale, delle loro emozioni, dei loro sentimenti, del loro valore culturale e sociale e di tutto quello che essi rappresentavano nel loro mondo.

Memoria retrograda e anterograda



Figura 2

NOTE SULLA NEUROGENESI

L'ippocampo, struttura coinvolta nei processi mnemonici, continua a produrre nuovi neuroni per tutta la vita. Tale processo, detto neurogenesi dell'adulto e inteso come proliferazione, migrazione e differenziazione di nuovi neuroni (*newborn neurons*), potrebbe rappresentare un mezzo per la codifica di nuove informazioni. La neurogenesi ippocampale contribuirebbe in tal modo alla elaborazione e alla memorizzazione di nuove informazioni; d'altro canto, è stato dimostrato sperimentalmente che una ridotta produzione di nuovi neuroni può compromettere l'apprendimento e la memoria. La capacità di produrre nuovi neuroni proviene da cellule progenitrici situate nella zona sub-granulare del giro dentato dell'ippocampo e vicine alle cellule endoteliali e astrogliali. **Migliaia di nuovi neuroni vengono prodotti ogni giorno** nell'ippocampo dei giovani vertebrati e questa attività continua, anche se a un livello molto inferiore, per tutta l'età adulta. Studi sperimentali sull'animale hanno dimostrato che più del 40 per cento del totale di cellule presenti nel giro dentato di soggetti adulti sono comparse dopo la nascita. Queste nuove cellule neuronali sono più eccitabili e hanno maggiore connettività rispetto ai neuroni maturi.

La neurogenesi ippocampale si riduce drasticamente nel corso dell'invecchiamento e il **declino della capacità neurogenica** contribuisce, probabilmente, alla comparsa dei disturbi cognitivi tipici della senescenza. Una notevole riduzione della neurogenesi potrebbe anche concorrere al manifestarsi dei primi sintomi della AD, e tra questi, in particolare, l'impossibilità di acquisire e memorizzare nuove informazioni. La neurogenesi ippocampale può essere alterata da comportamenti alimentari errati, come restrizioni caloriche, diete non ben bilanciate oppure ricche di grassi, eccessivo consumo di alcool o abuso di sostanze stupefacenti.

La possibilità che la neurogenesi possa essere manipolata attraverso interventi esterni apre la strada a procedure terapeutiche innovative, mentre la produzione di nuove cellule neuronali potrebbe rappresentare un indice di efficacia in risposta a nuovi farmaci.

DEFINIZIONE DELLE DEMENZE E CLASSIFICAZIONE

La demenza è un disturbo delle funzioni intellettive, acquisito e di natura organica, caratterizzato da compromissione della memoria a breve termine e da almeno una delle attività mentali primarie, come il linguaggio, il pensiero astratto, la capacità critica e l'orientamento topografico, in assenza di alterazioni della coscienza e con significativo impatto sul funzionamento sociale e lavorativo (DSM-IV TR, 2001). I deficit cognitivi non devono essere considerati durante il decorso di un *delirium* (stato con-fusionale acuto) e non devono essere giustificati da altri disturbi come il disturbo depressivo maggiore o la schizofrenia.

Le alterazioni cognitive che compaiono soprattutto nelle fasi avanzate di malattia sono:

afasia (disturbo del linguaggio);

aprassia (compromissione della capacità di eseguire sequenze motorie complesse nonostante l'integrità della comprensione e della funzione motoria);

agnosia (incapacità di riconoscere o identificare soggetti oppure oggetti in assenza di deficit sensoriali);

disturbo delle funzioni esecutive (ovvero della capacità di pianificare, organizzare in sequenza, fare ragionamenti astratti).

Nella definizione di demenza rientrano diverse malattie, alcune classificabili come "**primarie**" e altre come "**secondarie**" (tabella 1). Le **demenze primarie** includono le forme di demenza dovute a una degenerazione primitiva delle strutture cerebrali e in cui il deterioramento cognitivo rappresenta l'aspetto caratterizzante del quadro clinico. Le **demenze secondarie** sono conseguenza di altre condizioni patologiche e includono forme su base vascolare, infiammatoria/infettiva, dismetabolica, disendocrina, tossica, carenziale, da idrocefalo normoteso. È possibile anche riscontrare **forme**

1 DSM IV TR. Manuale Diagnostico e Statistico dei disturbi mentali, Masson, Milano, 2001

miste in cui si rilevano caratteristiche patologiche delle forme degenerative con lesioni tipiche delle forme secondarie, soprattutto vascolari.

Le **demenze primarie** vengono altresì classificate in forme **corticali** e **sot-corticali**, in base alla specifica localizzazione del danno anatomico e del corrispondente profilo neuro-psicologico. Le **demenze corticali** sono caratterizzate da precoci alterazioni delle funzioni simboliche (turbe afa-siche, prassiche egnosiche), alterazioni della memoria di rievocazione, difficoltà a immagazzinare informazioni e incapacità di pensiero astratto, mentre le **demenze sottocorticali** sono contraddistinte da precoce rallentamento dei processi cognitivi, alterazione meno accentuata della memoria di rievocazione, turbe della personalità con apatia e inerzia, depressione, rallentamento psico-motorio.

PRINCIPALI FORME DI DEMENZA

♦ **La Malattia di Alzheimer (AD)** è la forma più comune di demenza. È del 1906 la prima descrizione della malattia, da parte di Alois Alzheimer: riguardava una donna di 51 anni, Auguste Deter, che presentava contemporaneamente deficit cognitivi, turbe psichiatriche e lesioni cerebrali. Fu poi lo psichiatra tedesco Emil Kraepelin, nel 1910, a delineare per primo tale patologia assegnandole il nome di "Malattia di Alzheimer". La AD colpisce il 6 per cento delle persone oltre i 65 anni e il 30 per cento delle persone oltre gli 80 anni di età. Ha un andamento progressivo e il soggetto colpito da questa patologia sopravvive per un massimo di 8-10 anni. È caratterizzata da atrofia cerebrale con notevole riduzione del numero di cellule neuronali e di sinapsi e istologicamente dalla presenza di placche senili al cui interno è possibile rilevare **amiloide (A) β**, mentre nei neuroni si riscontrano grovigli neurofibrillari (figura 2 bis). La malattia esordisce con turbe cognitive e comportamentali e il primo sintomo è di solito la compromissione della memoria recente. Successivamente vengono interessate altre funzioni cognitive, come l'attenzione, la concentrazione, l'astrazione, le capacità di critica e di giudizio, l'orientamento temporo-spaziale. Nelle fasi più avanzate compaiono deficit neurologici, come afasia, aprassia, disfagia e nelle fasi finali turbe sfinteriche e perdita dell'autonomia. Oltre alla Malattia di Alzheimer, sono illustrate brevemente le patologie che più comunemente possono comportare un deterioramento progressivo delle facoltà cognitive.

♦ **La Demenza a corpi di Lewy (LBD)** è la seconda causa di demenza dopo la AD, con una percentuale oscillante tra il 10 e il 20 per cento di tutti i

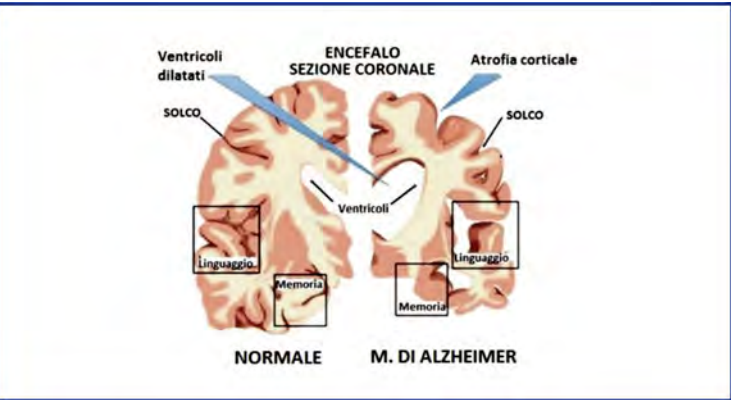


Figura 2 bis

Classificazione delle demenze

DEMENZE PRIMARIE	DEMENZE SECONDARIE
DEGENERATIVE ♦ Malattia di Alzheimer ♦ Demenza fronto-temporale ♦ Malattia di Pick ♦ Afasia primaria progressiva ♦ Demenza semantica fronto-temporale con amiotrofia ♦ Demenza fronto-temporale e parkinsonismo associata al cr.17 ♦ Malattia a corpi di Lewy DEMENZA ASSOCIATA A MALATTIE CON DEGENERAZIONE NEURONALE PRIMARIA ♦ Malattia di Parkinson ♦ Corea di Huntington ♦ Paralisi Sopranucleare Progressiva ♦ Degenerazione cortico-basale ♦ Degenerazione spino-cerebellare ♦ Malattia di Hallervorden-Spatz ♦ Epilessia mioclonica progressiva ♦ Sclerosi Laterale Amiotrofica	VASCOLARI ♦ Demenza multi-infartuale ♦ Demenza da infarto strategico ♦ Malattia di Binswanger ♦ Demenza da ipoperfusione ♦ Demenza emorragica DEMENZE DA DISTURBI ENDOCRINI E METABOLICI ♦ Alterazioni tiroidee ♦ Alterazioni paratiroidi ♦ Ipopituitarismo ♦ Epatopatie ♦ Malattia di Wilson ♦ Demenza dialitica ♦ Uremia DEMENZA E MALATTIE DA PRIONI ♦ M. di Creutzfeld-Jacob ♦ Kuru ♦ M. di Gerstmann-Sträussler-Scheinker ♦ Insonnia familiare fatale ♦ Variante della m. di Creutzfeld-Jacob DEMENZA DA IDROCEFALO NORMOTESO DEMENZA DA MALATTIE CARENZIALI ♦ Sindrome di Korsakoff-Wernicke ♦ Pellagra ♦ Malattia di Marchiafava-Bignami ♦ Deficit di vitamina B12 ♦ Deficit di folati DEMENZA DA ENCEFALOPATIE TOSSICHE E DA FARMACI ♦ Alcol ♦ Metalli pesanti ♦ Solventi industriali ♦ Monossido di carbonio DEMENZA DA PATOLOGIA DELL'ENCEFALO ♦ Processi espansivi endocranici (tumori, ematomi, ascessi) ♦ Traumi cranici ♦ Infezioni ♦ Sindromi paraneoplastiche ♦ M. di Whipple DEMENZA DA ENCEFALITI, MENINGITI, AUTOIMMUNI ♦ Criptococosi ♦ Neurosifilide ♦ Aids ♦ Sclerosi Multipla ♦ Sindromi paraneoplastiche ♦ Da anticorpi anti-recettore del glutammato

Fonte: Carlo Loeb, Neurologia 2003, modificata da Vascular e Multi-Infarct Dementia, Futura Pubbl. Co. Inc., Mount Kisco, New York, 1988

casi di demenza. I criteri diagnostici per la LBD comprendono una demenza progressiva e turbe cognitive fluttuanti, associate ad allucinazioni visive, parkinsonismo e ipotensione ortostatica. La LBD è per alcuni aspetti sovrapponibile alla Demenza in corso di Malattia di Parkinson (PDD), ma non

è unanimità nel considerare le due patologie come un'unica entità o come due condizioni distinte. Vi sono indubbiamente delle diversità: una di queste è la differente sensibilità ad alcuni farmaci, come neurolettici, anti-Parkinson e inibitori delle colinesterasi cerebrali; inoltre nella PDD i disturbi motori sono inizialmente isolati e le turbe cognitive esordiscono dopo almeno un anno dall'inizio dei disturbi motori. Nella LBD vi è invece una comparsa quasi contemporanea di deficit extra-piramidali, deterioramento cognitivo fluttuante e turbe comportamentali, come apatia e allucinazioni. Le allucinazioni sono per lo più visive, descritte come vivaci, colorate e ben strutturate e, per questo, denominate anche allucinazioni cinematografiche. Da un punto di vista istologico la patologia è caratterizzata dalla presenza di corpi di Lewy, inclusioni intra-citoplasmatiche, costituite da alfa-sinucleina e localizzate soprattutto nella corteccia cerebrale e nel sistema limbico, ma anche nella *substantia nigra*. Corpi di Lewy sono osservabili anche nella malattia di Parkinson, a carico della *substantia nigra* e del *locus coeruleus*, e raramente in soggetti senza deficit cognitivi.

- La **Demenza fronto-temporale** compare più precocemente rispetto alla AD ed è la terza causa di demenza. La prevalenza nella popolazione europea oscilla tra 4 e 15 casi per 100.000 abitanti, ma l'aspetto più preoccupante è che colpisce soggetti più giovani rispetto alla AD. La malattia può esordire tra i 30 e 90 anni di età, con una media intorno ai 60 anni. La patologia è caratterizzata da degenerazione progressiva dei lobi frontali e temporali o di entrambi, oltre che da un declino cognitivo e da turbe comportamentali. Possono essere individuate altre tre varianti:

variante comportamentale della demenza fronto-temporale;
afasia primaria progressiva;
demenza semantica.

Alcuni autori includono nella demenza fronto-temporale anche la **Degenerazione Cortico-Basale (CBD)** e la **Paralisi Sovranucleare Progressiva (PSP)**.

- La **Demenza vascolare** è descritta come una condizione in cui il

deterioramento cognitivo è il risultato della compromissione delle strutture cerebrali a seguito di patologie vascolari, come ictus cerebrali, ischemici o emorragici, oppure lesioni lacunari multiple da patologie dei piccoli vasi cerebrali. In molti casi si può assistere a un "andamento a gradini", vale a dire a peggioramenti improvvisi legati a nuovi eventi cerebrovascolari. La demenza vascolare è irreversibile e non trae alcun beneficio dai farmaci abitualmente utilizzati nella AD. Nei soggetti anziani la demenza vascolare può spesso coesistere con i segni tipici della AD, quali placche senili e grovigli neurofibrillari. È la cosiddetta **demenza mista** che riflette le caratteristiche sia della AD sia della demenza vascolare.

EPIDEMIOLOGIA DELLE DEMENZE, CON PARTICOLARE RIFERIMENTO ALLA MALATTIA DI ALZHEIMER

Con il progredire dell'età e l'inizio dei processi di invecchiamento, si verificano nell'organismo umano alcuni cambiamenti interessanti varie funzioni fisiologiche, come la compromissione del trofismo e del tono muscolare o il declino della vista e dell'udito, legati alla progressiva degenerazione cellulare. Nel corso del normale invecchiamento anche i processi mnemonici declinano, soprattutto la memoria a breve termine, ma si tratta di un processo naturale che non impedisce tuttavia il normale svolgimento delle attività della vita quotidiana, anche se richiede una modifica del proprio stile di vita. Quando, invece, le funzioni mentali vengono alterate a un punto tale da compromettere l'autonomia della persona, allora si manifesta una sindrome, la demenza, in cui la degenerazione delle cellule è di gran lunga maggiore di quanto avviene nell'invecchiamento normale.

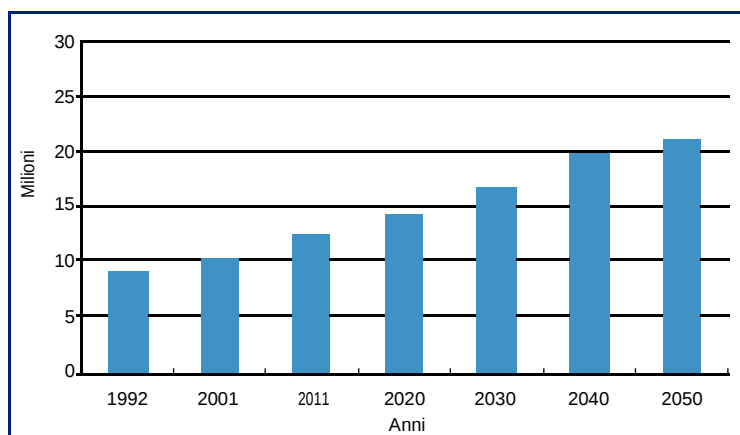
Attualmente i **soggetti con più di 60 anni costituiscono il segmento in più rapida espansione della popolazione mondiale**. Nel 2000 vi erano in tutto il mondo oltre 600 milioni di persone di età superiore ai 60 anni, che rappresentavano poco più del 10 per cento della popolazione mondiale, mentre nel 2050 si stima che gli ultrasessantenni saranno quasi due miliardi, circa il 22 per cento della popolazione mondiale. Anche la percentuale di soggetti con 65 anni e oltre è destinata a crescere in tutto il mondo, inclusa l'Italia (figura 3). Tale tendenza non sarà più limitata ai Paesi più industrializzati, come accadeva in passato, ma sarà destinata a diventare più marcata anche nel resto della popolazione mondiale.

Nazioni, che solo in questi ultimi anni stanno conoscendo un maggior sviluppo industriale, in particolare Cina, India e alcune regioni dell'America Latina, mostreranno un sempre maggiore incremento di malattie legate all'invecchiamento (Prince, *International journal of geriatric psychiatry*, 2000). Si prevede che entro il 2040 ci saranno più persone con demenza in Cina che nel mondo più sviluppato (Ferri et al., *Lancet*, 2005).

Le demenze rappresentano la quarta causa di morte negli ultrasessantacinquenni dei Paesi occidentali e il 60 per cento di tutti i casi di demenza è rappresentato dalla AD.

La AD colpisce entrambi i sessi con prevalenza per le donne, come dimostra la *tabella 4* anche per l'Italia; si ipotizza che la carenza postmenopausale di estrogeni sia il fattore biologico che rende più vulnerabile il sesso femminile. Il maggior **fattore di rischio** è l'età (*tabelle 2A e 2B*), seguito dalla familiarità; altri fattori di rischio sono la bassa scolarità e i traumi. In una minoranza di casi, valutabile intorno all'1-2 per cento, la malattia è trasmessa in modo dominante, a penetranza completa e tutte le generazioni sono pesantemente colpite da una forma a esordio precoce (anche 30-35 anni) ed è molto aggressiva.

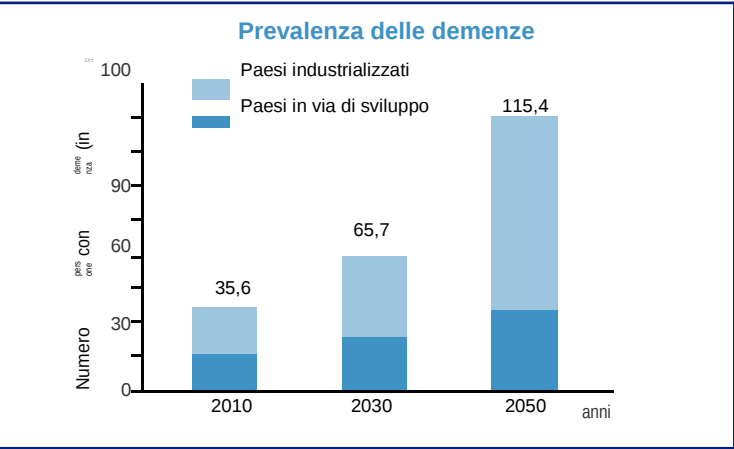
Popolazione italiana di età ≥65 anni, in milioni, anni 1992-2050



Fonte: dati Istat

Figura 3

Confronto delle prevalenze e delle proiezioni future tra i Paesi industrializzati e in via di sviluppo



Fonte: Rapporto Mondiale Alzheimer 2010

Figura 4

Prevalenza della demenza per fasce d'età nella popolazione europea femminile

Età	Studio Eurocode	Studio Eurodem
30-59		0,16%
60-64	0,2%	1,58%
65-69	1,8%	2,17%
70-74	3,2%	4,61%
75-79	7,0%	5,04%
80-84	14,5%	12,12%
85-89	20,9%	18,45%
90-94	29,2%	32,1%
>95	32,4%	31,58%

Fonte: Eurocode2 - Eurodem3 2009

Tabella 2A

Prevalenza della demenza per fasce d'età nella popolazione europea maschile

Età	Studio Eurocode	Studio Eurodem
30-59		0,09%
60-64	0,9%	0,47%
65-69	1,4%	1,10%
70-74	3,8%	3,86%
75-79	7,6%	6,67%
80-84	16,4%	13,50%
85-89	28,5%	22,76%
90-94	44,4%	32,25%
>95	48,8%	36,00%

Fonte: Eurocode2 - Eurodem4 2009

Tabella 2B

Come si evidenzia negli studi Eurocode ed Eurodem (tabelle 2A e 2B) la **prevalenza** aumenta con l'età. I dati della suddetta ricerca indicano (tabella 2C) che le persone affette da demenza in Europa erano **7,3 milioni** contro i **6,5 milioni** stimati in precedenza (1991) e che la malattia ha una prevalenza maggiore negli over 85; inoltre sempre dai dati del suddetto rapporto si dimostra che nell'Unione Europea il numero degli ottantacinquenni è in rapida crescita. Nel **Rapporto Mondiale Alzheimer 2013** si riporta che le persone affette da demenza sono **35,6 milioni** in tutto il mondo e che questo numero è destinato a raddoppiarsi nei prossimi vent'anni: **si prevedono 65,7 milioni di malati nel 2030 e 115,4 milioni nel 2050**. Gli incrementi non saranno

Numero di persone con demenza in Europa

	Eurocode (2009)	Eurodem (1991)
Austria	12.296	111.294
Belgio	163.511	144.594
Bulgaria	99.291	90.584
Cipro	8.024	7.285
Repubblica Ceca	123.194	111.141
Danimarca	78.744	70.108
Estonia	17.825	15.831
Finlandia	77.516	68.738
Francia	974.391	854.219
Germania	1.368.330	1.214.085
Grecia	159.275	144.745
Ungheria	131.995	118.169
Irlanda	37.417	33.719
Italia	1.012.819	896.688
Lettonia	29.846	26.583
Lituania	40.619	36.423
Lussemburgo	5.814	5.178
Malta	4.524	4.122
Olanda	210.666	187.912
Polonia	391.344	354.160
Portogallo	153.386	137.403
Romania	227.036	207.789
Slovacchia	51.622	46.607
Slovenia	25.380	22.822
Spagna	690.922	611.734
Svezia	161.327	141.948
Regno Unito	931.134	822.679
Totale Ue	7.299.318	6.486.560
Islanda	3.319	2.967
Norvegia	71.447	62.679
Svizzera	125.614	110.654
Turchia	253.367	242.771
	7.753.065	6.905.631

Fonte: Alzheimer Europe in base ai dati Eurocode e statistiche Onu

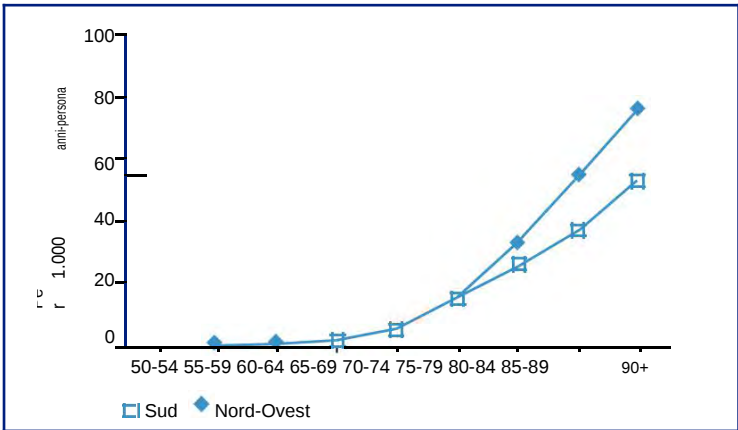
Tabella 2C

Prevalenza: viene definita come il numero totale di casi esistenti a una certa data riferiti a una determinata patologia.

Eurocode: European collaboration on dementia

Eurodem: European community concerted action on the epidemiology and prevention in dementia

Incidenza di demenza per fascia d'età per 1.000 anni-persona in Europa



Fonte: Pierri, 2003

Figura 5

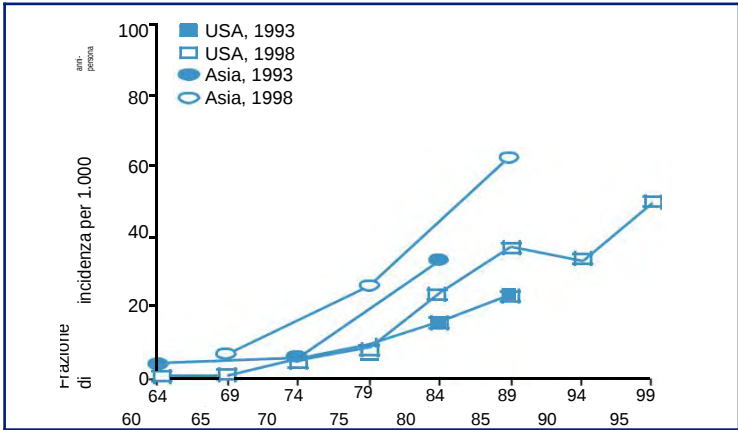
uniformi in tutto il mondo: l'aumento maggiore sarà nei Paesi con un più forte sviluppo industriale e maggiormente popolati, come Cina e India. Anche in alcune nazioni dell'America Latina e dell'Africa la prevalenza potrebbe raddoppiare o triplicare nei prossimi vent'anni (figura 4). In studi recenti si sottolinea che l'AD è in rapida espansione negli Stati Uniti: più di 5 milioni di persone colpite nel 2013 e una previsione di incremento di tre volte nel 2050 (Mielke, MM et al., 2014, *Clinical Epidemiology*). A causa di questi numeri in progressivo e drammatico aumento, la demenza, nelle sue varie forme, è stata dichiarata priorità sanitaria mondiale del XXI secolo (Rapporto Mondiale Alzheimer 2013). Nel Rapporto Mondiale Alzheimer 2010 il costo della demenza a livello mondiale veniva stimato in 604 miliardi di dollari: questo costo rappresenta circa l'1 per cento del Pil mondiale. In uno studio effettuato a Rochester, Minnesota, i tassi di **incidenza** di AD e demenza sono rimasti stabili tra il 1960 e il 1984 (Kokmen et al., *Neurology*, 1993). Nello studio Lundby, eseguito in Svezia (Hagnel et al., *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 1991), i tassi di incidenza per la demenza vascolare e per le demenze degenerative sono rimasti altrettanto stabili nel periodo 1947-1972. I tassi d'incidenza per la AD, osservati in Europa, indicano un incremento nei maschi oscillante da 0,9 casi per 1.000 anni-persona nella fascia d'età compresa tra i 65 e i 69 anni a 20 casi nei soggetti con età maggiore di 90 anni. Nelle donne, invece, l'incremento varia da 2,2 casi nella classe 65-69 anni a 69,7 casi per 1.000 anni-persona in quella >90 anni (Di Carlo et al., *Journal of the American Geriatrics Society*, 2002), vedi figura 5. L'incidenza in Asia dal 1991 al 1998 ha subito un netto incremento nella fascia di età tra gli 80 e gli 84 anni, superando oltre il 40 per cento; anche negli Usa c'è stato un incremento nella fascia di età tra gli 85-89 anni da un valore lievemente superiore al 20 per cento a quasi il 40 per cento (figura 6).

LA MALATTIA DI ALZHEIMER IN ITALIA

Secondo la Federazione Alzheimer Italia, nel nostro Paese si stima che la demenza colpisca circa un milione di persone e di queste circa 600.000 soffrono di AD. Secondo quanto rilevato dallo studio Ilsa (*International Journal of*

Epidemiology, 1997) la demenza interessa il 5,3 per cento degli uomini e il 7,2 per cento delle donne oltre i 65 anni (figura 7). I tassi di prevalenza raddoppiano approssimativamente ogni cinque anni d'età, variando dall'1 per cento dei soggetti di età compresa fra i 65 e i 69 anni, fino a oltre il 20 per cento delle classi di età più avanzate (figura 8). Queste stime portano a valutare in circa 150.000 i nuovi casi di demenza attesi nel nostro Paese ogni anno, con un prevedibile aumento costante nei prossimi decenni, relativo a un ipotizzabile costante ulteriore aumento della popolazione anziana. I dati Istat riportati nelle tabelle 3 e 4 sono corrispondenti alla letteratura internazionale. Si osserva un tasso di mortalità uniformemente distribuito su tutto il territorio nazionale. Tuttavia è necessario tener presente che tali dati risultano sottostimati data la difficoltà di diagnosticare in modo certo questa patologia. In molti casi il medico certificatore, in assenza di una diagnosi certa, può riportare la più

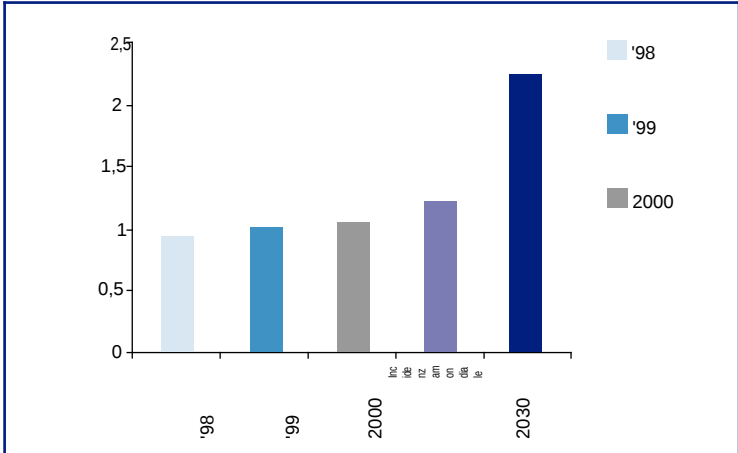
Incidenza di demenza per fascia d'età per 1000 anni-persona, riscontrata in studi americani e asiatici



Fonte: Pierri, 2003

Figura 6

Incidenza della demenza in percentuale suddivisa per anni



Fonte: Pierri, 2003

Figura 7

INCIDENZA viene intesa come il numero di nuovi casi insorti in una unità di tempo che normalmente è l'anno per una determinata patologia

Prevalenza della demenza in Italia

Età	Maschi (% di malati)	Femmine (% di malati)	Totale (% di malati)
65-69	1,0	1,3	1,2
70-74	2,3	4,6	3,5
75-79	9,5	8,8	9,0
80-84	18,5	22,7	21,1
Totale	5,3	7,2	6,4

Fonte: Associazione italiana malattia di Alzheimer, sezione Cuneo

Figura 8

generica espressione di demenza. Ai fini delle analisi epidemiologiche, per-tanto, per evitare problematiche di confrontabilità dei dati a livello territoriale e internazionale spesso si preferisce utilizzare il valore aggregato dato dalla somma della mortalità per Alzheimer e per demenza non specificata (tabella 3 bis). Si osserva un picco maggiore nel 2011 per la fascia d'età 85-89; negli anni 2007-2008 la fascia d'età più colpita era quella tra gli 80-84 anni, verosimilmente per l'aumento dell'aspettativa di vita. Le donne sembrano essere più colpite anche nelle fasce di età inferiore e in effetti gli studi internazionali sono a favore di una maggiore prevalenza nel genere femminile. Impressionante è la **progressione della malattia nelle donne con l'età**: appare raddoppiata rispetto agli uomini nella fascia 80-84, più che triplicata nella fascia 90-94, per le migliori aspettative di vita nel genere femminile.

Morti per Alzheimer per anno di decesso ripartizione di residenza. Numeri assoluti e tassi grezzi e standardizzati. Anni 2009-2011

	2009			2010			2011		
	Morti	Quoziente di mortalità (per 10.000 abitanti)	Tasso standardizzato di mortalità (per 10.000 abitanti)	Morti	Quoziente di mortalità (per 10.000 abitanti)	Tasso standardizzato di mortalità (per 10.000 abitanti)	Morti	Quoziente di mortalità (per 10.000 abitanti)	Tasso standardizzato di mortalità (per 10.000 abitanti)
Italia	9.397	1,6	1,3	9.526	1,6	1,3	10.108	1,7	1,4
Nord-ovest	2.810	1,8	1,4	2.806	1,8	1,4	2.903	1,8	1,4
Nord-est	1.521	1,3	1,0	1.520	1,3	1,0	1.726	1,5	1,1
Centro	2.209	1,9	1,4	2.236	1,9	1,4	2.327	2,0	1,5
Sud	1.797	1,3	1,2	1.920	1,4	1,3	1.997	1,4	1,3
Isole	1.060	1,6	1,5	1.044	1,6	1,4	1.155	1,7	1,5

Fonte: Istat sezione "Salute e sanità - cause di morte" <http://dati.istat.it/>

Tabella 3

Mortalità per Alzheimer (G30) e demenza (F01, F03) per regione. Anno 2011. Tasso standardizzato di mortalità per 10.000 abitanti

	Alzheimer G30.-	Demenza (F01, F03)	Somma demenza +Alzheimer
Italia	1,35	1,91	3,26
Nord-ovest	1,39	2,11	3,5
Piemonte	1,1	3,75	4,85
Valle d'Aosta / Vallée d'Aoste	1,55	2,2	3,75
Liguria	1,49	1,92	3,41
Lombardia	1,52	2,43	3,95
Nord-est	1,11	1,88	2,99
Trentino Alto Adige / Südtirol	1,37	2,55	3,92
Veneto	1,4	2,38	3,78
Friuli-Venezia Giulia	0,77	2,44	3,21
Emilia-Romagna	0,89	1,51	2,4
Centro	1,47	1,56	3,03
Umbria	1,31	1,66	2,97
Marche	1,66	1,88	3,54
Lazio	1,27	1,27	2,54
Sud	1,32	1,49	2,81
Abruzzo	1,66	1,89	3,55
Molise	1,13	1,32	2,45
Campania	1,22	1,48	2,7
Puglia	1,55	1,45	3
Basilicata	1,07	1,53	2,6
Calabria	0,95	1,26	2,21
Isole	1,53	1,95	3,48
Sicilia	1,44	1,89	3,33
Sardegna	1,79	2,1	3,89

Fonte: Istat sezione "Salute e sanità - cause di morte" <http://dati.istat.it/>

Tabella 3 bis



Morti per Alzheimer per anno di decesso età e sesso

Anno	40-64	65-74	75-79	80-84	85-89	90-94	95-99	100 e più	Totale
Maschi e femmine									
2007	113	927	1.524	2.530	2.048	917	257	12	8.328
2008	136	948	1.557	2.616	2.462	980	287	19	9.006
2009	141	931	1.542	2.708	2.880	868	307	20	9.397
2010	133	902	1.478	2.578	2.986	1.083	335	31	9.526
2011	117	917	1.503	2.643	3.170	1.356	364	38	10.108
Maschi									
2007	52	432	616	884	610	227	42		2.863
2008	54	442	650	929	720	190	51	1	3.038
2009	67	442	685	970	798	202	48	1	3.213
2010	61	443	614	963	859	212	50	4	3.206
2011	48	417	629	979	898	315	50	3	3.339
Femmine									
2007	61	495	908	1.646	1.438	690	215	12	5.465
2008	82	506	907	1.687	1.742	790	236	18	5.968
2009	74	489	857	1.738	2.082	666	259	19	6.184
2010	72	459	864	1.615	2.127	871	285	27	6.320
2011	69	500	874	1.664	2.272	1.041	314	35	6.769

Fonte: Istat sezione "Salute e sanità - cause di morte" <http://dati.istat.it/>

Tabella 4



TEST

DOVE SI TROVA

- L'IPPOCAMPO? a) Nel rinencefalo
b) Nel tronco encefalo
Nel lobo frontale
Nel lobo temporale

A COSA SERVE LA MEMORIA DI LAVORO O WORKING MEMORY?

- Archiviare un'informazione e impiegarela per una determinata attività
Richiamare una informazione per eseguire un determinato lavoro
Consolidare un'informazione proveniente da una specifica attività lavorativa
È una forma di memoria a lungo termine

CHE COS'È LA MEMORIA PROCEDURALE?

- È la memoria che serve per eseguire una determinata attività
È la memoria relativa a persone, situazioni, fatti
È una memoria a breve termine
È la memoria che riguarda avvenimenti della propria vita passata

NELLA DEMENZA A CORPI DI LEWY DA COSA SONO COSTITUITE LE INCLUSIONI INTRA-CITOPLASMATICHE?

- a) Alfa-sinucleina

Beta-sinucleina
Amyloid precursor protein
Amiloide Beta

CHE COS'È LA PREVALENZA DI UNA DETERMINATA PATOLOGIA?

- Numero totale di casi esistenti a una certa data
Numero di nuovi casi in un anno
Rapporto tra numero di nuovi casi in un anno e numero totale dei casi
Numero totale di casi in un lasso di tempo predefinito

QUANTI SONO OGGI I DEMENTI NEL

- MONDO? a) Almeno 35 milioni
b) Almeno 15 milioni
Almeno 24 milioni
Almeno 5 milioni

IN QUALE FORMA DI DEMENZA VI SONO ALLUCINAZIONI CINEMATOGRAFICHE?

- Demenza a corpi di Lewy
Demenza di Alzheimer
Demenza fronto-temporale
Demenza vascolare

MODULO 2

Etiopatogenesi della malattia di Alzheimer

ABSTRACT

Sono affrontati gli aspetti etiopatogenetici della Malattia di Alzheimer e, in particolare, i fattori genetici e di rischio. Vengono poi descritti gli aspetti anatomo-patologici più rilevanti della malattia ed è discusso il coinvolgimento dei differenti recettori neuronali

Pietro Biagio Carrieri, Ilaria Cerillo

Dipartimento di Neuroscienze,

Scienze Riproduttive e Odontostomatologiche,
Università Federico II, Napoli

INTRODUZIONE

Come già detto nel primo modulo, la Malattia di Alzheimer (AD) è caratterizzata da atrofia cerebrale con notevole riduzione del numero di cellule neuronali e di sinapsi, dalla presenza di placche senili al cui interno è possibile rilevare Amiloide β e da grovigli neurofibrillari. Descriviamo ora i principali meccanismi etiopatogenetici che riguardano le demenze degenerative con particolare riferimento all'AD (vedi box a pag. 35).

ETIOPATOGENESI

L'*Amyloid Precursor Protein* (**APP**) ha assunto uno speciale interesse per il suo possibile ruolo patogenetico nella AD attraverso una anomalia del clivaggio proteolitico (ovvero separazione della proteina neuronale) che porta alla produzione di Amiloide β (Ab). L'APP è una proteina transmembrana deputata al controllo dell'adesione cellulare: presenta due domini extracellulari conosciuti come E1 ed E2, una piccola sezione che contiene parte della Ab e un piccolo dominio intracellulare.

L'APP prodotta viene degradata nei soggetti sani da **tre proteasi**: la α -**secretasi** e la β -**secretasi** e, in un tempo successivo, la γ -**secretasi**. Viene così formato un peptide non patogeno denominato p3. Nei soggetti sani il processo di degradazione della APP sembra essere svolto principalmente dalla α -secretasi. Nei soggetti affetti da AD, per motivi non ben conosciuti, prevale l'attività della β -secretasi che, anche attraverso l'intervento successivo della γ -secretasi, determina la formazione di due peptidi, rispettivamente di 40 e 42 aminoacidi, denominati Ab: il peptide formato da 42 aminoacidi è considerato il più dannoso per le cellule neuronali.

La tossicità della Ab potrebbe dipendere dalla interazione con la **proteina tau** associata ai microtubuli, la cui iperfosforilazione porta alla formazione dei **grovigli neurofibrillari**.

La Ab si deposita sotto forma di aggregati extracellulari sulla membrana dei neuroni, attivando un vero e proprio processo infiammatorio con risposta immunitaria: in particolare vengono richiamati macrofagi e neutrofili, con produzione di citochine a carattere pro-infiammatorio, come il *Tumor Necrosis Factor- α* , che portano alla distruzione di cellule neuronali e di sinapsi e a una progressiva neurodegenerazione.

La AD familiare a esordio precoce, tipicamente prima dei 65 anni, ha una prevalenza molto modesta (<1 per cento): è causata soprattutto da una iperproduzione di Ab a causa di mutazioni sia nel gene APP, sia nei geni che codificano per la **presenilina 1** o per la **presenilina 2**, componenti essenziali per il complesso della γ -secretasi, responsabile del clivaggio e della liberazione di Ab.

La maggioranza dei casi di AD si verifica invece dopo i 65 anni, comunemente definiti come casi a esordio tardivo. Sebbene multipli fattori genetici e ambientali di rischio siano coinvolti nella patogenesi delle forme tardive, una compromissione nella *clearance* di Ab è probabilmente la maggior responsabile dello sviluppo della malattia.

Anche l'**Apolipoproteina E** (ApoE), uno dei più importanti trasportatori di colesterolo, è coinvolta nel rischio per AD a esordio tardivo. Il gene della ApoE umano si presenta sotto forma di tre **alleli** **polimorfici**, **$\epsilon 2$** , **$\epsilon 3$** ed **$\epsilon 4$** , che hanno una frequenza media rispettivamente di 8,4%, 77,9% e 13,7%. L'ApoE regola l'omeostasi lipidica attraverso il trasporto lipidico da un tessuto o da una cellula ad altro tessuto o cellula. Nei tessuti periferici l'ApoE è prodotta soprattutto dal fegato e dai macrofagi, mentre nel sistema nervoso centrale

prodotta principalmente dagli astrociti. L'ApoE, composta da 299 aminoacidi, media il metabolismo del colesterolo in maniera isoforma-dipendente: la differenza fra i tre alleli è limitata agli aminoacidi 112 e 158, posizione in cui presente o cisteina o arginina: $\epsilon 2$ (Cys112, Cys158), $\epsilon 3$ (Cys112, Arg158),

$\epsilon 4$ (Arg112, Arg158). Geneticamente l'**allele** **$\epsilon 4$** è il più importante fattore di

CENNI DI NEUROFISIOLOGIA: NEURONE, NEUROTRASMETTITORI, RECETTORI

Il neurone (neu>ron= nervo) è l'unità strutturale e funzionale del Sistema Nervoso. Esso generalmente collegato ad altri neuroni disseminati in differenti distretti encefalici e spinali costituendo, in tal modo, complesse vie di trasmissione di informazioni nell'ambito del Sistema Nervoso Centrale (SNC).

Il **corpo cellulare** del neurone, chiamato **soma o pirenoforo**, include il **nucleo** e gli altri organuli citoplasmatici deputati alle principali funzioni cellulari. Dal corpo cellulare si dipartono, da un lato, centinaia di processi ramificati detti **dendriti**, che ricevono informazioni da altri neuroni e, dall'altro lato, un lungo processo detto **assone**, che trasmette le informazioni ricevute ad un altro neurone.

Il sistema nervoso, attraverso la comunicazione tra neuroni, ha la mirabile capacità di coordinare comportamenti complessi, di elaborare concetti articolati, di incorporare e ricordare fatti ed eventi.

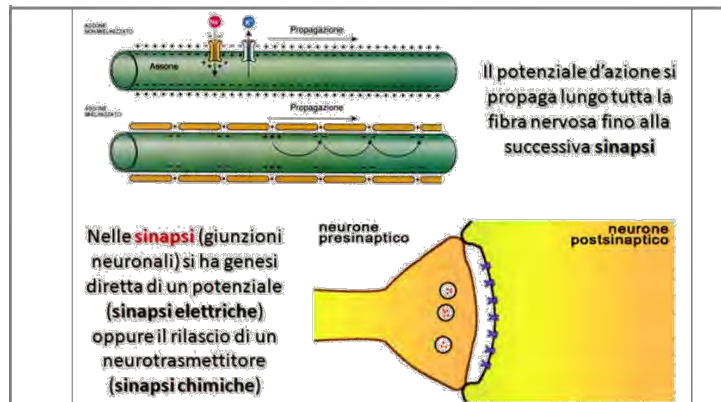
Lo scambio delle informazioni tra neuroni avviene per mezzo di speciali giunzioni dette **sinapsi**, che, dal punto di vista funzionale, si distinguono in due tipi: **chimiche** ed **elettriche**.

Nelle **sinapsi elettriche** il trasferimento delle informazioni avviene molto velocemente, in quanto la separazione tra le cellule comunicanti consta in uno spazio molto stretto. Tale condizione strutturale favorisce il passaggio diretto e bidirezionale di corrente elettrica tra un neurone e l'altro.

La **sinapsi chimica**, caratterizzata da uno spazio sinaptico più ampio, risulta formata da tre elementi: il **terminale presinaptico**, lo **spazio intersinaptico** e la **membrana postsinaptica**. Il terminale presinaptico rilascia nello spazio intersinaptico il **neurotrasmettitore** per esocitosi delle vescicole in cui esso è contenuto. I neurotrasmettitori (tra cui: acetil-colina, adrenalina, noradrenalina, dopamina, serotonina, istamina, L- glutammato, acido g aminobutirrico o GABA, monossido di azoto o NO, glicina) vengono sintetizzati all'interno della terminazione presinaptica a partire da una molecola di precursore. Il rilascio di neurotrasmettitore dalla vescicola per esocitosi si realizza in quattro passaggi:

- mobilitazione;
- spostamento verso la zona attiva;
- ancoraggio alla membrana plasmatica;
- fusione della vescicola con la membrana presinaptica.

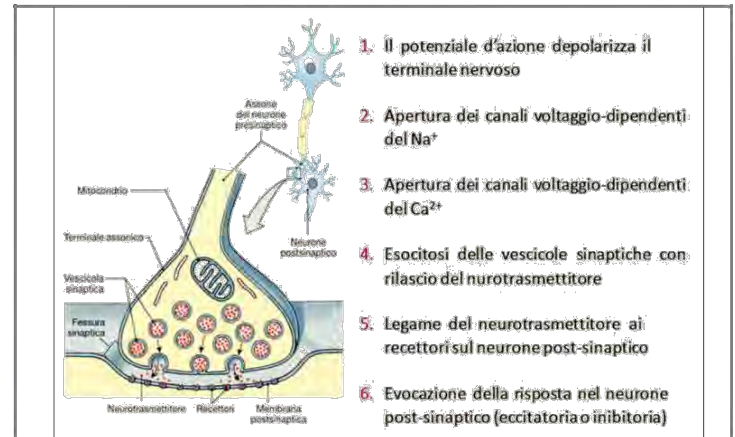
TRASMISSIONE NERVOSA



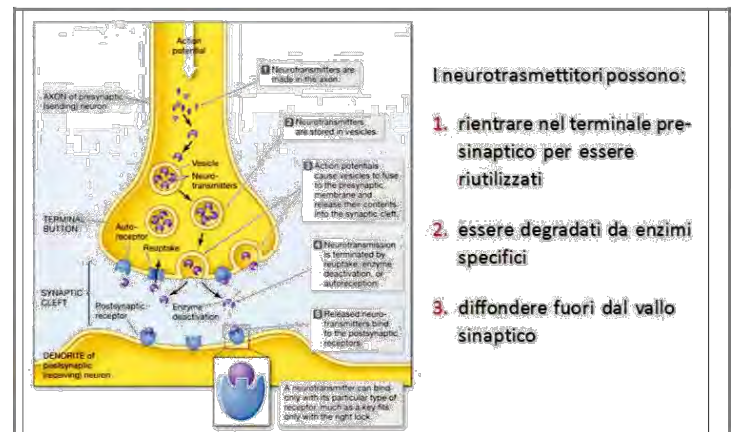
Il neurotrasmettitore, a sua volta, entra in contatto con la membrana postsinaptica dove sono presenti specifici **recettori**. Il legame del neurotrasmettitore al recettore provoca apertura o chiusura dei canali ionici e quindi variazione del **potenziale di membrana** (definito potenziale postsinaptico).

Per **recettore** si intende qualsiasi macromolecola biologica, caratterizzata da **aree chemiorecetttrici specifiche**, la cui funzionalità viene modificata dall'interazione con un ligando (per esempio un farmaco). Ciò comporta un cambio conformazionale responsabile di una serie di eventi che sfociano nella risposta biologica. I recettori possono essere sia fissi nella membrana cellulare, sia liberi a livello citosolico. Riportiamo alcuni tipi di recettori: di membrana, nucleari, citosolici, canali ionici, trasportatori, DNA, **enzimi** (COX, ACE- Renina, ACh, MAO, COMT, fosfodiesterasi).

SINAPSI CHIMICHE



SINAPSI CHIMICHE: NEUROTRASMETTITORI



rischio per le forme di AD a esordio tardivo, raggiungendo una frequenza media del 40 per cento dei casi di AD, mentre i soggetti con allele $\epsilon 2$ presentano un ridotto rischio di AD. La presenza dell'allele $\epsilon 3$ è invece indifferente. L'allele $\epsilon 4$ è anche associato a ipercolesterolemia e a aumento del rischio per l'**an-giopatia amiloide cerebrale**. Le varie isoforme di Apo-E regolano in maniera differenziata l'aggregazione e la *clearance* cerebrale di Ab e hanno distinte funzioni nel controllare il trasporto lipidico cerebrale, il metabolismo glucidico, il segnale neuronale, la neuroinfiammazione e la funzione mitocondriale.

FATTORI GENETICI E FATTORI DI RISCHIO NELLE DEMENZE

Sono elencati di seguito alcuni dei fattori genetici e di rischio più importanti che possono influenzare l'aumento dei casi di demenza.

• **Fattori genetici.** In una percentuale significativa (pari al 25-30 per cento dei casi) esiste una familiarità genetica, soprattutto per i familiari di primo grado di soggetti con AD. Nonostante l'alto numero di fattori genetici studiati, l'unico di cui sia stata dimostrata una correlazione con la malattia è l'**al-lele 4** della ApoE (ApoE4), che può incrementare la suscettibilità alla AD, sia nello sviluppo delle forme a esordio precoce sia di quelle a esordio tardivo. Altri geni chiamati in causa sono quelli per l'APP e per la presenilina 1.

• Fattori di rischio

Età: in generale, nei soggetti di età compresa tra i 40 e i 50 anni la demenza è molto rara. Essa è di solito legata a fattori genetici di rischio (per esempio, difetti a carico del cromosoma 14 e sindrome di Down). La prevalenza della demenza aumenta in modo esponenziale in funzione dell'età (Barberger-Ga-teau et al., *Disability Rehabilitation*, 1997; Cowan et al., *Epidemiology Review*, ▶

2000). Analizzando i dati per fascia d'età si nota che l'incidenza assume valori variabili tra lo 0,2 e l'8 per cento, rispettivamente, per i soggetti di età compresa tra i 60 e i 69 anni e gli over 85, nei confronti del resto della popolazione (Patterson et al., *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 2001).

Genere: gli effetti del genere sono controversi. Alcuni studi suggeriscono che il genere femminile sarebbe associato a un aumento del rischio.

Fattori di rischio vascolare: alcuni dei fattori di rischio responsabili dell'aterosclerosi aumentano anche la possibilità di insorgenza di AD; tra questi l'ipertensione arteriosa, l'ipercolesterolemia, il diabete mellito, l'obesità e il fumo di sigaretta. Per quanto riguarda l'**ipertensione arteriosa**, è soprattutto l'ipertensione scarsamente controllata associata a un più alto rischio di AD, ma i dati della letteratura sono contrastanti. Studi longitudinali riportano inoltre un effetto protettivo dei farmaci anti-ipertensivi, forse attraverso una riduzione delle lesioni aterosclerotiche e un miglioramento della perfusione cerebrale.

L'**ipercolesterolemia** che insorge intorno ai 50 anni di età è fattore di rischio per l'AD. Numerosi gli studi controllati che riportano una riduzione della prevalenza di AD nei soggetti in trattamento con statine. Ciò probabilmente è dovuto all'attività delle statine, che determina una riduzione dell'Ab, dimostrata sperimentalmente sia *in vitro* sia *in vivo*. Di contro, altri studi riportano solo modesti effetti o nessun beneficio a seguito dell'utilizzo delle statine.

In alcuni studi longitudinali su soggetti affetti da **diabete mellito** è stato trovato un incremento del rischio non solo per le demenze vascolari, ma anche per le malattie neurodegenerative, mentre in altri studi non vengono riportate correlazioni significative tra diabete mellito e AD. Alcuni autori attribuiscono il rischio per AD nei soggetti con diabete mellito alla presenza di co-morbilità, come l'ipertensione arteriosa e le dislipidemie.

Il rischio di AD è più elevato nei soggetti colpiti da **ictus cerebrale**, sia ischemico sia emorragico, o con patologie cardio-vascolari o arteriose periferiche. Anche la **dieta ricca in acidi grassi saturi** e **colesterolo** aumenta il rischio di AD. Infine l'**abuso di alcool** è stato associato al rischio AD, specialmente tra i portatori di ApoE4, ma il rischio è ridotto se il consumo di alcool è moderato. Da un punto di vista anatomico-patologico nei forti consumatori di alcool è possibile riscontrare danni cerebrali, ma anche nei modesti consumatori si notano segni di atrofia cerebrale o di ridotto volume cerebrale.

Esercizio intellettuale. Alcuni dati sembrano suggerire che il mantenersi "attivi" dal punto di vista intellettuale, con attività lavorative, ricreative, sociali o culturali, svolga un ruolo protettivo nell'insorgenza della AD. A sostegno di questa ipotesi è stato dimostrato che soggetti con un elevato grado di istruzione hanno minore probabilità di sviluppare la malattia.

ANATOMIA PATOLOGICA

L'esame **post-mortem** dei tessuti cerebrali è il solo elemento che permette di porre una diagnosi retrospettiva di certezza di malattia. A livello **macroscopico**, si riscontra una riduzione del volume dell'encefalo, con atrofia delle circonvoluzioni, in particolare a livello del lobo temporale e dell'ippocampo, e dilatazione dei ventricoli cerebrali.

Da un punto di vista **microscopico**, oltre alla perdita di neuroni e di sinapsi in selezionate aree cerebrali, due gli elementi fondamentali: i **grovigli neurofibrillari** e i **depositi di amiloide**, detti anche **placche senili**, cui può associarsi l'**angiopatia amiloide**.

• I **grovigli o aggregati neurofibrillari** sono ammassi di filamenti elicoidali presenti nel citoplasma dei neuroni intorno al nucleo della cellula (*figura 1*).

Sono presenti di solito nei neuroni dell'ippocampo, dell'amigdala e della porzione basale della parte anteriore dell'encefalo. Sono costituiti da un anormale deposito di **proteina tau** del citoscheletro, sotto forma di fibrille insolubili legate ad anomala iperfosforilazione. In condizioni normali, la proteina tau contribuisce all'organizzazione spaziale dei microtubuli e alla stabilità del citoscheletro. I grovigli neurofibrillari sono riscontrabili anche in altre patologie quali la Paralisi Sopranucleare Progressiva, la Malattia di Creutzfeldt-Jakob e la Demenza Fronto-Temporale.

Grovigli neurofibrillari

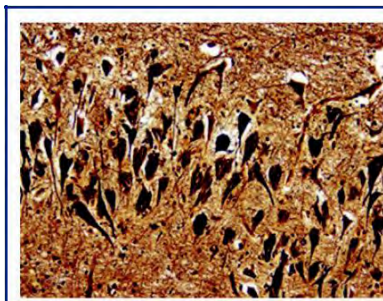


Figura 1

Placca Amiloide

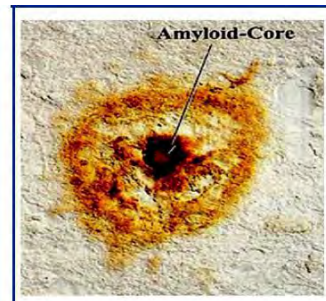


Figura 2

• Le **placche amiloidi** (*figura 2*) caratterizzate dalla presenza di Ab si formano a seguito del catabolismo incompleto di una proteina della membrana neuronale, la APP (*figura 3*). Le placche non sono specifiche della AD, in quanto sono presenti anche nell'invecchiamento cerebrale normale, ma nella AD si riscontrano in quantità maggiore con addensamento intorno agli assoni. Sono formazioni extracellulari in cui si riconosce una struttura centrale costituita da amiloide e una porzione periferica in cui si possono identificare detriti assonali. Sono localizzate soprattutto nella neocorteccia (frontale e temporo-parietale), nell'ippocampo e nel cingolo con compromissione delle vie associative e conseguente deficit delle funzioni superiori.

• L'**angiopatia amiloide** è caratterizzata da depositi di Ab sulle pareti dei vasi arteriosi dell'encefalo con aumento del rischio di ictus emorragici.

Formazione di una placca di Amiloide

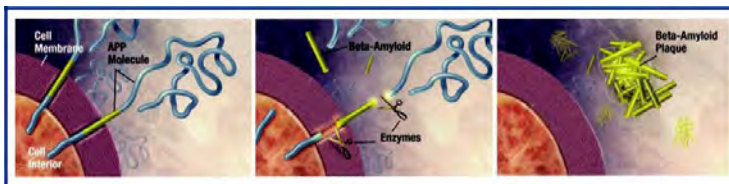


Figura 3

RECETTORI, NEUROTRASMETTITORI E MALATTIA DI ALZHEIMER

Tra i vari meccanismi chiamati in causa nell'origine dei disturbi cognitivi in corso di malattia di Alzheimer (AD), oltre alla presenza di placche di Ab o di grovigli neurofibrillari, sono documentate alterazioni a carico di recettori e di

neurotrasmettitori. Questi studi sono importanti perché l'individuazione di recettori coinvolti nella patogenesi della AD potrebbe rappresentare una fonte non secondaria per l'individuazione di nuovi interventi farmacologici. Saranno esaminati di seguito i principali recettori coinvolti nella AD.

♦ Recettori colinergici

Nella AD particolarmente colpiti sono i **neuroni colinergici** (vedi box sotto), in particolar modo quelli delle aree corticali, sottocorticali e delle aree dell'ippo-campo. Quest'ultima è una struttura encefalica che svolge un ruolo fondamentale nell'apprendimento e nei processi di memorizzazione. In molte aree cerebrali in corso di AD è stata dimostrata una riduzione del numero di recettori nicotinici, in particolare degli "a7", anche se tale riduzione

appare aspecifica in quanto riscontrabile nell'invecchiamento fisiologico (Sabbagh et al., *Arch Neurol*, 2006). Sembra tuttavia, da studi sperimentali in corso di AD in fase precoce, che i recettori nicotinici "a7" fornirebbero una neuroprotezione soprattutto a livello ippocampale, mentre agonisti degli stessi "a7" sarebbero in grado di migliorare i deficit cognitivi (Chen et al., *J Neurosci Res*, 2010). Anche per altri recettori nicotinici, soprattutto gli a4 e i b2, appare evidente un loro decremento, strettamente correlato con la gravità del deficit cognitivo (Sabri et al., *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2008). In che modo l'attività dei recettori nicotinici per l'ACh può essere associata a un miglioramento dei processi cognitivi in AD? Probabilmente, l'attivazione di tali recettori può incrementare l'afflusso di calcio citoplasmatico, che ▶

FISIOLOGIA DELLA NEUROTRASMISSIONE COLINERGICA

I **neuroni colinergici** controllano attività corticali e ippocampali connesse con l'apprendimento e la memoria, e attività più profonde, comprendenti l'induzione del sonno REM, dipendenti da vie localizzate nel ponte e nel talamo. L'**Acetilcolina** (ACh) utilizzata dai neuroni efferenti del sistema nervoso centrale, compresi i motoneuroni (somatici), i neuroni pregangliari del sistema nervoso autonomo simpatico e i neuroni pre e post gangliari del sistema nervoso autonomo parasimpatico (figura A).

NEURONI COLINERGICI NEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

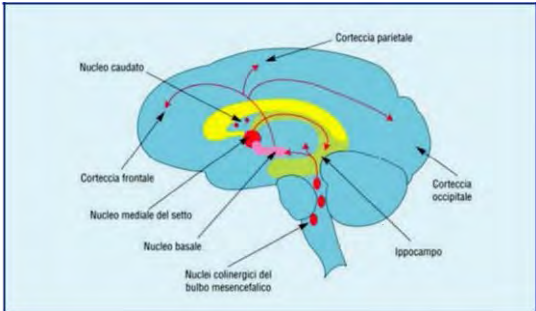


Figura A

L'ACh viene sintetizzata nei terminali sinaptici delle fibre colinergiche a partire dalla colina e dall'acetil-coenzima A (acetil-CoA) ad opera dell'enzima colinacetiltransferasi (colinacetilasi). La colina è una piccola molecola concentrata nelle membrane fosfolipidiche, mentre l'Acetil-CoA rappresenta l'intermediario metabolico tra glicolisi e ciclo di Krebs. La sintesi di ACh, a partire da queste due sostanze, avviene lungo il terminale assonale. Una volta sintetizzata, l'ACh viene immagazzinata in vescicole che al sopraggiungere di un impulso nervoso, attraverso l'ingresso di una grande quantità di calcio nel terminale presinaptico, si legano alla membrana presinaptica, liberando per esocitosi il proprio contenuto. Buona parte dell'ACh viene poi immediatamente degradata dall'**acetilcolinesterasi (AChE)**, enzima collocato in prossimità dei recettori colinergici, che agisce rompendo il legame tra acetato e colina. La colina viene prontamente riassorbita dal terminale pre-sinaptico, mediante uno specifico trasportatore sodio-dipendente, e utilizzata per la sintesi di nuova ACh, attraverso l'enzima colina-acetiltransferasi. L'azione di questo enzima è molto importante, poiché consente di interrompere la trasmissione dell'impulso nervoso (figura B). L'ACh interagisce con due tipi di recettori: **muscarinici** e **nicotinici**, poiché una sottopopolazione di recettori colinergici si lega specificamente con la **muscarina** (alcaloide estratto dal fungo *Amanita muscaria*), mentre un'altra sottopopolazione degli stessi recettori si lega in modo specifico alla **nicotina** (alcaloide estratto dalla pianta di tabacco), vedi *tabella 1*. Si tratta di molecole con azione agonista in quanto entrambe mimano, sui propri recettori, le azioni dell'ACh. Per i due tipi di recettore sono state individuate anche molecole dotate di azione antagonista: i recettori nicotinici sono bloccati dal curaro e dall'esametonio, quelli muscarinici dall'atropina. **Recettori nicotinici**: recettori ionotropi, noti anche come nicotinici di Acetilcolina (nACh), che mediano la trasmissione **sinaptica veloce** e sono presenti nelle sinapsi gangliari del Sistema Nervoso Vegetativo oltre che nella giunzione neuromuscolare del sistema motorio somatico e in diversi distretti del Sistema Nervoso Centrale. Sono canali ionici attivati dall'interazione con il **ligando**. Sono noti 5 tipi di sub unità (a, b, g, d, e) con elevata omologia di sequenza ed organizzate in pentamero per formare un canale funzionante per cationi. La loro attivazione causa un rapido aumento della permeabilità cellulare al Na⁺ e al K⁺, seguita da depolarizzazione ed eccitazione. **Recettori muscarinici**: recettori metabotropici (mACh) che appartengono alla superfamiglia di proteine recettoriali le cui funzioni sono mediate dalle proteine G. La clonazione genica ha consentito di rilevare l'esistenza di **cinque tipi distinti** (M1, M2, M3, M4, M5) di recettori muscarinici che si differenziano per localizzazione anatomica,

CARATTERISTICHE MORFO-FUNZIONALI DELLA SINAPSI COLINERGICA

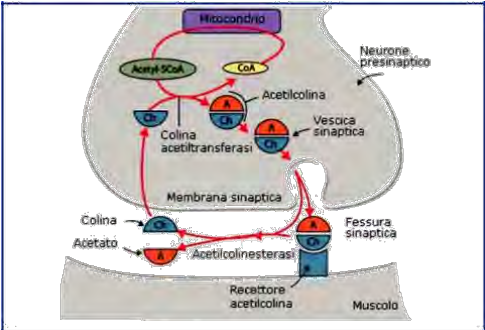


Figura B

meccanismi di trasduzione e specificità farmacologica. Sono accoppiati a proteine G determinando:

- attivazione della fosfolipasi C (PLC);
- inibizione dell'adenilato ciclasi;
- attivazione canali K⁺ e inibizione canali Ca⁺⁺;
- mediazione degli effetti dell'ACh a livello postgangliare (organi periferici).

Differenze tra i recettori nicotinici e muscarinici dell'Acetilcolina

Tipo di recettore	Localizzazione	Sottotipo	Effetto
Nicotinici	Cervello; sinapsi gangliari (simpatico e parasimpatico); placca neuromuscolare; terminazioni nervose dei nervi splancnici	- Recettori del SNC	- Neurotrasmissione
		- Recettori gangliari	- Neurotrasmissione
		- Recettori muscolari	- Contrazione muscolo striato
Muscarinici	Terminazioni nervose parasimpatiche post-gangliari; fibre colinergiche del sistema nervoso simpatico deputate al controllo di ghiandole esocrine	- M1 (neuronal)	- Neurotrasmissione, vasodilatazione periferica, secrezione gastrica
		- M2 (cardiaci)	- Inibizione vagale, bradicardia
		- M3 (ghiandolari e muscolo liscio)	- Secrezione ghiandolare e contrazione muscolatura liscia viscerale
		- M4 e M5 (SNC)	- Non definito

Tabella 1

influenzerebbe una serie di processi intracellulari calcio-dipendenti, tra cui una maggiore liberazione di neuro-trasmettitori e una differente espressione genica. (Turner, J Neurosci, 2004). C'è poi da considerare che il peptide Ab agisce negativamente sul sistema colinergico e in particolare sulla sintesi e sul rilascio di ACh con alterazione della plasticità sinaptica e progressivo declino cognitivo (Lilja et al., J Alzheimers Dis., 2011), vedi figura 4. Sono soprattutto i recettori nicotinici ad essere studiati, ma contributi recenti suggeriscono anche un coinvolgimento dei **recettori muscarinici** in corso di AD (Medeiros et al., Am J Pathol, 2011).

Meccanismi dei recettori colinergici nicotinici in AD

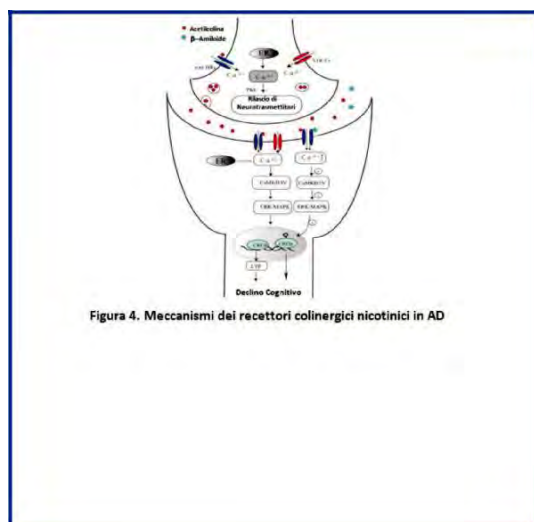


Figura 4. Meccanismi dei recettori colinergici nicotinici in AD

Figura 4

• Recettori serotoninergici

Sono stati identificati numerosi **recettori della serotonina** (o 5-idrossi triptamina o 5-HT) e molti sono **accoppiati a Proteine G** (da 5-HT₁ a 5-HT₁₅, ad esclusione di 5-HT₃) che stimolano diverse vie di trasduzione del segnale. I più rilevanti e diffusi sono i recettori 5-HT₁ (classificati da 5-HT_{1A} a 5-HT_{1F}) accoppiati a Proteina G_i e ad azione inibitoria. Hanno frequentemente localizzazione presinaptica e la loro azione di inibizione del rilascio dei neurotrasmettitori si esercita in varie aree del sistema nervoso centrale. Diversi dati, sia sperimentali che clinici, sottolineano il ruolo nei processi cognitivi della 5-HT e dei suoi recettori. L'attivazione, o il deficit, di alcuni di questi recettori è correlata variamente con i processi di apprendimento e di memoria o con la presenza di deficit cognitivi (Sumiyoshi et al., Schizophr Res, 2007). In particolare, per il recettore 5-HT_{1A} è stata dimostrata, a livello dell'ippocampo, una correlazione negativa con la memoria verbale; la stessa memoria verbale appare compromessa in volontari sani sotto l'azione di un agonista del recettore 5-HT_{1A} (Yasuno et al., Am J Psychiatry, 2003). Un incremento della densità di tale recettore in varie aree cerebrali, correlata con il danno cognitivo in soggetti con AD, avrebbe un'influenza positiva sui processi di memoria (Truchot et al., Neuroimage, 2008). Questi studi forniscono le basi per un uso in corso di AD di antagonisti del recettore 5-HT_{1A}.

Al contrario, la riduzione nelle corteccie frontale e temporale di un altro recettore, il 5-HT_{1B/1D}, è significativamente associata alla presenza di deficit

cognitivi in soggetti con AD e basso punteggio al *Mini-Mental State Examination* (Garcia-Alloza et al., Neuropsychopharmacology, 2004). Anche per il recettore 5-HT₂, ampiamente diffuso nell'encefalo, la sua carenza è strettamente correlata con la presenza di turbe cognitive: di questo recettore e della sua frazione 5-HT_{2A} è stata riscontrata una significativa riduzione nei neuroni delle corteccie frontale e temporale in soggetti con AD in fase avanzata (Lai et al., Psychopharmacology, 2005). Al contrario, i recettori 5-HT₄ non sembrano coinvolti nella genesi dei processi cognitivi.

Interessanti appaiono gli studi su un altro recettore per la serotonina, il 5-HT₆, presente soprattutto nell'ippocampo, nello striato e nelle aree corticali cerebrali. È stato ipotizzato che alterazioni strutturali di questo recettore favorirebbero la formazione di placche amiloidi e contribuirebbero alla neurotossicità della proteina tau, con peggioramento dei processi cognitivi (Xiong et al., Neurobiol Aging, 2004), mentre un suo blocco funzionale porterebbe a un miglioramento dei processi mnemonici e di apprendimento (Perez-García and Meneses, Pharmacol Biochem Behav, 2005).

Ma c'è di più. L'uso sperimentale di antagonisti recettoriali anti-5-HT₆ migliora significativamente la memoria spaziale e l'acquisizione e la conservazione di nuove informazioni, suggerendo, anche in questo caso, un potenziale ruolo nel trattamento dei deficit cognitivi (Da Silva Costa et al., Neuropsychopharmacology, 2009). Per quanto riguarda il meccanismo d'azione dei recettori 5-HT₆, si ipotizza che essi possano modulare un'ampia varietà di neurotrasmettitori, come glutammato e acetilcolina, facilitando così i processi di apprendimento e memoria (West et al. Neuroscience, 2009).

• Recettori Adrenergici

È possibile distinguere due gruppi di recettori adrenergici, gli α e i β , con diversi sottotipi (α_1 , α_2 , β_1 , β_2 , e β_3). Entrambi presenti nel cervello umano, una loro riduzione è significativamente correlata con la presenza di deficit cognitivi in corso di AD (Laureys et al., Prog Neurobiol, 2010), come dimostrato dalla bassa densità di recettori α_2 nella corteccia prefrontale e nell'ippocampo. Al contrario, una frazione dei recettori β , i β_2 , risulta aumentata nella corteccia prefrontale e nell'ippocampo in corso di AD.

• Recettori dopaminergici

Molto più studiati in corso di malattia di Parkinson, i recettori dopaminergici sembrano anche coinvolti nei processi cognitivi. Ci sono due differenti classi di recettori dopaminergici i **D1-like** e i **D2-like**, con cinque sottotipi:

D₁, D₂, D₃, D₄, D₅.

Sia i D₁ che i D₂ possono essere implicati nei processi di apprendimento e di memoria e la loro localizzazione più importante è nella corteccia prefrontale (Beaulieu and Gainetdinov, Pharmacol Rev, 2011); alcuni studi hanno dimostrato un loro ruolo significativo nel modulare la plasticità sinaptica e nel mediare i processi cognitivi. Sono dimostrate strette interazioni dopaminergico-colinergica e dopaminergico-glutamatergica che possono giocare un ruolo nell'ansia, nell'apprendimento e nella memoria (El-Ghundi et al., Rev Neurosci, 2007).

Mentre i recettori D₁ sono ridotti soprattutto nel putamen e nel caudato, un decremento dei recettori D₂ è evidente nell'ippocampo, in associazione a una contemporanea compromissione della memoria verbale (Kemppainen et al., Eur J Neurosci, 2003). La riduzione dei recettori dopaminergici è positivamente correlata con la gravità dei disturbi cognitivi in corso di AD e un aspetto interessante è che nei soggetti con AD e anomalie comportamentali è stata riscontrata una riduzione della densità del recettore D₂ a livello dello striato (Tanaka et al., Ann Nucl Med, 2003).

♦ N-methyl-D-aspartate receptors

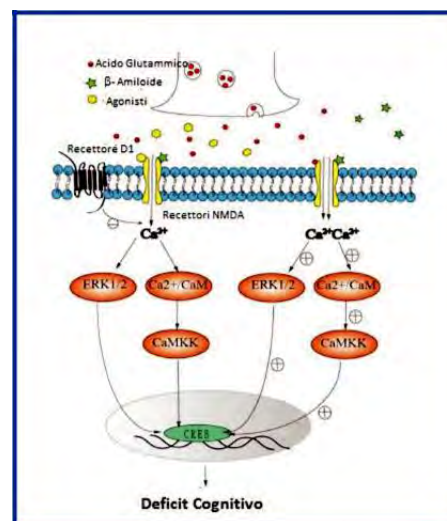
I recettori N-methyl-D-aspartate (**NMDA**) sono presenti nella corteccia cerebrale, nell'ippocampo, nel nucleo *accumbens* e nello striato.

Alterazioni a carico di tali recettori sono strettamente correlate con importanti funzioni cerebrali, quali l'apoptosi neuronale, la depressione e l'attenzione (Wang et al., *Exp Neurol*, 2009); a livello dell'amigdala e dell'ippocampo, gli stessi recettori mediano l'ansia e la paura (Harré et al., *Eur J Neurosci*, 2008). I recettori NMDA sono marcatamente ridotti nell'ippocampo e nello striato in pazienti con AD (Mishizen-Eberz et al., *Neurobiol Dis*, 2004) e tale riduzione

strettamente associata al declino cognitivo e all'ansia. Anche le subunità NR2A e NR2B del recettore NMDA sono state ampiamente valutate in corso di AD: in particolare la subunità NR2A è significativamente ridotta nel giro orbito-frontale in soggetti con AD e ansia di grado elevato, mentre entrambi le subunità sono ridotte nella corteccia entorinale e nell'ippocampo (Bi and Sze, *J Neurol Sci*, 2002).

È noto che la AD è caratterizzata da atrofia corticale, notevole perdita di neuroni e di sinapsi, apoptosi, gliosi reattive, placche di amiloide extracerebrale e grovigli neurofibrillari. È stata avanzata l'ipotesi che le stesse placche di amiloide portino a una perdita neuronale e a un deterioramento sinaptico in corso di AD attraverso una mediazione dei recettori NMDA: secondo alcuni autori sia la proteina tau, sia le placche di amiloide iperattivano i recettori NMDA causando un iperafflusso di ioni calcio all'interno dei neuroni con conseguente neuro-tossicità (Fortin et al., *J Neurosci*, 2010), vedi figura 5.

Infine la stessa Ab induce stress ossidativo neuronale attraverso un meccanismo recettoriale NMDA-dipendente, che può essere in parte bloccato dalla memantina, antagonista del recettore NMDA (De Felice et al., *J Biol Chem*, 2007). Si ricorda che la memantina è un farmaco ampiamente utilizzato nella cura della AD.



*Possibile associazione tra recettori NMDA e AD. In corso di AD, la proteina tau e le placche amiloide attivano i recettori NMDA e ciò può determinare un iperafflusso di Ca²⁺ ioni nei neuroni dopaminergici con conseguente neuro-tossicità (Xu et al., *Prog Neurobiol*, 2012)*

Figura 5

TEST

QUALI SONO GLI ENZIMI CHE DEGRADANO L'AMYLOID PRECURSOR PROTEIN?

Secretasi
Amilasi
Fosforilasi
Proteinasi

QUAL È L'UNICO FATTORE DI RISCHIO GENETICO RICONOSCIUTO PER LA DEMENZA DI ALZHEIMER?

ApoE 4
Presenilina 1
Presenilina 2
APP 2

I GROVIGLI NEUROFIBRILLARI SONO

COSTITUITI DA: a) Proteina tau
b) Amiloide beta
Sinucleina alfa
Presenilina 1

LA MEMANTINA AGISCE SUI

RECETTORI: a) NMDA

b) 5-HT6
nicotinici alfa 7
adrenergici beta 2

QUALE ENZIMA DEGRADA

L'ACETILCOLINA? a) Acetilcolinesterasi

b) Colintransferasi
Acetilcolinproteasi
Acetilcolin fosforilasi

I GROVIGLI NEUROFIBRILLARI SI FORMANO PER UN PROCESSO DI:

Iperfosforilazione
Amiloidosi
Iperacetilazione
Depolarizzazione

MODULO 3

Aspetti preclinici e clinici della malattia di Alzheimer

ABSTRACT

Nel modulo si descrive il declino cognitivo lieve o *Mild Cognitive Impairment*, condizione di transizione tra l'invecchiamento cerebrale fisiologico e la fase iniziale di demenza. Sono poi illustrate le diverse fasi della malattia di Alzheimer: il corredo sintomatologico iniziale e il progressivo aggravamento delle funzioni cognitive, neurologiche e comportamentali. Vengono riportati i criteri per la valutazione della compromissione cognitiva e dello stato funzionale del paziente con AD

Pietro Biagio Carrieri, Ilaria Cerillo

Dipartimento di Neuroscienze,

Scienze Riproduttive e Odontostomatologiche,
Università Federico II, Napoli

"Il tempo seppellirà, cancellandone la memoria,
le cose che risplendono"

Orazio

FASE PRECLINICA: DECLINO COGNITIVO LIEVE

Il **declino cognitivo lieve o mild cognitive impairment (MCI)** è una condizione che si colloca tra il normale invecchiamento cerebrale e la fase iniziale di una demenza: riguarda soggetti anziani che presentano un deficit cognitivo sub-clinico. Molti studi dimostrano che i soggetti con MCI presentano un rischio maggiore di sviluppare una malattia di Alzheimer (AD), rispetto alla popolazione sana, in una percentuale che oscilla dall'1 al 25 per cento per anno (Dawe et al *Int J Geriatr Psychiatry* 1992).

La **diagnosi di MCI** si caratterizza per la compromissione di una singola area cognitiva, in genere, della memoria, valutata in maniera oggettiva con l'ausilio di test neuropsicologici. Rimangono inalterate le normali attività della vita quotidiana in assenza di demenza.

Sono state proposte differenti forme di MCI (*tabella 1*) a seconda se sia pre-sente o meno compromissione:

- della memoria senza altri deficit cognitivi,
- di una singola funzione cognitiva con processi mnemonici normali, • della memoria con altre funzioni cognitive.

Per la MCI di tipo amnesico sono stati proposti criteri diagnostici più specifici (*tabella 2*) (Petersen et al. *Neurology* 2001; Petersen, *J Intern Med* 2004).

Inizialmente si era ipotizzato che tutti i soggetti con MCI fossero portatori di lesioni istologiche tipiche di AD (Morris et al. *Neurology*, 1991), ma in realtà non tutti questi soggetti progredivano verso la AD. Anzi spesso i pazienti con MCI apparivano differenti sia dai soggetti normali di pari età sia dai soggetti con AD con modesti disturbi cognitivi, costituendo pertanto una entità clinica a sé stante (Petersen et al. *Arch Neurol* 1999).

Nonostante i numerosi dati della letteratura, molte domande restano tuttora aperte. In particolare, per quale motivo, nonostante la presenza di placche senili con depositi di amiloide b (Ab), i soggetti con MCI non presentano una franca demenza? Esistono meccanismi compensatori che possono bilanciare gli effetti nocivi della Ab?

Recenti evidenze hanno mostrato che sostanziali alterazioni biologiche e tutti i maggiori processi pato-fisiologici associati alla AD sono già presenti da tempo. Allo scopo di effettuare una efficace prevenzione secondaria nella AD, è importante identificare individui cognitivamente intatti, ma a rischio di AD. I futuri trattamenti farmacologici pertanto dovrebbero essere somministrati prima dell'emergere di chiari sintomi della malattia (Golde TE et al *Neuron* 2011).

Uno dei contributi più recenti alla comprensione della AD è stato un nuovo inquadramento della malattia: da **statica - difensiva a dinamica - compensatoria** (Lazarczyk et al *BMC Med* 2012).

Secondo il **modello statico**, le lesioni tipiche dell'AD aggrediscono il cervello portando alla perdita progressiva di neuroni e di sinapsi, prima del manifestarsi dei deficit cognitivi. La comparsa del declino cognitivo dipenderebbe quindi dalla gravità della distruzione neuronale e dalla quantità delle riserve strutturali. Secondo il **modello dinamico**, invece, l'espressione della AD varia molto nel tempo a seconda della vulnerabilità individuale, della gravità della malattia a livello cellulare e della efficacia di meccanismi compensatori.

Sia il normale processo di invecchiamento cerebrale che l'AD sono associati a perdita di neuroni e ad accumulo di Ab e di grovigli neurofibrillari; tuttavia l'estensione e la distribuzione delle lesioni non sono le stesse nei due casi. Negli anziani non dementi, grovigli neurofibrillari si trovano principalmente

Varie forme di MCI (*Mild Cognitive Impairment*)

- MCI di tipo amnesico con compromissione della memoria senza altri deficit cognitivi (*a-MCI*)
- MCI con compromissione di una singola funzione cognitiva, esclusa la memoria (*non a-MCI single domain*)
- MCI con compromissione di più funzioni cognitive (come linguaggio, funzioni esecutive, abilità visuo-spaziali), esclusa la memoria (*non a-MCI multiple domain*)
- MCI con compromissione di più funzioni cognitive, inclusa la memoria (*a-MCI multiple domain*)

Fonte: Petersen RC et al. , Neurology, 2001

Tabella 1

Criteri diagnostici per MCI (*Mild Cognitive Impairment*) di tipo amnesico (*a-MCI*)

- ♦ Deficit di memoria confermato da un familiare o da un *caregiver*
- ♦ Obiettivo deficit di memoria per l'età (mediante test neuropsicologici)
- ♦ Sostanziale conservazione delle capacità cognitive generali
- ♦ Nessun interessamento per le attività quotidiane, sia lavorative sia sociali ♦ Non demenza

Fonte: Petersen RC, J Intern Med , 2004

Tabella 2

nell'ippocampo, mentre in corso di demenza si assiste a una loro progressiva diffusione nella corteccia temporale. La quantità totale di grovigli nell'ippocampo, nella corteccia entorinale e prefrontale è fortemente predittiva di un deficit cognitivo (Giannakopoulos et al *Acta Neuropathol* 2007). In quest'ultima condizione si assiste anche a una massiva perdita di neuroni piramidali nel corno d'Ammone dell'ippocampo (West MJ et al *Lancet* 1994). Si può pertanto affermare che la perdita di neuroni e la distribuzione spaziale nell'anziano normale

qualitativamente e quantitativamente differente rispetto all'AD. Appare pertanto importante la necessità di una diagnosi precoce, anni prima della comparsa di deficit cognitivi.

MALATTIA DI ALZHEIMER: LA SINTOMATOLOGIA

In base all'età vengono distinte due differenti forme di AD:

- ♦ a insorgenza precoce, se la demenza esordisce entro i 65 anni;
- ♦ a insorgenza tardiva, se i sintomi compaiono dopo i 65 anni.

Nel decorso della malattia possono essere distinte tre differenti fasi: fase iniziale, fase intermedia e fase avanzata (figura 1).

FASE INIZIALE

Anche se gli aspetti sintomatologici iniziali sono molto variabili, la AD esordisce abitualmente in maniera subdola con **deficit mnemonici** e in particolare con difficoltà nel ricordare gli eventi recenti (dimenticare appuntamenti o collocare oggetti in posti sbagliati) o con lieve disorientamento temporale. Di solito il paziente non è consapevole dei suoi problemi mnemonici o della presenza di eventuali altri disturbi cognitivi, ma sono i familiari a chiedere l'intervento medico. Successivamente cominciano a essere compromesse le capacità di critica e di giudizio e vengono messi in atto progetti o incombenze non compatibili con le condizioni cliniche oppure azioni potenzialmente pericolose, come la guida

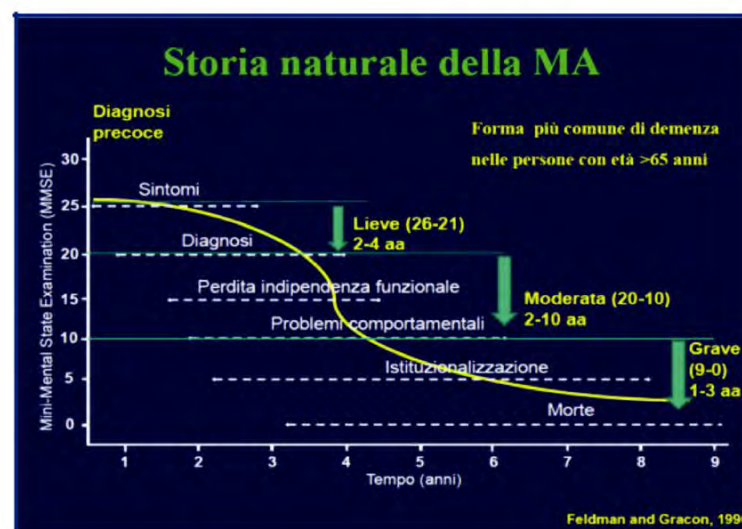


Figura 1

di un'autovettura (30 per cento). Possono inoltre comparire iniziale difficoltà in attività più complesse, come le relazioni sociali e il lavoro, oppure perdita di iniziativa e difficoltà ad affrontare situazioni nuove.

In una fase iniziale può anche essere presente una **sindrome depressiva**, che è riscontrabile in circa la metà dei pazienti e che in qualche caso può determinare un comportamento suicidario. Tuttavia la prevalenza di depressione in corso di AD è controversa, con stime oscillanti tra 0 a 86 per cento. Uno dei motivi di questa grande variabilità è legato alla difficoltà di accertare la presenza reale di depressione in corso di AD, in quanto alcuni sintomi, come la perdita di attenzione e di concentrazione e la riduzione degli interessi, tipici della depressione, possono essere confusi con altri disturbi, come l'apatia.

Per quanto riguarda i **disturbi del linguaggio**, in fase iniziale può comparire difficoltà nel trovare le parole adatte (**anomie**); in altri casi parole di uso comune vengono sostituite da termini *passé-partout*, come **coso o cosa**, o da circonlocuzione o giri di parole (vedi riquadro a pagina 38).

Sempre in fase iniziale di malattia può comparire **apatia**, definita come ridotta motivazione non attribuibile ad alterazione dei livelli di coscienza, o a deficit cognitivi o a problematiche emozionali (vedi riquadro a pagina 38). È un sintomo molto comune in AD e può giungere sino al 92 per cento dei casi. Anche la valutazione dell'apatia in corso di AD può essere difficile, perché non sempre è chiaro se la riduzione delle attività del paziente con AD sia legata alla apatia o alla incapacità di svolgere determinate azioni, oppure a una sindrome depressiva.

Turbe comportamentali possono essere presenti già in fase iniziale e tra questi indifferenza agli eventi familiari, irascibilità, impulsività, egocentrismo, ritiro sociale. Raramente aprono il quadro clinico sintomi, più tipici delle fasi avanzate, come agitazione psicomotoria, allucinazioni, false convinzioni o sospettosità nei confronti soprattutto di familiari, incolpati di rubare oggetti o soldi, che il soggetto con AD ha invece collocato in altri posti.

FASE INTERMEDIA

I **deficit di memoria** si aggravano progressivamente con incapacità ad acquisire nuove informazioni. Anche l'orientamento temporo-spaziale peggiora, e in taluni casi, diviene deficitario l'orientamento all'interno della propria abitazione. Questi soggetti sono inoltre molto sensibili a eventi ▶

Principali deficit cognitivi nella malattia di Alzheimer

Le Funzioni Cognitive sono le capacità che ci permettono di interpretare e gestire le informazioni che vengono dal mondo esterno e tra queste il linguaggio, la comprensione, la memoria, l'apprendimento, la concentrazione e l'attenzione, l'orientamento temporo-spaziale, il pensiero astratto, la capacità di calcolo, il giudizio e la critica. Nell'ambito delle funzioni cognitive molta importanza rivestono le Funzioni Esecutive : che modulano i processi di pianificazione, controllo e coordinazione del sistema cognitivo. Le funzioni esecutive permettono di selezionare delle azioni specifiche per un determinato contesto, di mettere in atto strategie per realizzare degli obiettivi, di modificare il proprio comportamento adattandolo a nuove condizioni ambientali, per esempio inibendo o rimandando una risposta o un'azione al momento giudicata inadeguata.	
Disturbi della memoria (Amnesie)	• Disturbo della memoria recente (Cosa ho mangiato oggi? Che giorno è oggi? Dove mi trovo?) • Disturbo della memoria episodica -autobiografica (Dove sono nato? Che professione ho svolto?) • Deficit memoria procedurale (Che cosa so fare? So suonare uno strumento musicale?) • Deficit della memoria semantica (Chi era Leonardo Da Vinci o Dante Alighieri?)
Disturbi del linguaggio (Afasie)	• Anomie: difficoltà nel reperire le parole appropriate spesso sostituite da termini <i>pass-partout</i> come "cosa, cosa" • Difficoltà nella produzione delle parole (Afasia motoria) • Difficoltà nella comprensione del linguaggio (Afasia sensoriale) • Impoverimento del linguaggio
Agnosie	Disturbo della percezione caratterizzato dal mancato riconoscimento di oggetti, persone o figure già noti con canali sensoriali integri; frequente è la prosopoagnosia , vale a dire il mancato riconoscimento dei volti di familiari o di persone note.
Aprassia	Incapacità di compiere gesti coordinati e diretti verso un fine determinato, pur in presenza di abilità motorie conservate (aprassia dell'abbigliamento, aprassia ideomotoria).
Confabulazione	Costruzione fantastica di falsi ricordi riferiti a situazioni e avvenimenti irreali, prendendo spunto da un qualunque suggerimento o domanda. Esperienze immaginarie riempiono i vuoti di memoria oppure fatti del passato vengono considerati come accaduti di recente, con confusione tra avvenimenti attuali e del passato.

esterni come un lutto, un intervento chirurgico di modesta entità o anche il semplice ricovero in ambiente ospedaliero. A volte è sufficiente l'allontanamento dalla propria abitazione, anche per pochi giorni, per peggiorare sensibilmente il deficit cognitivo.

Il **linguaggio** peggiora e compaiono turbe nell'espressione verbale (**afasia motoria**) e nella comprensione verbale e scritta (**afasia sensoriale**) con progressivo impoverimento del linguaggio; il soggetto tende a usare frasi stereotipate.

In questa fase compaiono alcuni aspetti tipici come **confabulazioni**, di **aprassia** e di **agnosia** (*vedi riquadro in alto*).

• La **confabulazione** consiste nella costruzione fantastica di falsi ricordi, riferiti a situazioni e avvenimenti irreali, che prendono spunto da un qualunque suggerimento o domanda; esperienze immaginarie riempiono i vuoti

di memoria oppure fatti del passato vengono considerati come accaduti di recente, con confusione tra avvenimenti attuali e del passato.

- L'**aprassia** è invece l'incapacità di compiere gesti coordinati e diretti verso un fine determinato, pur in presenza di abilità motoria conservate.
- L'**agnosia** è un disturbo della percezione caratterizzato dal mancato riconoscimento di oggetti, persone o figure già noti con canali sensoriali integri; frequente è la **prosopoagnosia**, vale a dire il mancato riconoscimento dei volti di familiari o di persone note. Si accentuano i **fenomeni di aggressività**, sia verbale che fisica, con prevalenza dal 25 al 67 per cento dei casi. Le aggressioni verbali sono più frequenti negli uomini e nei pazienti con false convinzioni. Talora si assiste a un comportamento asociale, con disinibizione e atteggiamenti inappropriati in pubblico, mancato rispetto delle norme convenzionali, scarsa cura dell'igiene personale. In questa fase può presentarsi vagabondaggio, con allontanamenti frequenti dal proprio domicilio, e affaccendamento senza scopo. Franchi **episodi psicotici** sono presenti sino al 40 per cento dei casi e i sintomi più comuni sono **allucinazioni** e **deliri** di tipo paranoideo semplici, non bizzarri. Le allucinazioni in corso di AD sono più frequentemente visive, al contrario di quello che succede in corso di schizofrenia in cui le allucinazioni sono prevalentemente uditive. Questi sintomi tendono poi a scomparire nel tempo con la progressione della demenza, ma più che a un miglioramento della sintomatologia psicotica possono attribuirsi a turbe espressive del linguaggio, in quanto nelle fasi avanzate i soggetti con AD non sono in grado di esprimersi verbalmente.

I disturbi del comportamento e i sintomi psicotici, oltre a determinare una più rapida progressione del decorso, hanno un'influenza negativa sulla **gestione del paziente** e sulla prognosi. Da non sottovalutare l'impatto sui familiari e sui **caregivers** che vedono aumentare il loro carico assistenziale e che comporta una più frequente istituzionalizzazione del paziente (*tabella 3*).

Una precoce identificazione delle turbe psicotiche e un rapido intervento farmacologico possono ridurre la cronicizzazione dei disturbi psichiatrici e le ricadute negative su parenti e **caregivers**.

Turbe del comportamento in soggetti con malattia di Alzheimer

• Stato confusionale, con disorientamento temporo-spaziale • Comportamento aggressivo • Disinibizione, condotte inadeguate • Vagabondaggio, affaccendamento senza scopo • Ansia, paura, insonnia, depressione • Agitazione, collera • Disturbi dell'appetito: anoressia, iperfagia • Apatia • Allucinazioni, deliri

Tabella 3

Il termine esecutivo, di derivazione anglosassone "executive", ha il significato di "prendere delle decisioni", pertanto in italiano sarebbe più corretto utilizzare il termine "decisionale" (funzioni decisionali) per non attribuire il significato di funzioni strettamente esecutive.

Il delirio è un convincimento errato collegato a un disturbo del contenuto del pensiero, che può essere presente in varie patologie come schizofrenia, sindrome depressive o maniacali, disturbi deliranti cronici, demenze. Si tratta di un modello mentale inadeguato della realtà, con rielaborazioni apparentemente razionali e lucide di un sistema di credenze errate. Nel **delirio bizzarro**, il soggetto aderisce invece a delle credenze totalmente non plausibili per la cultura di riferimento (es. rapimento da extraterrestri).

FASE AVANZATA

In questa fase vi è perdita completa delle capacità cognitive, con disorientamento temporo-spaziale, perdita del linguaggio, sino al mutismo, incontinenza sfinterica, comparsa di piaghe da decubito. Può essere presente **disfagia** che compromette lo stato di nutrizione e di idratazione e che può anche essere causa di polmoniti *ab ingestis*. Compaiono segni e **sintomi neurologici**

Principali complicanze nelle fasi iniziali e avanzate della malattia di Alzheimer

COMPLICANZE	
Fasi Iniziale/Intermedia	Fase Avanzata
Danni da incidenti domestici Disorientamento topografico Malnutrizione Iatrogenesi	Cadute Malnutrizione Incontinenza Allettamento Piaghe da decubito

Tabella 4

Schematizzazione dei sintomi principali che caratterizzano le differenti fasi della malattia di Alzheimer

Fase Iniziale	- Difficoltà nel ricordare eventi recenti - Depressione, perdita di interesse, ansia - Modifiche del comportamento - Lieve disorientamento temporale - Difficoltà nel trovare le parole adatte - Collocazione di oggetti in posti sbagliati - Iniziale difficoltà in attività più complesse, nelle relazioni sociali e sul lavoro - Ridotta capacità di giudizio - Perdita di iniziativa - Difficoltà ad affrontare situazioni nuove - Marcata impulsività e aggressività
Fase intermedia	- Deficit di memoria moderato-grave con incapacità ad apprendere nuove informazioni - Disorientamento temporo-spaziale - Disturbo del linguaggio, nell'espressione e comprensione e impoverimento del linguaggio - Aprassia - Agnosia (prosopagnosia con difficoltà a riconoscere volti anche familiari) - Comportamenti inappropriati in pubblico - Necessità di controllo - Deliri, allucinazioni
Fase avanzata e dell'allettamento	- Completa perdita delle capacità cognitive - Incapacità a orientarsi nella propria abitazione - Perdita del linguaggio fino al mutismo - Completa perdita di autonomia nelle attività della vita quotidiana - Incontinenza sfinterica - Rigidità, disturbi della deambulazione, crisi epilettiche, disfagia - Tetraparesi in flessione - Allettamento - Complicanze internistiche

Tabella 5

come deficit motori, turbe delle deambulazione, parkinsonismo, crisi epilettiche. Vi è grave compromissione dell'autonomia nelle **Attività della Vita Quotidiana (ADL)** e l'evoluzione della malattia si conclude con l'allettamento. Complicanze possono verificarsi in qualsiasi momento del decorso soprattutto nelle fasi avanzate. Tra le più temibili le piaghe da decubito e le cadute, talora anche fatali, soprattutto se il soggetto non è ben assistito (*tabella 4*).

La durata dell'AD è in media di 8 anni ed è legata alla qualità dell'assistenza. L'*exitus* può sopraggiungere per malattie infettive intercorrenti, patologie cardiovascolari, malnutrizione e disidratazione. Per la valutazione della compromissione cognitiva, il **Mini Mental State Examination (MMSE)** è sicuramente il test più diffuso al mondo, nonostante i suoi limiti. Il MMSE è utilizzato non solo per valutare le capacità cognitive

Mini Mental State Examination (MMSE)

1. Orientamento temporo-spaziale

Il paziente sa riferire il giorno del mese, l'anno, il mese, il giorno della settimana e la stagione.

[0] [1] [2] [3] [4] [5]

Il paziente sa riferire il luogo in cui si trova, a quale piano, in quale città, regione, stato.

[1] [2] [3] [4] [5]

2. Memoria

L'esaminatore pronuncia ad alta voce tre termini (tavola, mela, moneta) e chiede al paziente di ripeterli immediatamente. [0] [1] [2] [3]

L'esaminatore deve ripeterli fino a quando il paziente non li abbia imparati (max ripetizioni). Tentativi

n. _____

Attenzione e calcolo

Far contare per sette all'indietro, partendo da 100. Fermarsi dopo le prime 5 risposte.

Se il paziente avesse difficoltà di calcolo, far scandire all'indietro la parola "MONDO" una lettera alla volta.

[0] [1] [2] [3] [4] [5]

4. Richiamo delle tre parole

Richiamare i tre termini precedentemente imparati. [0] [1] [2] [3]

5. Linguaggio

Il paziente deve riconoscere due oggetti.

Come si chiama questo? (indicando una matita). Come si chiama questo? (indicando un orologio).

[0] [1] [2]

Invitare il paziente a ripetere la frase "TIGRE CONTRO

TIGRE". [0] [1] Esecuzione di un compito su comando.

Invitare il paziente ad eseguire correttamente i seguenti ordini: a) prenda un foglio con la mano destra,

b) lo pieghi a metà, c) e lo butti dal tavolo. [0] [1] [2] [3]

Presentare al paziente un foglio con la seguente scritta: "Chiuda gli occhi".

Invitare il paziente ad eseguire il comando indicato [0] [1]

Far scrivere al paziente una frase formata almeno da soggetto e verbo. [0] [1] Far copiare al paziente il disegno indicato. [0] [1] (Il materiale delle ultime due prove va conservato)

PUNTEGGIO COMPLESSIVO ____/30



Disegno da eseguire

Fonte: Folstein M.F., Folstein S., McHugh P.R., J.Psychiatr.Res;12:189-198, 1975

Tabella 6

di una persona, ma anche per eseguire il *follow-up* dei pazienti con AD. È anche impiegato in studi sperimentali per valutare l'efficacia di trattamenti farmacologici. Il punteggio totale, corretto sulla base degli anni di studio, va da un minimo di 0 a un massimo di 30 (ove 30 indica l'assenza di deficit cognitivi). La soglia di normalità è intorno ai 24 punti. Vengono esplorati vari ambiti cognitivi, come l'orientamento temporo-spaziale, la memoria di fissazione, l'attenzione e il calcolo, il richiamo mnemonico e il linguaggio, con denominazione, ripetizione, comprensione orale e scritta, generazione di una frase scritta; infine viene valutata la presenza eventuale di una aprassia costruttiva attraverso la copia di un disegno (tabella 6).

Per la valutazione dello stato funzionale di un soggetto con AD le scale più comunemente utilizzate sono l'**ADL** (*Activities of Daily Living*) e la **IADL** (*In-strumental Activities of Daily Living*) (tabelle 7 e 8).

L'ADL permette di studiare le seguenti capacità del paziente: fare il bagno, vestirsi, usare i servizi igienici, deambulare o spostarsi dalla sedia al letto e viceversa, controllare la defecazione e la minzione, alimentarsi. È conteggiato il numero di funzioni conservate su un massimo di 6. Con la scala IADL vengono

Attività di base della vita quotidiana
(Activities of Daily Living - ADL)

A Fare il bagno (vasca, doccia, spugnature)

Fa il bagno da solo (entra ed esce dalla vasca da solo) 1
Ha bisogno di assistenza soltanto nella pulizia di una parte del corpo (es. schiena) 1
Ha bisogno di assistenza per più di una parte del corpo 0

B Vestirsi (prendere i vestiti dall'armadio e/o cassetti), inclusa biancheria intima, vestiti, uso delle allacciature o delle bretelle, se utilizzate
Prende i vestiti e si veste completamente da solo senza bisogno di assistenza 1
Prende i vestiti e si veste senza bisogno di assistenza eccetto che per allacciare le scarpe 1
Ha bisogno di assistenza per prendere i vestiti o nel vestirsi oppure rimane parzialmente o completamente svestito 0

C Toilette (andare nella stanza da bagno per la minzione e l'evacuazione, pulirsi, rivestirsi)
Va in bagno, si pulisce e si riveste senza bisogno di assistenza (può utilizzare mezzi di supporto, come bastone, deambulatore o seggiola a rotelle, può usare vaso da notte o comoda svuotandoli al mattino) 1
Ha bisogno di assistenza nell'andare in bagno o nel pulirsi o nel rivestirsi o nell'uso del vaso da notte o della comoda. 0
Non si reca in bagno per l'evacuazione 0

D Spostarsi
Si sposta dentro e fuori dal letto e in poltrona senza assistenza (eventualmente con canadesi o deambulatore) 1
Compie questi trasferimenti se aiutato 0
Allettato, non esce dal letto 0

E Continenza di feci e urine
Controlla completamente feci e urine 1
"Incidenti" occasionali 0
Necessita di supervisione per il controllo di feci e urine, usa il catetere, è incontinente 0

F Alimentazione
Senza assistenza 1
Assistenza solo per tagliare la carne o imburrare il pane 1
Richiede assistenza per portare il cibo alla bocca o viene nutrito parzialmente o completamente per via parenterale 0
PUNTEGGIO TOTALE (numero totale funzioni perse): _____

Fonte: Katz S, Ford AB et al. JAMA 1963;185:914-919

Tabella 7

Valutazione delle attività strumentali della vita quotidiana (Instrumental Activities of Daily Living - IADL)

Capacità di usare il telefono

Usa il telefono di propria iniziativa 1
Compone solo alcuni numeri ben conosciuti 1
Risponde ma non è capace di comporre il numero 1
Non risponde al telefono 0
Non applicabile NA

Fare Acquisti

Fa tutte le proprie spese senza aiuto 1
Fa piccoli acquisti senza aiuto 0
Ha bisogno di essere accompagnato 0
Completamente incapace di fare acquisti 0 Non applicabile NA

Preparazione del cibo

Organizza, prepara e serve pasti adeguatamente preparati 1
Prepara pasti adeguati solo se sono procurati gli ingredienti 0
Scalda o serve pasti preparati oppure prepara cibi ma non mantiene una dieta adeguata 0
Ha bisogno di avere cibi preparati e serviti 0
Non applicabile NA

Governo della casa

Mantiene la casa da solo o con occasionale assistenza (per esempio aiuto per i lavori pesanti) 1
Esegue compiti quotidiani leggeri ma non mantiene un accettabile livello di pulizia della casa 1
Ha bisogno di aiuto in ogni operazione di governo della casa 1
Non partecipa a nessuna operazione di governo della casa 0
Non applicabile NA

Biancheria

Fa il bucato personalmente e completamente 1
Lava le piccole cose (calze, fazzoletti) 1
Tutta la biancheria deve essere lavata da altri 0 Non applicabile NA

Mezzi di trasporto

Si sposta da solo sui mezzi pubblici o guida la propria auto 1
Si sposta in taxi ma non usa mezzi di trasporto pubblici 1
Usa i mezzi di trasporto se assistito o accompagnato 1
Può spostarsi solo con taxi o auto e con assistenza 0
Non si sposta per niente 0
Non applicabile NA

Responsabilità nell'uso dei farmaci

Prende le medicine che gli sono state prescritte 1
Prende le medicine se sono preparate in anticipo e in dosi separate 0
Non è in grado di prendere le medicine da solo 0
Non applicabile NA

Capacità di maneggiare il denaro

Maneggia le proprie finanze in modo indipendente 1
È in grado di fare piccoli acquisti 1
È incapace di maneggiare i soldi 0
Non applicabile NA

Totale funzioni perse ____/__8

Fonte: Lawton M.P. e Brody E.M., Gerontologist, 9:179-186, 1969

Tabella 8

considerate quelle attività importanti per il mantenimento di un certo grado di indipendenza in un soggetto anziano. Le risposte per ogni domanda sono due: indipendente e dipendente. In alcuni casi le domande non sono applicabili, quando una certa attività non è mai stata svolta dal soggetto in esame.

TEST

CHE COS'È LA PROSOPOAGNOSIA?

- a) Mancato riconoscimento di volti noti
- b) Difficoltà nel riconoscere i colori
 - Difficoltà nel riconoscere le figure
 - Comportamento aggressivo

A PROPOSITO DEL *MINI MENTAL STATE EXAMINATION*, QUALE DELLE SEGUENTI AFFERMAZIONI È CORRETTA?

- Valuta le funzioni cognitive
- Ha un punteggio oscillante fra 0 e 100
- Non valuta la memoria recente
- Valuta solo l'orientamento temporo-spaziale

IN UN PAZIENTE CON MALATTIA DI ALZHEIMER QUAL È IL SINTOMO CHE CAUSA MAGGIORE STRESS IN UN FAMILIARE O IN UN CAREGIVER?

- I disturbi comportamentali
- I disturbi della memoria recente
- La confabulazione
- L'aprassia

CHE COS'È L'AFASIA MOTORIA?

- a) Deficit nella produzione della parole b) Deficit nella comprensione verbale
 - Difficoltà a denominare i singoli oggetti
 - Impoverimento del linguaggio

CHE COS'È LA CONFABULAZIONE?

- a) Costruzione fantastica di falsi ricordi
- b) Parlare a bassa voce
 - Ridotta motivazione
 - Collocare oggetti in posti sbagliati

QUAL È IL TIPO DI ALLUCINAZIONE PIÙ FREQUENTE IN CORSO DI MALATTIA DI ALZHEIMER

- Visiva
- Uditiva
- Denigratoria
- Olfattoria

Risposte a pagina 175

MODULO 4

Diagnosi di malattia di Alzheimer

ABSTRACT

Vengono illustrati i criteri diagnostici attualmente più utilizzati per la diagnosi di malattia di Alzheimer e viene sottolineata l'importanza della diagnosi precoce. Sono descritte altresì le attuali indagini biochimiche e strumentali (TAC, RM, SPECT, PET) utili per la diagnosi della malattia

Pietro Biagio Carrieri, Ilaria Cerillo

Dipartimento di Neuroscienze,

Scienze Riproduttive e Odontostomatologiche,
Università Federico II, Napoli

INTRODUZIONE

La demenza, in cui rientra anche la malattia di Alzheimer (AD), è una com-promissione progressiva su base organica di varie funzioni cognitive già acquisite e tra queste la memoria e almeno uno dei seguenti deficit neu-rologici: afasia, aprassia, agnosia o deterioramento delle funzioni esecu-tive. I deficit cognitivi devono essere sufficientemente gravi da provocare una profonda alterazione dell'attività lavorativa e del comportamento so-ciale precedenti (vedi box 1).

ANAMNESI

Nell'**anamnesi familiare** è importante indagare sull'eventuale presenza di malattie neurodegenerative o di familiarità del disturbo, mentre l'**anam-nesi patologica remota** deve essere volta a ricercare fattori di rischio, co-me quelli cardiovascolari (ipertensione arteriosa, diabete mellito, fumo di sigaretta), lo stile di vita, l'età e il livello culturale del paziente. In una fase precoce di malattia, l'**anamnesi patologica prossima** potrà orientare verso una AD in presenza di disturbi mnesici a esordio insidioso.

TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA E RISONANZA MAGNETICA

La Tomografia Computerizzata (TC) e la Risonanza Magnetica (RM) dell'encefalo mostrano in genere un ampliamento dei solchi corticali e una dilatazione ventricolare senza una specificità diagnostica: anomalie simili sono infatti presenti anche nel corso del normale invecchiamento. Anche la presenza di ipodensità alla TC e di iperintensità in T2 alla RM a carico della sostanza bianca periventricolare non sono specifiche per AD. Potrebbe essere utile al contrario la dimostrazione alla RM di un'**atrofia dell'ippocampo**.

TEST NEUROPSICOLOGICI

Nell'ambito della diagnostica della AD è importante eseguire dei **tests neuropsicologici** a differenti livelli di valutazione (test di *screening*, batterie di *test* e *test* specifici per determinate funzioni cognitive). Con i *tests* neuropsicologici vengono esplorate specifiche funzioni cognitive in campo di apprendimento, memoria, comprensione e produzione del linguaggio, prassia, orientamento temporale e spaziale, attenzione, gnosia, abilità visuo-costruttiva e pensiero astratto (Fragassi N.A. - Ed. Idelson Gnocchi, 2012).

Qui di seguito descriviamo alcuni dei più importanti tests neuropsicologici utilizzati.

- ♦ **Mini Mental State Examination (MMSE)**. Abbiamo già illustrato in precedenza l'importanza di questo test nel valutare la gravità e l'evoluzione della sintomatologia demenziale. Qui ricordiamo che il MMSE permette un rapido esame delle funzioni cognitive superiori, utile per avanzare il so-spetto di demenza in caso di punteggio inferiore a 24.

- ♦ **Milan Overall Dementia Assessment (MODA)**. È una breve batteria di *tests* che prevede la raccolta sia di dati anamnestici, riferiti da un fami-liare, che di dati attribuibili a molteplici domini cognitivi (attenzione, intel-ligenza, memoria, linguaggio, cognizione spaziale e percezione visiva). Il MODA riguarda soprattutto soggetti affetti da una demenza iniziale, ma può essere applicato anche a pazienti gravi o a fini medico-legali. La parte anamnestica si articola in una serie di domande riguardanti l'orientamen-to personale, temporale, spaziale e familiare e l'autonomia nelle attività della vita quotidiana. Il punteggio per soggetti normali è pari a 100; viene attribuito al **deterioramento cognitivo lieve** un punteggio superiore a 60, al **medio** tra 40 e 60 e al **grave** per valori inferiori a 40.

- ♦ **Alzheimer Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale (ADAS-Cog)**. È uno degli strumenti più utilizzati soprattutto per scopi di ricerca.

L'ADAS-Cog consiste di 12 tests atti a valutare la memoria a breve e medio termine, l'orientamento temporo-spaziale, il linguaggio, la prassia, l'attenzione e la concentrazione. I punteggi dell'ADAS-Cog vanno da 0, che equivale ad assenza di deficit, a un massimo di 70, che indica invece deficit grave in tutti i tests.

♦ **Mental Deterioration Battery (MDB).** Prevede la somministrazione di prove verbali e visuo-spaziali e indaga tra l'altro sulla memoria a breve e lungo termine, sulla fluidità verbale fonologica, sulle capacità logico-deduttive e sulle capacità prassico-costruttive.

I tests neuropsicologici in relazione allo stadio di malattia

Sono state illustrate nel terzo modulo le caratteristiche cliniche della AD e sono state individuate tre differenti fasi di malattia distinte in iniziale, inter-media e avanzata. I tests neuropsicologici devono tener conto di questo aspetto peculiare, in quanto nelle tre fasi sono differenti gli scopi dei tests neuropsicologici somministrati.

Per esempio, **nella prima fase** di malattia, in cui sintomi importanti potrebbero sfuggire all'osservazione clinica, massima rilevanza deve essere data alla ricerca di turbe mnesiche, che possono essere concomitanti con disturbi della sfera affettiva e pertanto confusi con quest'ultimi.

Nella **seconda fase**, in cui si pone abitualmente la diagnosi di demenza, è importante somministrare tests che identifichino alterate funzioni cognitive riguardanti in particolare la presenza di aprassie, afassie e agnosie (vedi box 3).

Nella **terza fase**, infine, l'interessamento frequente di funzioni cognitive semplici, quali l'attenzione e la comprensione, rende difficile la somministrazione dei tests per la mancata collaborazione del paziente. Si privilegiano in questa fase quei tests atti a identificare anomalie del comportamento o modificazioni delle attività della vita quotidiana. Quando inizia l'allettamento si assiste infine a una disintegrazione completa delle funzioni cognitive e in questa fase la somministrazione di tests diviene improponibile.

ESAMI DI LABORATORIO E STRUMENTALI

Markers liquorali

I markers liquorali potrebbero avere in futuro un ruolo importante sia nella diagnosi precoce di AD sia nei casi di conversione da *Mild Cognitive Impairment*

(MCI) a AD: tra questi, ad esempio, bassi livelli di Ab 42, insieme ad aumentati livelli di tau fosforilata e di tau totale. In anziani cognitivamente normali, altre indicazioni potrebbero scaturire dalla correlazione tra volume cerebrale totale o atrofia cerebrale e bassi livelli di Ab 42 liquorali, oppure dal rapporto tra pre-senza di allele APOε4 e bassi livelli di Ab 42 liquorale (Agarwal R et al., *Adv Alzheimer Dis* 2012; Shanthy KB et al., *SAGE Open Med*, 2015).

L'esatto *timing* della comparsa di queste alterazioni liquorali è ancora discusso. Anche se un decremento di Ab 42 sembra precedere l'elevazione dei livelli di proteina tau, entrambi i parametri possono essere considerati precoci spie di comparsa di AD. Attualmente il riscontro di anomalie liquorali nei livelli di Ab 42 e di proteina tau, presenti in soggetti cognitivamente normali, non permette di identificare con certezza i soggetti a rischio, ma studi prospettici potrebbero fornire in futuro ulteriori indicazioni tali da consentire il riconoscimento, anni prima, di quegli anziani cognitivamente normali che diventeranno persone affette da AD.

Positron emission tomography (PET) con l'uso di traccianti che si legano a proteine anomale (Aβ, proteina Tau)

L'uso di piccole quantità di tracciante in vivo con la Positron Emission Tomography (PET), rappresenta un'importante scoperta nel migliorare la nostra conoscenza sulle cause delle alterazioni neurodegenerative in corso di MA e, soprattutto, nel consentire una diagnosi clinica precoce attendibile.

Le principali indagini di neuroimaging sono state rivolte alla individuazione di zone di atrofia cerebrale regionale con l'impiego della Risonanza Magnetica (RM), o di ipometabolismo perfunzionale regionale, mediante Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT), ma con risultati modesti e poco accurati.

Grande interesse hanno suscitato negli ultimi anni gli studi di *imaging* con l'uso di un composto, N-methyl[11 C]2-(40-methyl aminophenyl)-6-hydroxybenzothiazole (*Pittsburgh compound B*; *PiB*) che è un tracciante che si lega alla Ab, permettendo così l'individuazione di depositi di amiloide *in vivo* nel cervello umano.

Tale indagine non è risultata tuttavia sempre specifica per la AD, in quanto sino al 20 per cento di individui cognitivamente normali hanno un considerevole carico di PiB nel cervello e ricadono pertanto nella categoria dei PiB-positivi: tuttavia la dimostrazione di una conversione da PiB-negativo a PiB-positivo potrebbe riflettere in ogni caso un precocissimo passo nello sviluppo di AD. I soggetti PiB-positivi rappresenterebbero pertanto, secondo alcuni autori, una sottopopolazione a rischio di AD (Degerman Gunnarsson et al., *Dement Geriatr Cogn Disord Extra*, 2013).

Negli Stati Uniti la Food and Drug Administration ha approvato per uso clinico tre nuovi traccianti per Ab e precisamente il 18F-florbetaben, il 18F-florbetapir e il 18F-flutemetamol (Mason NS et al, J. Labelled Comp. Radiopharm, 2013) che appaiono in grado di evidenziare la presenza di Aβ cerebrale. La sensibilità e la specificità appaiono elevate quando il carico di Aβ è da moderato a grave. Anche per questa tecnica appaiono tuttavia evidenti delle limitazioni sia per la presenza di uptake non-specifico a carico della sostanza bianca, sia per la mancanza di correlazione tra Aβ corticale e deficit cognitivi. L'esame per la ricerca di depositi di amiloide non è indicato nella persona anziana di età superiore agli 80 anni, perché spesso positiva anche senza la presenza di disturbi cognitivi.

Oltre alla Ab, vi sono allo studio traccianti per altre specifiche proteine patologiche presenti in corso di malattie neurodegenerative, tra cui tau e ▶

CRITERI DIAGNOSTICI DELLA DEMENZA (Manuale Diagnostico e Statistico delle Malattie Mentali dell'American Psychiatric Association - DSM-IV-TR 2001)

A. Presenza di deficit cognitivi multipli caratterizzati da:

compromissione mnesica (deficit delle abilità ad apprendere nuove informazioni o a richiamare informazioni precedentemente apprese) uno (o più) dei seguenti deficit cognitivi:

- ♦ (a) afasia
- ♦ (b) aprassia
- ♦ (c) agnosia
- ♦ (d) deficit del pensiero astratto e delle capacità di critica.

B. I deficit cognitivi dei criteri A1 e A2 interferiscono significativamente nel lavoro, nelle attività sociali o nelle relazioni con gli altri, con un peggioramento significativo rispetto al precedente livello funzionale.

C. I deficit non si manifestano esclusivamente durante un delirium

CRITERI PER LA DIAGNOSI DI MALATTIA DI ALZHEIMER (NINCDS-ADRDA*) (da McKhann G et al. *Neurology* 34:939-944, 1984)

I. Criteri per la diagnosi clinica di malattia di Alzheimer Probabile

Demenza stabilita dall'esame clinico e documentata dal *Mini Mental Test*, dalla *Blessed Dementia Scale*, o da esami similari, e confermata da tests neuropsicologici

- Deficit di due o più aree cognitive
- Peggioramento progressivo della memoria e di altre funzioni cognitive
- Assenza di disturbi della coscienza
- Esordio tra i 40 ed i 90 anni, più spesso dopo i 65
- Assenza di patologie sistemiche o di altre malattie cerebrali responsabili di deficit cognitivi e mnemonici progressivi.

II. La diagnosi di malattia di Alzheimer Probabile è suffragata da

- Deterioramento progressivo di funzioni cognitive specifiche quali il linguaggio (afasia), la gestualità (aprassia) e la percezione (agnosia)
- Compromissione delle attività quotidiane e dei "pattern" di comportamento
- Familiarità positiva per analoghi disturbi, particolarmente se confermati dal punto di vista neuropatologico
- Conferme strumentali di:
 - normalità dei reperti liquorali standard
 - normalità o aspecificità dell'EEG
 - atrofia cerebrale alla TAC cerebrale con documentata progressione dopo osservazioni seriate.

Altre caratteristiche cliniche in accordo con la diagnosi di malattia di Alzheimer Probabile includono, dopo l'esclusione di cause alternative di demenza:

- "Plateau" nella progressione della malattia
- Associazione di depressione, insonnia, incontinenza sfinterica, disturbi della percezione, reazioni verbali emotive o fisiche di tipo catastrofico, disturbi sessuali, calo ponderale

Altre anomalie neurologiche, specialmente nei casi con malattia in fase avanzata, comprendenti segni motori quali ipertono, mioclonie o disturbi della marcia

Crisi epilettiche nella malattia in fase avanzata

TAC encefalica normale per l'età

IV Caratteristiche che rendono la diagnosi di malattia di Alzheimer Probabile incerta:

Esordio acuto, apoplettiforme

Presenza di segni neurologici locali quali emiparesi, deficit sensitivi, alterazioni campimetriche e incoordinazione nelle fasi precoci della malattia

Crisi o disturbi della marcia all'esordio o nelle fasi iniziali del decorso della malattia

V La diagnosi clinica di malattia di Alzheimer Possibile:

Può essere formulata sulla base di una sindrome demenziale, in assenza di disturbi neurologici, psichiatrici o sistemici in grado di causare demenza, e in presenza di variazioni dell'esordio, delle modalità di presentazione o del decorso

Può essere formulata in presenza di una patologia neurologica o sistemica concomitante, possibilmente responsabile di demenza, non considerata tuttavia la vera causa della demenza

Dovrebbe essere utilizzata nella ricerca quando un deficit cognitivo isolato, progressivo e grave sia evidenziabile in assenza di altre cause identificabili

VI I criteri per la diagnosi di malattia di Alzheimer Definita sono:

1. I criteri clinici di malattia di Alzheimer Probabile e
2. documentazioni neuropatologiche biottiche o autoptiche.

National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association

Box 2

alfa-sinucleina. In particolare per la proteina tau sono stati sviluppati dei radiotraccianti PET tau-specifici e ne è stata dimostrata la potenziale utilità in corso di MA (Villemagne VL et al, *Lancet Neurol.* 2015).

In un recente studio con PET (18 F-florbetaben per A β e 18 F-AV-1451 per Tau) l'accumulo tau è risultato inizialmente più frequente nelle regioni temporali e mediali con graduale diffusione verso le aree temporali basali e laterali e, successivamente, verso le aree parietali, cingolate e corticali, in grado di correlare con lo stato generale cognitivo. Al contrario l'accumulo di A β era più rilevante nelle regioni neocorticali e successivamente nelle aree temporali (Cho H et al, *Ann. Neurol.* 2016).

Questi dati suggeriscono che un'anomala aggregazione della proteina tau

strettamente correlate alla neuro degenerazione, riconoscendo nella proteina tau un ulteriore potenziale biomarker per una diagnosi precoce di MA.

Anche se allo stato un sottogruppo di casi definibili come preclinici non sono identificabili con nessuna delle tecniche disponibili (HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Thal%20DR%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25227313" Thal DR et al. *J. Alzheimers Dis.* 2014), i traccianti per A β e Tau e altre proteine patologiche, usati in combinazione, permetteranno in un prossimo futuro una migliore identificazione della MA anche negli stadi precoci, rendendo altresì possibile una diagnosi differenziale tra MA e altre forme di demenza.

ALTRI ESAMI STRUMENTALI E DI LABORATORIO

Ulteriori esami strumentali e di laboratorio consentono inoltre l'esclusione di altre patologie, come malattie endocrine, metaboliche, carenziali, infettive e cardiovascolari.

CRITERI DIAGNOSTICI STANDARDIZZATI UTILIZZATI NELLA DIAGNOSI AD

Attualmente la diagnosi di AD viene effettuata utilizzando dei criteri diagnostici riconosciuti in ambito internazionale come quelli illustrati nei box 2 e 3.

I criteri **NINCDS-ADRDA** del 1984, rivisitati nel 2007, permettono una distinzione della AD in una forma **Probabile** e in una **Possibile**. La diagnosi di certezza è affidata solo all'analisi *post-mortem* (vedi box 2)

Nel 2011 sono stati elaborati nuovi criteri secondo le raccomandazioni del *National Institute of Aging* (NIA), del *National Institutes of Health* (NIH) e dell'*Alzheimer's Association Workgroup* (AAW) che individuano tre fasi di stinte della malattia di Alzheimer:

Fase Preclinica

Mild Cognitive Impairment

Malattia di Alzheimer propriamente detta (vedi box 4). Altri criteri sono stati proposti nel Manuale Diagnostico Statistico delle Malattie Mentali (DSM) versione 4-TR 2001 e più di recente nella versione DSM-5 2013 (vedi box 2 e 3).

Per quanto riguarda, in particolare, la versione prevista nel DSM 5 è necessario introdurre dapprima il concetto di disturbo neuro-cognitivo, la cui diagnosi si basa sostanzialmente sul riconoscimento di un declino cognitivo, rispetto a un precedente livello di prestazioni, in uno o più domini cognitivi. I domini cognitivi considerati sono, tra gli altri, la memoria, il livello di attenzione, l'apprendimento e le funzioni esecutive. Il declino cognitivo deve basarsi sui timori del paziente o di un valido testimone o deve scaturire da una visita medica. E' inoltre necessario l'utilizzo di test neuropsicologici standard o il ricorso a un secondo parere medico. Nel disturbo neuro-cognitivo maggiore, i deficit cognitivi interferiscono con le attività della vita quotidiana, in particolare, con le attività strumentali complesse come pagare le bollette o gestire i farmaci.

Nelle forme lievi i deficit cognitivi non interferiscono con attività anche complesse, che risultano sostanzialmente conservate, anche se richiedono maggiori attenzioni o strategie compensatorie (vedi box 3).

CONCLUSIONI

Non vi è dubbio che, allo stato delle attuali conoscenze, le caratteristiche sintomatologiche, le sottili differenze ai tests neuropsicologici, tra varie forme di demenza e i dati non sempre specifici della PET con i diversi traccianti su indicati non permettono di differenziare con certezza. Tuttavia lo studio dei biomarcatori della Ab, sia attraverso l'esame del liquor sia con l'uso della PET, sembra oggi la strada più promettente per una diagnosi precoce di AD.

CRITERI DIAGNOSTICI PER LA MALATTIA DI ALZHEIMER -AD (DA DSM 5, 2013- MODIFICATO)

Sono identificati due livelli diagnostici, probabile e possibile

- A. Devono essere innanzitutto soddisfatti i criteri per un disturbo neuro-cognitivo maggiore o lieve
- B. Deve essere presente un esordio insidioso o una progressione graduale del deficit cognitivo e per il disturbo cognitivo maggiore in almeno due domini
- C. Devono essere soddisfatti i criteri per la AD, sia probabile che possibile come segue.

In presenza di un **disturbo neuro-cognitivo maggiore**, si può diagnosticare una forma **probabile** di MA solo in presenza dei segni seguenti, altrimenti sarà diagnostica una forma di MA **possibile**

Evidenza di una mutazione genetica causa della AD (dall'anamnesi o da test genetici)

Presenza di tutti e tre i punti seguenti

- a. Chiara evidenza di declino della memoria e dell'apprendimento e di almeno un altro dominio cognitivo (sia su un'anamnesi dettagliata o su test neuro-psicologici)

- b. Declino costantemente progressivo e graduale nella cognizione
- c. Nessuna evidenza di eziologia mista (p.e. altre malattie neurodegenerative o cerebro-vascolari o di altre patologie che contribuiscano al declino cognitivo).

In presenza di un **disturbo neuro-cognitivo lieve**

AD **probabile**, in presenza di una mutazione genetica causa della AD (dall'anamnesi familiare o da test genetici)

AD **possibile**, in assenza di cause genetiche, ma in presenza di tutti i tre punti a, b, c sopra riportati.

Solo l'indagine istopatologica post-mortem consente una **diagnosi di certezza** attraverso il riscontro di atrofia corticale, di placche neuritiche amiloide e di grovigli neurofibrillari. Per quanto riguarda le forme ad esordio precoce confermata con trasmissione autosomica dominante può ricercarsi una mutazione genetica a carico di uno dei geni ritenuti responsabili di questa forma di patologia e in particolare della APP e della presenilina 1 e 2. L'APO E con l'allele e4 viene considerato solo un fattore di rischio della malattia e come tale non ha influenza genetica sulla AD.

Box 3

CRITERI NIA/NIH/AAP PER LA DIAGNOSI DI MALATTIA DI ALZHEIMER, 2011 (da www.nia.nih.gov)

Forma Preclinica – Le linee guida si applicano solo in un ambiente di ricerca e sono riferibili a una fase in cui le alterazioni cerebrali, tra cui la formazione di amiloide e di altre modificazioni cellulari, possono essere già in corso. In questa fase non sono ancora evidenti significativi sintomi clinici. In alcune persone, l'accumulo di amiloide può essere rilevato con la tomografia a emissione di positroni (PET) e nel liquido cerebrospinale (CSF), ma non è ancora certo il rischio di progressione verso la demenza di Alzheimer. Per tali individui, l'uso di tecniche di imaging e biomarcatori sono consigliati solo per la ricerca.

Mild Cognitive Impairment (MCI) - Le linee guida sono in gran parte per attività di ricerca, ma possono essere utili, in alcuni casi, anche in ambiente clinico. La fase di MCI è caratterizzata da problemi di memoria, sufficienti per essere notati e misurati, ma non tali da compromettere l'indipendenza di un individuo. Le persone affette da MCI non evolvono necessariamente verso la malattia di Alzheimer. Tra

i biomarcatori, vengono annoverati elevati livelli di proteina tau o diminuzione dei livelli di beta-amiloide nel liquor, oppure ridotto assorbimento del glucosio nell'encefalo agli esami PET, oppure l'atrofia di alcune aree del cervello come documentato dalla risonanza magnetica.

Malattia di Alzheimer - Questi criteri si applicano alla fase sintomatica della malattia e sono i più rilevanti per medici e pazienti. Le linee guida ampliano il concetto di malattia di Alzheimer oltre la perdita di memoria, quale caratteristica centrale, e sottolineano l'importanza di altri aspetti cognitivi che potrebbero essere il primo segno di malattia, come il reperimento di parole, la visione, l'orientamento spaziale, le capacità di critica e di giudizio. In questa fase, i biomarcatori possono essere utilizzati in alcuni casi per aumentare il livello di certezza di una diagnosi di malattia di Alzheimer o per differenziare questa patologia da altre forme di demenza.

Box 4

TEST

QUAL È LA TECNICA PIÙ SICURA PER L'INDIVIDUAZIONE DI UNA MALATTIA DI ALZHEIMER IN FASE PRECLINICA?

Nessuna

Dosaggio liquorale della proteina tau

PET con fluoro-D-glucosio

Risonanza magnetica dell'encefalo

QUAL È IL TRACCIANTE CHE SI LEGA IN VIVO ALLA AMILOIDE BETA?

Pittsburgh compound B

FDG-PET

Ioflupane (123I)

MDP Tc-99m

NEL MILD COGNITIVE IMPAIRMENT, A PROPOSITO DI DOSAGGI DI MARKERS LIQUORALI, QUALE AFFERMAZIONE È ESATTA?

Ridotti livelli di Amiloide beta

Ridotti livelli di proteina tau

Aumentati livelli di Amiloide beta

Aumentati livelli di Apolipoproteina 4

SECONDO I CRITERI DIAGNOSTICI DEL DSM 4 QUALE DEFICIT NON È ASSOCIATO AI DISTURBI MNESICI?

a) Asimbolia

Afasia

Aprassia

Agnosia

I CRITERI PER LA DIAGNOSI DI MALATTIA DI ALZHEIMER DEFINITA SECONDO NINCDS-ADRDA, OLTRE ALLA PRESENZA CLINICA DI MALATTIA DI ALZHEIMER PROBABILE, PREVEDONO:

Documentazione neuropatologica

Positività di tests neuropsicopatologici

riferiti a molteplici domini cognitivi.

Dimostrazione in vivo di Amiloide beta tramite PET

Dosaggio liquorale di Amiloide beta

PER LA DIAGNOSI CLINICA DELLA MALATTIA DI ALZHEIMER PROBABILE, SECONDO NINCDS-ADRDA, OLTRE ALLA DEMENZA CONFERMATA DA TESTS NEUROPSICOLOGICI, QUALI DI QUESTI PARAMETRI NON È PRESENTE?

Presenza di disturbi della coscienza

Assenza di patologie sistemiche

Deficit di due o più aree cognitive

Peggioramento progressivo

della memoria e di altre funzioni cognitive

MODULO 5

Terapia non farmacologica

ABSTRACT

Il modulo illustra l'importanza dell'intervento ecologico per la prevenzione dell'AD e le varie tecniche di riabilitazione cognitiva. Indica il ruolo del *caregiver* e delle associazioni dei familiari, illustrando l'importanza della formazione del personale

Alfredo Postiglione¹, Giovanni Gallotta¹, Graziella Milan², Paolo Sorrentino², Caterina Musella³

Dipartimento di Medicina clinica e chirurgia, Università Federico II, Napoli

Centro geriatrico Frullone Asl Napoli 1 Centro - Napoli

Presidente AIMA Napoli Onlus - Sezione Campania

INTRODUZIONE

Ogni possibile terapia farmacologica dovrebbe essere preceduta o accompagnata da un adeguato trattamento non farmacologico, che comprenda non solo il paziente, ma anche il *caregiver* e la famiglia. Gli interventi non farmacologici prevedono trattamenti di stimolazione/riattivazione cognitiva, socializzanti (interventi psico-sociali) e di riabilitazione cognitiva, con lo scopo di mantenere/recuperare abilità cognitive e funzionali ancora preservate e di ridurre i disturbi comportamentali, di migliorare la qualità e, auspicabilmente, rallentare anche il decorso della malattia.

Si tratta di interventi che agiscono sulla sfera cognitiva, cognitivo-comportamentale, relazionale ed emotiva, in pazienti con demenza di grado lieve-moderato, quando la memoria remota è ancora sostanzialmente conservata e le funzioni sensoriali non sono significativamente compromesse.

INTERVENTI DI STIMOLAZIONE/RIATTIVAZIONE COGNITIVA

Per gli interventi di stimolazione/riattivazione cognitiva sono utilizzate tecniche non stressanti e personalizzate in grado di attivare e stimolare il pensiero, la concentrazione, la memoria e le emozioni dei pazienti con demenza, attraverso metodiche piacevoli e motivanti come la **stimolazione multisensoriale** (per esempio l'**approccio Snoezelen***¹), l'aromaterapia, la **musicoterapia**, terapie di motivazione di "cura gentile" e gli interventi ludi-co-ricreativi di animazione e la **Pet-therapy**. Descriviamo alcuni di questi approcci tra i più sperimentati.

MUSICOTERAPIA

Questa metodica deve essere eseguita da operatori con formazione specifica, essa si propone di:

- favorire l'espressione "non verbale" delle emozioni, tramite il movimento, la danza e il suono di strumenti;
- stimolare la comunicazione attraverso il canto di motivi familiari e la rievocazione di esperienze di vita;
- stimolare il ricordo attraverso le associazioni tra canzoni, musica ed esperienze personali;
- migliorare l'autostima;
- facilitare il rilassamento e alleviare lo stress.

TERAPIA EFFETTUATA CON L'AUSILIO DI ANIMALI (PET-THERAPY)

Si tratta di una terapia basata sull'intuizione, che risale all'antichità, del valore terapeutico degli animali e che trova oggi la sua strutturazione metodologica e impieghi mirati in specifiche patologie. Nel giugno del 1994 il Centro di collaborazione OMS/FAO per la sanità pubblica veterinaria di Roma, interagendo con altre strutture, ha organizzato il primo corso informativo di **pet-therapy** e **ippoterapia**. Il rationale al suo impiego è basato sulla certezza che la presenza di un animale migliora, da un punto di vista psicologico, la vita dell'individuo, diminuendo la solitudine e la depressione e agendo da supporto sociale, dando un impulso alla cura di se stessi e diventando una fonte di attività quotidiane significative. Si tratta naturalmente di una terapia di supporto che integra, rafforza e coadiuva le terapie normalmente effettuate per il tipo di patologia considerata. Per quanto riguarda il suo utilizzo nei pazienti dementi, molti studi dimostrano che la compagnia di un cane (sempre in presenza del suo istruttore) riduce l'aggressività e l'agitazione, così come migliora il comportamento razionale dei malati. Altri studi dimostrano che la presenza di un acquario nella stanza da pranzo può ridurre i disturbi del comportamento alimentare. Inoltre questa metodologia

Snoezelen è un approccio mirato alla ricerca di un contatto con il mondo interno delle persone attraverso la stimolazione dei sensi, atto a migliorare il benessere della persona. Gli obiettivi sono per esempio: a) approcci multistrategici o aspecifici; b) interventi riabilitativi cognitivi specifici; c) interventi comportamentali e ambientali.

Trattamento non farmacologico in AD

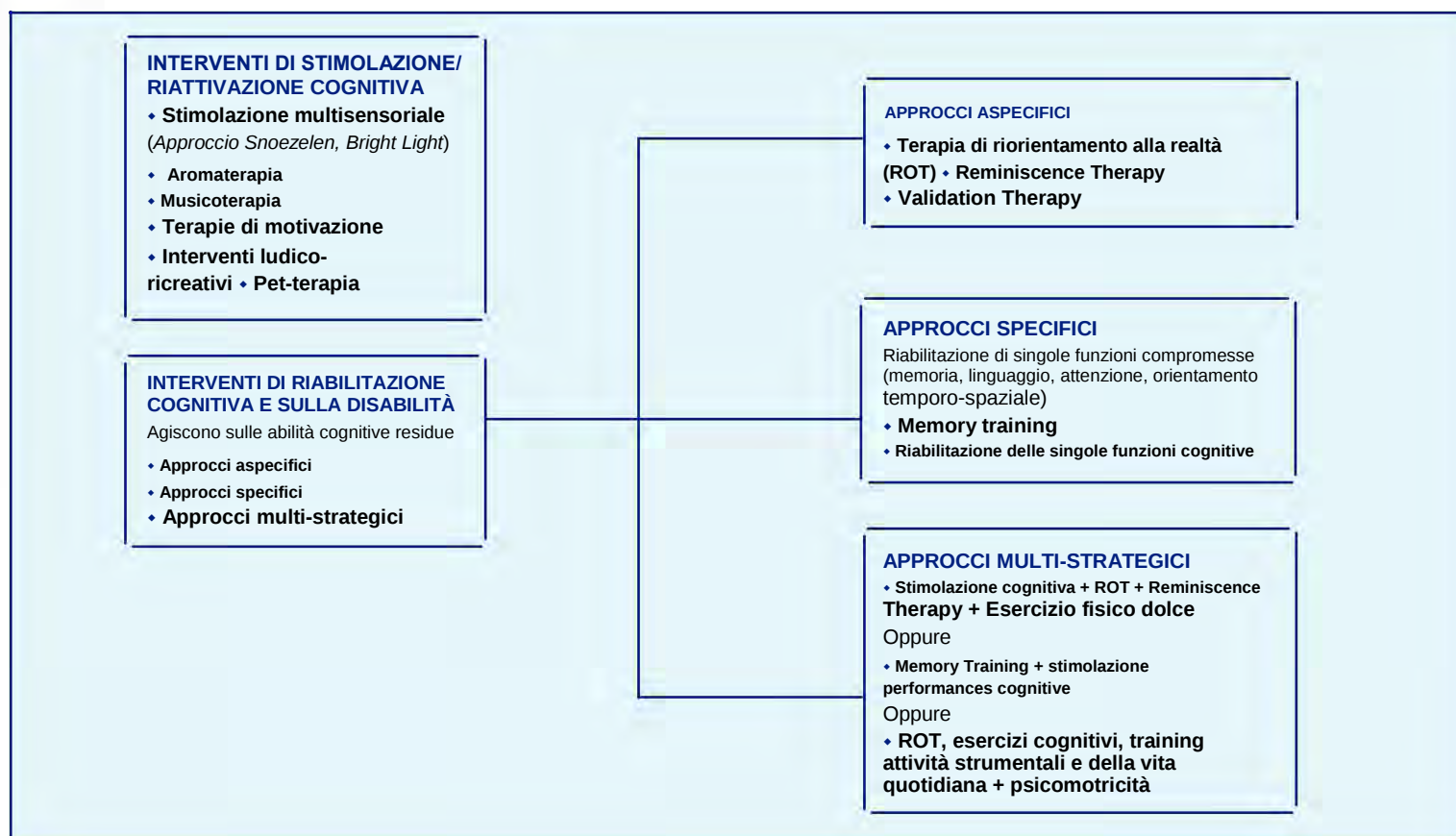


Tabella 1

può avere un effetto benefico anche sulle funzioni cognitive, in quanto in questo modo si incoraggia l'interazione verbale e non verbale tra persona e animale, stimolando non solo la memoria del paziente (gli animali possono riportare ricordi del passato), ma anche il suo orientamento temporale (orario del pasto dell'animale o della passeggiata). Anche gli organi di senso del paziente possono essere stimolati dall'odore emesso dall'animale, dal colore e dalla sensazione tattile del suo pelo.

INTERVENTI DI RIABILITAZIONE COGNITIVA

Gli interventi di "riabilitazione cognitiva" (tabella 1) sfruttano tecniche standardizzate mutuare dall'esperienza con pazienti con trauma cranico e lesioni cerebrali focali. Queste tecniche agiscono sulle abilità cognitive residue cercando di attivare strategie e circuiti vicarianti, tali da permettere un processo di adattamento alla nuova condizione di deficit. Le modalità dell'intervento terapeutico di riabilitazione cognitiva per i pazienti con demenza prevedono **approcci aspecifici, specifici e multi-strategici** con tecniche orientate al trattamento di singole funzioni cognitive.

APPROCCI ASPECIFICI

La metodica aspecifica più utilizzata è la **Terapia di riorientamento alla realtà (ROT)**, descritta in dettaglio di seguito, iniziata negli anni Cinquanta per curare la confusione e il disorientamento di anziani ricoverati in ospedale. Questo approccio ha sviluppato, con varie modifiche, la capacità di

stimolare globalmente le funzioni cognitive in pazienti dementi in modo sensibile, rispettoso e dedicato.

TERAPIA DI RIORIENTAMENTO NELLA REALTÀ (REALITY ORIENTATION THERAPY, ROT)

Tale intervento si basa sull'ipotesi che la stimolazione neurosensoriale (visiva, uditiva, fisica, eccetera) attivi connessioni nervose scarsamente utilizzate e/o ne favorisca lo sviluppo in una sorta di vicinanza funzionale, fornendo punti di riferimento spaziali, temporali e relazionali. La ROT permette in pratica al paziente di riappropriarsi di quegli strumenti che gli consentono di ritrovare se stesso nella realtà in cui vive. Sul piano operativo tale metodica prevede:

- **Attività di orientamento temporale**, che consistono nel dare informazioni sul tempo cronologico (calendario), relativo (mattino e sera), stagionale e meteorologico.
- **Attività di orientamento spaziale**, che richiamano l'attenzione sulla sede degli incontri, sui percorsi abituali e sui luoghi familiari.
- **Attività di riappropriazione corporea**, volte a portare il paziente a focalizzare l'attenzione sul proprio corpo e sulle funzioni attraverso tecniche di concentrazione, massaggio e tocco.
- **Attività di stimolazione sensoriale**, idonee a riportare il soggetto al contatto con l'ambiente circostante in modo progressivo. Della ROT vengono individuate **due fasi** fra loro complementari: **formale**, che consiste in periodiche sedute in gruppi di 4-5 malati in ambienti adeguati; ►

informale, che prevede la stimolazione continua del paziente durante l'intero arco della giornata, coinvolgendo anche i familiari. Con questa metodica è possibile indurre un miglioramento moderato, ma significativo non solo delle prestazioni cognitive, ma anche dei disturbi comportamentali, anche se non dell'autonomia funzionale. Da segnalare la possibilità di effetti negativi quali la comparsa di irritabilità, ansia o depressione.

TERAPIA DELLA REMINISCENZA (REMINISCENCE THERAPY)

Momento centrale del programma riabilitativo è l'utilizzazione del **ricordo come strumento indispensabile** per gettare un ponte tra passato, presente e futuro, al fine di interpretare meglio e di vivere la realtà quotidiana. Esso si sviluppa in tre diverse fasi: potenziamento delle capacità mnestiche remote; integrazione dei ricordi passati con quelli recenti; ampliamento della memoria recente. I soggetti vanno incoraggiati a parlare del loro passato, a ricordare e riportare al gruppo esperienze vissute durante l'età adulta e l'infanzia. Successivamente vanno stimolati a verbalizzare i loro problemi attuali e ad ascoltare quelli degli altri, per permettere di comprendere meglio la loro condizione, così da raggiungere un sempre maggior adattamento al presente e un **miglior livello di socializzazione**. L'utilizzo di questa metodica potrebbe significativamente contribuire a prevenire il processo di disintegrazione della personalità, garantendo l'allenamento mentale necessario per una attività di introspezione, arricchendo i propri ricordi e facilitando gli aspetti relazionali.

Sono stati eseguiti numerosi studi di efficacia i cui risultati, seppure modesti, appaiono comunque positivi, anche se vengono purtroppo rapidamente persi con l'interruzione del trattamento.

TERAPIA BASATA SULL'ACCETTAZIONE DELLA REALTÀ NELLA QUALE IL PAZIENTE È CONVINTO DI VIVERE (VALIDATION THERAPY)

Viene proposta come tecnica di comunicazione in pazienti con demenza che credono di vivere in epoche precedenti rispetto alla propria vita. Mediante l'ascolto e l'osservazione, si cerca di conoscere e capire la realtà del soggetto, al fine di stabilire con lui contatti significativi. Non si tratta di riportare il malato alla realtà attuale, ma di seguirlo nel suo mondo per cercare di capire quali sono i sentimenti, le emozioni e i comportamenti che derivano da questo suo rivivere esperienze, relazioni e conflitti passati. Sulla sua reale utilità i pareri sono attualmente discordi.

APPROCCI SPECIFICI

Gli interventi terapeutici specifici prevedono trattamenti dedicati alla riabilitazione di singole funzioni compromesse (memoria, linguaggio, attenzione, orientamenti temporo-spaziali, eccetera) con *training* cognitivi dedicati. Possono avvalersi di metodi **"carta e penna"** o di strumenti informatici con programmi di riabilitazione cognitiva su supporti multimediali (computer, lavagne elettroniche, eccetera), la cui efficacia si sta dimostrando sempre maggiore con un valore aggiunto all'intervento. Un esempio è la *memory training* che di seguito viene riportata.

RIABILITAZIONE DELLA MEMORIA (MEMORY TRAINING)

Il trattamento riabilitativo consiste nell'indurre il soggetto ad associare spontaneamente la cosa da ricordare a persone, animali, episodi e momenti

appartenenti al proprio vissuto. Esso si basa sul fatto che ogni informazione viene tanto più facilmente appresa quanto più risulta motivata ed effettivamente vissuta. Il programma consta di due momenti: uno strutturato, costituito dalla seduta di *memory training* vera e propria, l'altro non strutturato, che accompagna il paziente per il resto della giornata. La durata della terapia è di 60-75 minuti circa, con una frequenza di 2-3 volte alla settimana. Il programma prevede l'utilizzo di una serie di materiali capaci di stimolare i vari canali sensoriali per acquisire quelle informazioni che dovranno poi essere richiamate alla memoria. Sarà pertanto essenziale favorire l'esecuzione di associazioni spontanee con persone, animali, oggetti, momenti della propria vita quotidiana, anche in virtù del fatto che fattori emotivi e motivazionali giocano un ruolo centrale nell'attività della funzione mnemonica. L'informazione sarà infatti appresa tanto più rapidamente quanto più risulterà motivata e affettivamente vissuta.

Ausili esterni passivi: consistono in adattamenti ambientali idonei a consentire al paziente di orientarsi meglio negli spazi in cui vive. Segnalazioni bene in evidenza, scritte a grandi lettere, utilizzazione del colore come elemento di identificazione (per esempio porte dei bagni di colore giallo, frecce verdi per indicare il giardino), eccetera.

Ausili esterni attivi: rientrano in questa categoria agende, timer, calendari, elenchi della spesa e delle cose da fare, lavagne, piantine stradali, piccoli registratori tascabili, eccetera. Compito del riabilitatore è in questo caso addestrare il paziente al loro uso corretto.

ATTIVITÀ MOTORIA

Negli ultimi anni è sempre più evidente la positiva influenza di uno stile di vita sano e della attività motoria sulla prevenzione e sul trattamento del declino cognitivo e della demenza. Gli studi hanno rilevato che l'attività fisica costante, intesa anche come metri di cammino a settimana e/o cammino a ritmo sostenuto, sia associata a prestazioni migliori nelle *performance* cognitive. Analogo effetto è stato osservato con il *fitness*, per esempio esercizi svolti su *tapis roulant*. I soggetti che svolgono una maggiore attività fisica presentano migliori prestazioni basali, ma anche un **minore declino cognitivo** dopo un periodo di sei anni di osservazione con una riduzione del rischio di sviluppare la demenza. L'effetto benefico dell'attività fisica sembra manifestarsi anche sulla sintomatologia depressiva, frequente nei pazienti con demenza e sui disturbi psico-comportamentali, contribuendo alla loro riduzione e al loro controllo, anche in assenza di trattamenti farmacologici specifici.

utile, nel paziente con demenza, valorizzare al massimo il ruolo dell'attività fisica quale mezzo fondamentale di contrasto alla cronicità e alla non autosufficienza e una strategia di prevenzione di ulteriore disabilità. Per tale motivo è raccomandata la promozione delle iniziative volte a stimolare stili di vita sani nei pazienti con demenza, realizzando corsi di attività motoria, di ginnastica dolce, di psicomotricità.

CONCLUSIONI

Le potenzialità terapeutiche dei trattamenti di **riabilitazione cognitiva** nella demenza sono state in parte confermate in una **Review Cochrane² (2004)**,

Cochrane Collaboration: fondata nel 1993 sotto la guida di Sir Iain Chalmers, è stata sviluppata in risposta al richiamo di Archibald Leman (detto Archie) Cochrane -medico- (1909-1988) sulla necessità di recensioni sistematiche e aggiornate di tutti gli studi clinici controllati randomizzati - CRT- sull'assistenza sanitaria. La *Cochrane Collaboration* è un'iniziativa internazionale no-profit nata con lo scopo di raccogliere, valutare criticamente e diffondere le informazioni relative alla efficacia degli interventi sanitari.

che ha dimostrato l'efficacia, anche se moderata, di tali trattamenti nel migliorare le funzioni cognitive e nel controllare i disturbi del comportamento, dando ampi spazi di intervento e di utilizzo a queste metodiche. Le varie tecniche di riabilitazione cognitiva sono risultate efficaci nel migliorare, o almeno mantenere, le capacità cognitive e di autonomia e la qualità di vita dei pazienti trattati, anche per periodi di almeno tre mesi dopo la sospensione del trattamento. Mancano, a oggi, dati sull'efficacia della riabilitazione cognitiva per periodi di tempo superiori, anche se risultati incoraggianti si hanno per trattamenti di lunga durata in pazienti con forme lievi ed iniziali di demenza. Inoltre, l'efficacia dei trattamenti farmacologici appare potenziata dall'associazione con quelli riabilitativi, come dimostrano numerosi lavori scientifici, rivelando un ruolo determinante dell'approccio combinato.

Nell'ambito degli interventi di riabilitazione cognitiva si inserisce l'utilizzo della **Terapia Occupazionale (TO)**, la cui efficacia terapeutica si dimostra sempre maggiore anche per pazienti con demenza, con campi di azione ancora tutti da scoprire. Di recente, la Società Italiana di Terapia Occupazionale (SITO) ha proposto l'applicazione di un protocollo terapeutico specifico di terapia occupazionale (TO), dedicato ai pazienti con demenza (*Community Occupational Therapy in Dementia* – versione italiana, COTiD-IT) già utilizzato all'estero, sulla base del *Model of Human Occupation* che riconosce nella mancanza di motivazione e apatia uno dei principali obiettivi della TO. L'intervento di TO ha infatti lo scopo di attivare risorse motivazionali e di autostima, compromesse anche nel paziente con demenza, e di trasformare queste energie in attività stimolanti l'autonomia funzionale.

Il trattamento riabilitativo del paziente con demenza, sia con tecniche di *training* cognitivo sia di TO, prevede interventi:

- sui deficit cognitivi con l'obiettivo di stabilizzarli il più a lungo possibile e di rallentarne la progressione seppure inevitabile;
- sui disturbi del comportamento con l'obiettivo di ridurli o di renderli compatibili con una gestione quotidiana, riducendo l'impiego e le dosi di farmaci antipsicotici;
- sui deficit funzionali (autonomia del vivere quotidiano) con l'obiettivo di stimolare le abilità residue e di preservarle il più a lungo possibile, rendendo migliore l'adattamento ecologico;
- sull'isolamento sociale e personale del paziente e della sua famiglia, con l'obiettivo di restituire un nuovo equilibrio di adattamento ai mutamenti gestionali;
- sul *burn-out* della famiglia e dei *caregiver*, con l'obiettivo di creare una profonda alleanza terapeutica basata sul "prendersi cura" l'uno dell'altro, con lo scopo di affrontare tutti i difficili mutamenti gestionali richiesti dal progredire della demenza.

La riabilitazione cognitiva, intesa come *training* delle funzioni cognitive, e la TO rappresentano un trattamento terapeutico la cui efficacia è riconosciuta anche dal Ssn: la prescrizione di tali interventi, limitatamente ai pazienti con demenza, è compresa nelle prestazioni esenti per patologia (codice 029 AD e codice 011 demenza). Tali interventi riabilitativi possono essere effettuati sia in regime ambulatoriale, sia in Centri diurni demenza e in RSA (Residenze Sanitarie Assistite).

Linee guida per l'uso di trattamenti non farmacologici nella gestione della malattia di Alzheimer (AD)

Evidenza in pazienti con AD	Classe di evidenza ^a	Linee guida in pazienti con AD	"Forza" della linea guida ^a
ROT ³ : moderatamente efficace nel migliorare lo stato cognitivo e controllare i BPSD ⁴	I-II	Devono essere considerati in tutti i pazienti	Standard
Memory training: limitata evidenza di migliore funzione cognitiva	II	Alcuni pazienti possono trarre beneficio	Opzione pratica
Reminiscence therapy: insufficiente evidenza dell'efficacia	III	Alcuni pazienti possono trarre beneficio	Opzione pratica
Validation therapy: insufficiente evidenza dell'efficacia	III	Utilizzare solo a scopo di ricerca	Opzione pratica
Musicoterapia: insufficiente evidenza dell'efficacia	III	Alcuni pazienti possono trarre beneficio	Opzione pratica
Aromaterapia: Limitata evidenza di efficacia	II	Dovrebbe essere considerata per la riduzione della agitazione e dell'aggressività in alcuni pazienti	Opzione pratica
Bright light e "Snoezelen" therapy: insufficiente evidenza di efficacia	III	Utilizzare solo a scopo di ricerca	Opzione pratica
Interventi non farmacologici combinati: effetti positivi su stato cognitivo e umore	I-II	Combinazioni di ROT, memory training, reminiscence therapy, musicoterapia ed esercizio fisico dovrebbero essere normalmente impiegati	Standard
Interventi non farmacologici specifici (per esempio, consulenze) per famiglie e <i>caregiver</i> : possono ridurre ansia, depressione e stress e migliorare la QOL ⁵ in questi gruppi	I-II	Dovrebbero essere parte integrante della gestione della malattia	Standard

Evidenze sostenute da trial randomizzati e controllati (classe I), da studi osservazionali o caso-controllo (classe II) o dal parere degli esperti (classe III)
 Le linee guida devono essere adottate per garantire il miglior esito possibile per il paziente (standard), dovrebbero essere utilizzate ove possibile per assicurare il miglior esito per il paziente (raccomandazione) o possono essere considerate in situazioni particolari (opzione pratica).

Da: *Linee guida per il trattamento della malattia di Alzheimer della Associazione italiana di psicogeriatrici*, traduzione italiana tratta da "Pathogenetic Implications and Clinical Guidelines for the Treatment of Alzheimer's Disease". *Drugs & Aging* 2005; Vol. 22 (Sup. 1): 1-40

Tabella 2

ROT = Terapia di riorientamento alla realtà

BPSD = *Behavioural and psychological symptoms of dementia* (sintomi comportamentali e psicologici di demenza)

⁵QOL = Qualità di vita

LE ASSOCIAZIONI DEI FAMILIARI (AIMA): RUOLO, OBIETTIVI E ATTIVITÀ

L'Associazione italiana Malattia d'Alzheimer (AIMA) nasce in Italia nel gennaio 1985 con Patrizia Spadin, figlia di un'ammalata, per dare voce alle necessità delle famiglie colpite dalla malattia di Alzheimer, ma soprattutto per migliorare la qualità di vita (e di malattia) del paziente e dei suoi famigliari. Attualmente AIMA, tuttora presieduta da Patrizia Spadin, conta associazioni e gruppi operativi che operano in quasi tutte le Regioni italiane: ovunque l'AIMA cerca di realizzare quella rete di solidarietà e di aiuto che, per le vittime della malattia, "fa la differenza".

Tra le principali iniziative possiamo citare la partecipazione a indagini e ricerche nazionali e internazionali con l'obiettivo di far emergere sia i bisogni del malato o della famiglia sia le carenze della rete di cura. Tra queste iniziative, spiccano una **ricerca sui bisogni dei caregiver**, presentata nel 1995, e la ricerca *Costi sociali della malattia di Alzheimer* in collaborazione con il Censis (pubblicato da Franco Angeli con il titolo *La mente rubata*, 1999). I dati di quest'ultimo studio, rinnovato nel 2006, sono pubblicati nel volume *La vita riposta: costi sociali ed economici della malattia di Alzheimer*, Franco Angeli, 2007.

Dal 1997 è attivo, tutti i giorni e totalmente gratuito, il numero verde 800679679 per fornire sostegno, supporto psicologico e informazioni sulla Malattia e sulla gestione della cura. Dal 2005 AIMA lavora sul testamento biologico, su cui è stata audita nel mese di marzo 2007 dalla Commissione Igiene e Sanità del Senato, e sulle cure di fine vita, su cui è stato pubblicato, nel marzo 2008, un volumetto dal titolo *Cure palliative alla fine della vita*. AIMA ha lavorato anche sulla tutela del demente in ospedale, attraverso i lavori del Gruppo Alzheimer Pronto Soccorso (GAPS), e sulla qualità e metodologia della risposta telefonica. Su quest'ultima attività si

formato un gruppo di lavoro, composto principalmente da psicologi delle *Linee verdi nazionali e regionali di AIMA* per la stesura di *Linee guida per la risposta telefonica*.

L'AIMA ha presentato in Parlamento interrogazioni e proposte risolutive su varie problematiche legate alla malattia di Alzheimer: per esempio sull'uniformità di cura sul territorio nazionale e sulla programmazione sanitaria, i farmaci gratuiti, i servizi e lo stipendio al familiare caregiver. AIMA si è sempre più avvicinata alla società civile e ha assunto un ruolo di interlocutore nei confronti delle istituzioni: essa è inoltre presente al "Tavolo sulle demenze" istituito dal ministero della Salute.

L'AIMA è ormai riconosciuta come un'istituzione a fianco delle famiglie, che vengono aiutate, come e dove possibile, ad affrontare la tragedia della malattia, attraverso associazioni e gruppi operativi territoriali. Molte sono attualmente le iniziative a sostegno del paziente e della famiglia: linee di ascolto dedicate, sostegno domiciliare, laboratori ricreativi e di stimolazione cognitiva, Gruppi di auto mutuo aiuto, percorsi educativi per caregiver. Tali attività, il più delle volte, vengono svolte in sinergia con gli operatori del settore, appartenenti sia al mondo del sociale, sia a quello della sanità, con cui molto spesso vigono protocolli d'intesa. L'obiettivo è prendersi cura del paziente, ma anche sostenere chi gli sta vicino, informarlo e, non ultimo, "formarlo", perché unisca, all'amore per la persona colpita, la competenza necessaria ad affrontare tutti gli aspetti della malattia.

Nella piena consapevolezza che, nella dolorosa strada della malattia di Alzheimer, il primo posto spetta sempre alla informazione e alla formazione, AIMA ha promosso **conferenze** di sensibilizzazione, **corsi di**

formazione per familiari e operatori, **seminari** e **progetti di ricerca** con i medici dei nuclei, **progetti di assistenza** con le amministrazioni e protocolli di **collaborazione** con le diverse realtà che si occupano della malattia.

Per concludere, l'impegno sociale, politico, culturale e, soprattutto, il lavoro quotidiano di sostegno e di consulenza alle famiglie sono ancora oggi, dopo quasi trent'anni, le **strategie** di AIMA e la sua **missione**, volta al miglioramento della qualità di vita delle vittime della malattia di Alzheimer.

Uno slogan riassume efficacemente l'impegno di AIMA: **«Non dimenticare chi dimentica»**, che vuol dire, in estrema sintesi, sensibilizzare e informare, ma anche battersi con determinazione per la tutela dei **diritti**, per la **promozione dei servizi e della formazione**, per gli **investimenti nella ricerca** e per una organizzazione delle cure, rispettosa dei bisogni e della dignità della persona con malattia di Alzheimer o di altre demenze e del suo caregiver.

LE VITTIME NASCOSTE: I CAREGIVER

La parola anglosassone **caregiver** significa letteralmente **“colui che si prende cura”** e si riferisce di solito a una persona che presta assistenza a una persona inferma. In italiano non esiste un termine altrettanto efficace e incisivo, per cui *caregiver* è ormai entrato stabilmente nell'uso comune. Vengono distinte due differenti figure di *caregiver*:

- ♦ **Caregiver informale o familiare**, detto anche *primary caregiver*, per lo più un figlio, una figlia, il coniuge e, più raramente, un altro familiare o un amico.
- ♦ **Caregiver formale**, rappresentato da un infermiere o da altro professionista. Di seguito vengono elencati gli aspetti che caratterizzano la figura del *caregiver*:
 - ♦ capacità di mediazione tra famiglia e rete sociale;
 - ♦ presenza di dinamiche collaborative nei confronti degli altri componenti il nucleo familiare;
 - ♦ capacità del parente designato al ruolo di *caregiver* di dominare con sicurezza una condizione di stress e di incertezza;
 - ♦ assenza di alternativa nella scelta.

La gestione del malato avviene per lo più all'interno del nucleo familiare e le persone maggiormente impegnate nella cura sono i figli, soprattutto di sesso femminile, spesso coniugate e con figli.

Come si evidenzia nel *box 1*, i *caregiver* sono in prevalenza in età attiva e lavorativa e la loro assistenza si configura come un'attività che si aggiunge allo svolgimento di altri ruoli professionali, genitoriali, familiari con ricadute negative sulla dimensione affettiva, sulla disponibilità di tempo e sullo stress psicofisico.

Un elemento da non sottovalutare è il tempo che il *caregiver* dedica quotidianamente al congiunto malato.

Il carico di assistenza varia da un minimo di **sette ore al giorno per l'assistenza diretta del paziente a quasi undici ore per la sua sorveglianza**. Com'è naturale aspettarsi, il graduale peggioramento della malattia ha una relazione diretta con l'impegno del *caregiver* e porterà progressivamente a un aumento delle ore di assistenza.

Il *caregiver* informale è, dunque, quella persona che all'interno della famiglia assume il ruolo principale di cura e di assistenza del congiunto malato e che ha un'importanza cruciale nella sua famiglia e nella storia della malattia del congiunto, in termini sociali ed economici.

Vivere in casa piuttosto che in un istituto consente, infatti, una migliore

qualità di vita per il paziente e in molti casi si può assistere anche a un rallentamento dell'evoluzione della malattia, soprattutto nella progressione dei deficit funzionali. Tutto ciò presuppone tuttavia la disponibilità del *caregiver* a svolgere il proprio compito di cura in modo efficace con adeguati supporti e senza conseguenze dirette per lo stesso *caregiver*. Stime recenti indicano, invece, che cresce in modo allarmante il costo per le cure sostenute non solo per il paziente, ma anche per il *caregiver*. L'attività

PROFILO SOCIO-DEMOGRAFICO DEI CAREGIVER

- Assistenza offerta in prevalenza da donne (il 73,8% dei caregiver è di sesso femminile, 81,2% nel caso di pazienti gravi);
- forte solidarietà intergenerazionale (49,6% figli, 34,1% partner/coniuge);
- *caregiver* in prevalenza in età attiva (30,9% fino a 45 anni; 38,2% tra 46 e 60 contro 17,9% tra 61 e 70 e 13% oltre 70) e 35% con professione retribuita (27,7% casalinghe).

Forte coinvolgimento delle famiglie

- Nel 65,4% dei casi il *caregiver* convive con il malato (75,4% nei casi di malattia grave);
- quando riceve aiuto (81,8% dei casi) il *caregiver* lo riceve da altri familiari (58,9% dei casi).

Fonte: Inchiesta Censis/AIMA su 802 famiglie pubblicata negli atti del convegno "La mente rubata", Roma, aprile, 1999

Box 1

IMPATTO PSICOLOGICO RELAZIONALE

Vissuto psicologico complesso

- Vissuto di rinuncia 58%;
- svuotamento emotivo 39%; • desiderio di fuga 41,5%;
- amarezza per la situazione 64,1%.

Conseguenze sulla salute fisica

- Sonno insufficiente 52,9%; • stanchezza 62,3%;
- effetti negativi sullo stato di salute in generale 36,9%.

Fonte: Inchiesta Censis/AIMA su 802 famiglie pubblicata negli atti del convegno "La mente rubata", Roma, aprile 1999

Box 2

quotidiana del *caregiver*

rappresenta non soltanto un dispendio di fatica fisica e psicologica, ma anche una sottrazione di tempo ad altre attività e occupazioni con un forte impatto sul vissuto psicologico e relazionale (box 2). Lo spazio fruibile in casa si riduce, il sonno è frequentemente disturbato, la stanchezza aumenta e le capacità fisiche e di salute sono seriamente compromesse. A ciò si aggiunge l'impossibilità di lasciare solo

il paziente: ciò limita consistentemente l'autonomia dei familiari e incrina le relazioni sociali a causa della difficoltà di avere un proprio tempo libero o di poter ricevere conoscenti ed amici.

La soluzione potrebbe essere l'istituzionalizzazione del paziente, ma tale scelta, molto spesso **costosa e inappropriata**, può e deve essere evitata, garantendo tuttavia, in maniera imprescindibile, l'equilibrio psicofisico, mentale, affettivo e la disponibilità economica di colui che presta le cure. Il *caregiver* oggi è sempre più solo, impreparato e non formato e si trova a dover fronteggiare, per lunghi periodi, complesse problematiche, per le quali egli non ha una preparazione specifica, né ha mai ricevuto alcuna informazione.

LA FORMAZIONE DEL CAREGIVER

L'allarme di una reale emergenza per l'assistenza dell'ammalato di AD è stato lanciato nel corso dei lavori della XX Giornata Mondiale Alzheimer del 2013. Il "Rapporto Mondiale Alzheimer" rivela «che l'epidemia globale di Alzheimer crea carenza di *caregiver* e mancanza di supporto per i familiari». Inoltre, il Rapporto pone l'accento sul fatto che «i *caregiver* che lavorano in prima linea devono essere formati adeguatamente e che si dovrebbe assicurarne un riconoscimento finanziario sia ai *caregiver* formali, sia a quelli informali, in modo da sostenere il sistema di assistenza informale e migliorare il reclutamento e la fidelizzazione dei *caregiver* formali».

L'attività di formazione è una problematica sanitaria rilevante ad alto impatto sociale ed è utile predisporre percorsi dedicati, sia per il *caregiver* formale sia per il *caregiver* informale. L'obiettivo è creare un **linguaggio comune tra operatori sanitari**, amministratori e cittadini in modo di intervenire, attraverso un'informazione corretta ed efficace, sia sulla prevenzione sia sulla gestione della cura.

Come abbiamo visto in precedenza, è sulla famiglia e, in particolare, sul *caregiver*, spesso anch'egli bisognoso di cure, che ricade quasi interamente il carico assistenziale di situazioni difficili, senza supporti, né adeguati strumenti e risorse nella gestione di cura.

Vi sono ormai impegni istituzionali non più rinviabili come il dovuto sostegno alla famiglia, l'educazione e la formazione del *caregiver* e il contatto corretto col Sistema sanitario. Tutto ciò in considerazione anche del ruolo chiave che la famiglia assolve nella cura della persona non autosufficiente e delle "risorse già limitate" e spesso utilizzate in maniera inappropriata con innalzamento dei costi sociali e personali.

Da più studi emerge che il familiare non vuole delegare la cura del proprio caro (Rapporto AIMA, 2011), ma richiede di essere sostenuto nella gestione della cura attraverso personale qualificato e dedicato, oltre all'esigenza di un'adeguata informazione/formazione. Un cittadino informato/formato acquisisce competenze e autonomia decisionale (*empowerment*), indispensabile per una buona gestione del *caregiving* e per l'utilizzo appropriato delle risorse a disposizione. Allo stato attuale, nonostante la consapevolezza della necessità di razionalizzare l'uso delle risorse e nell'ottica di garantire a tutti i Livelli Essenziali di Assistenza (LEA), si continua a sottovalutare il ruolo del cittadino, che al contrario è determinante per il successo della stessa organizzazione sanitaria.

La mancanza di un **sistema di accesso univoco alle informazioni e ai servizi** crea delle disuguaglianze tra cittadini, sia per ragioni di reddito sia di cultura. È necessario pertanto uniformare la gestione del servizio sanitario in modo da garantire a tutti la necessaria informazione: solo così si ►

potranno effettuare scelte consapevoli per la promozione della salute e per il raggiungimento del cosiddetto *empowerment*.

Occorre adoperarsi sempre più per un cambiamento culturale volto a un approccio terapeutico centrato sulla persona malata e non solo sulla malattia, con il coinvolgimento di operatori del settore qualificati e aggiornati e con la partecipazione attiva del cittadino. La collaborazione che si verrà a instaurare tra familiari e operatori sarà fondamentale per la qualità di vita dell'intero nucleo familiare, per il sostegno alla domiciliarità e per un corretto utilizzo delle risorse a disposizione.

LA FORMAZIONE AL CAREGIVER FORMALE: L'ESPERIENZA DELLA REGIONE CAMPANIA

In linea con i principi e la *mission* dell'Associazione, la sezione campana dell'AIMA persegue da tempo l'obiettivo di una formazione dedicata sia per il *caregiver* formale che informale.

Si porta a esempio l'associazione AIMA Napoli Onlus della sezione campana dell'AIMA, che nel 2011 è stata autorizzata dalla Regione Campania (Decreto dirigenziale n. 216 del 22.03.2011) alla realizzazione di un progetto formativo, della durata di 600 ore, diretto al conseguimento dell'attestato di **Caregiver Alzheimer**. L'attestato di qualifica è riconosciuto su tutto il territorio nazionale ai sensi dell'art.14 della legge quadro sulla Formazione Professionale (F.P.), la Legge n. 845/78.

L'obiettivo del corso è la formazione, per la prima volta in Italia, di una figura professionale dedicata, volta a fornire ai partecipanti competenze specifiche, sia di tipo professionale sia umanistico, per l'assistenza agli anziani, ai disabili e ai malati di malattia di Alzheimer durante tutti i vari stadi della malattia allo scopo di ritardare quanto, più a lungo possibile, l'evoluzione del quadro clinico.

Il *caregiver* Alzheimer dovrà possedere una **preparazione multidisciplinare** che renda inscindibile il sapere scientifico da quello umanistico e dovrà essere in grado di gestire le varie problematiche correlate alla malattia. Questa figura professionale sarà il punto di riferimento principale tra paziente e famiglia, restituirà la dignità di persona al malato e sarà di sostegno alla famiglia per una migliore qualità di vita.

Oltre al potenziamento delle conoscenze, eventualmente già possedute, e dei saperi acquisiti in modo formale e non formale, l'allievo seguirà un percorso incentrato su conoscenze multidisciplinari ed effettuerà uno *stage* presso l'Associazione. In questo modo l'allievo acquisirà strumenti validi ed efficaci per un'adeguata comunicazione e una corretta relazione con la persona affetta da malattia di Alzheimer e con i suoi familiari.

LA FORMAZIONE DEL CAREGIVER INFORMALE

Attualmente le iniziative in campo di assistenza agli infermi provengono soprattutto da associazioni di pazienti e/o familiari, il più delle volte anche con il coinvolgimento di operatori del settore sanitario. Fortunatamente negli ultimi anni sono stati sottoscritti protocolli d'intesa con enti del mondo socio-sanitario. Tra le iniziative messe in campo, i Gruppi di auto mutuo aiuto, i Caffè Alzheimer, oltre a veri e propri Percorsi educativi.

• Gruppi di auto mutuo aiuto

L'Auto mutuo aiuto è stato definito dall'OMS l'insieme di «tutte le misure adottate da non professionisti per promuovere, mantenere e recuperare la salute intesa come completo benessere fisico, psicologico e sociale di una determinata comunità». Viene annoverato tra gli strumenti di maggiore interesse per

ridare ai cittadini responsabilità e protagonismo, per umanizzare l'assistenza e per migliorare il benessere della comunità. AIMA ha attivato negli anni Novanta - con la collaborazione dell'assessorato Sanità e assistenza della Regione Piemonte e della Commissione DGV del Lussemburgo - i primi Gruppi di auto mutuo aiuto nell'ambito delle varie sezioni territoriali. Questi Gruppi sono basati su un principio di *empowerment*, in cui la condivisione del problema e l'esperienza maturata divengono l'elemento caratterizzante: l'aiuto sarà finalizzato alla **valorizzazione della persona**, quale risorsa, e al potenziamento delle sue capacità e della sua consapevolezza. Ogni partecipante al gruppo sarà così in grado di raccontare liberamente le proprie esperienze, di controllare la propria vita e di prendere decisioni importanti. Il racconto della propria esperienza, inizialmente molto sofferto, avrà poi una funzione quasi curativa, in quanto la persona coinvolta si sentirà alla pari degli altri, non temerà alcun giudizio e vivrà uno **scambio costruttivo di informazioni**, di suggerimenti e di reciproco aiuto. Il partecipante, al termine del suo percorso formativo, riconoscerà negli altri i suoi stessi problemi e inizierà insieme agli altri a percorrere un viaggio difficile da effettuare da solo.

• Alzheimer Caffè

I primi Alzheimer Caffè nascono nel 1997 a Leida, in Olanda, da un'idea di Miesen, psicogeriatra olandese, con l'intento di accogliere malati e familiari in **un ambiente caldo e informale** al di fuori delle fredde mura istituzionali. Lo scopo dell'Alzheimer Caffè era di prevenire l'isolamento sociale del paziente e dei suoi familiari e di offrire loro informazioni e attenzioni. Dal 2005 tale prassi inizia a svilupparsi in Italia: anche in questa occasione AIMA, attraverso le sue sedi territoriali, è a fianco delle famiglie. Tra le varie sedi territoriali AIMA campana ha attivato cinque Alzheimer Caffè e nel 2013 ha vinto un bando promosso da Unicredit Foundation e Unicredit Factoring, insieme ad altre tre realtà su tutto il territorio nazionale.

Le attività dell'Alzheimer Caffè sono vissute quale momento d'incontro terapeutico tra famiglie e professionisti esperti del settore per un confronto e uno scambio di informazioni e di esperienze. Il tutto tra un caffè e

UN DECALOGO USA PER I CAREGIVER

Negli USA, il *Caregiver action network*, una organizzazione no-profit che fornisce strumenti informativi, supporto e risorse ai *caregiver* familiari e che si prende cura del miglioramento della qualità di vita di ben 65 milioni di americani che assistono i loro familiari con patologie croniche e disabilitanti o nella condizione di anziano fragile, ha elaborato il seguente decalogo rivolto a tutti i *caregiver*.

- Accetta l'aiuto da altre persone: ricordati che non sei solo**
- Prenditi cura della tua salute in modo da essere forte abbastanza da prenderti cura del tuo caro**
- Accetta offerte di aiuto, ma suggerendo specifiche richieste in modo che altri possano aiutarti in maniera più adeguata**
- Impara a comunicare efficacemente con i medici**
- Ricordati che l'attività di *caregiver* è un lavoro duro per cui avrai bisogno di momenti di riposo**
- Fai attenzione ai segnali di depressione e non tardare a chiedere un aiuto professionale quando necessario**
- Sii aperto alle nuove tecnologie che possono aiutarti nella cura del tuo caro**
- Organizza le tue conoscenze mediche in modo da essere costantemente aggiornato sulla malattia del tuo caro**
- Tieni tutti i documenti sempre in ordine**
- Apprezza il tuo lavoro in modo da ottenere sempre il meglio**

un pasticcino, un racconto, un libro, video, filmati, ma anche e soprattutto come luogo di socializzazione per la persona con Alzheimer, attraverso esercizi di stimolazione cognitiva, di pittura, di lettura e di scrittura narrativa. L'Alzheimer Caffè è un luogo di aggregazione e di condivisione anche per i *caregiver*; in questa sede si potranno scambiare esperienze di Mutuo Aiuto, e si potrà cercare un punto d'incontro per sensibilizzare l'opinione pubblica sulle complesse problematiche e sulla gestione della malattia di Alzheimer. Gli incontri avvengono di solito una volta alla settimana per circa tre ore presso una RSA, che potrà avere anche un accreditamento presso il Ssn.

♦ Percorsi educativi

I Percorsi educativi sono veri e propri corsi formativi che nascono con l'intento di offrire una panoramica sulle varie forme di demenza, sui bisogni

del *caregiver* e sulle soluzioni più adeguate per affrontare tali bisogni. Le lezioni sono programmate a tema e sono affidate a uno specialista dell'area da trattare. Elemento innovativo è alternare alla lezione dello specialista anche quella di un *caregiver* che abbia già maturato esperienze sul campo. L'esperienza vissuta e raccontata dai *caregiver* ad altri *caregiver*, con consigli e suggerimenti pratici sui vari aspetti della malattia, si è rivelata un'esperienza partecipata e condivisa che ha consentito e consente di trovare la soluzione giusta a ogni evenienza, anche di fronte alle carenze delle prestazioni pubbliche. L'apporto di diversi saperi, la conoscenza degli interventi integrati, la capacità di orientare efficacemente azioni e strategie di fronte alle complesse problematiche della malattia è forse la soluzione migliore per razionalizzare le risorse territoriali e contestualmente per valorizzare il lavoro del *caregiver*.

TEST

LA RIABILITAZIONE COGNITIVA DEVE ESSERE PRATICATA DA:

- Tutti i pazienti con demenza
- Solo quelli con forma lieve-moderata
- Solo quelli con forma grave
- Mai insieme a farmaci antidemenza

LA RIABILITAZIONE COGNITIVA DEVE ESSERE ESEGUITA:

- Mai con farmaci antidemenza
- Sempre con farmaci antidemenza
- Riduce l'uso di farmaci antidemenza
- Si sospende quando si sospendono i farmaci antidemenza

LA RIABILITAZIONE COGNITIVA PIÙ UTILIZZATA È:

- La *Validation therapy*
- La *Reminiscence therapy*
- La *Pet therapy*
- La *Reality Orientation Therapy* (ROT)

QUALE FAMILIARE, TRA LE FIGURE SOTTO ELENcate, RIVESTE PIÙ COMUNEMENTE IL RUOLO DI CAREGIVER?

- Figlia
- Figlio
- Moglie
- Marito

QUANTE ORE MEDIAMENTE DEDICA IL CAREGIVER ALL'ASSISTENZA DIRETTA DEL PAZIENTE?:

- 7
- 5
- 11
- 14

A QUALE CLASSE DI ETÀ APPARTIENE PIÙ COMUNEMENTE IL CAREGIVER?

- Fra 46 e 60 anni
- Fino a 45 anni
- Fra 61 e 70 anni
- Oltre i 70 anni

MODULO 6

La terapia farmacologica della malattia di Alzheimer

ABSTRACT

Nel modulo sono illustrati i farmaci attualmente disponibili per la terapia della malattia di Alzheimer (AD). Vengono indicati i luoghi e le modalità per la prescrizione e i percorsi per la valutazione della risposta, il monitoraggio, l'aderenza alla terapia e i tempi di inizio e fine trattamento. Nel modulo sono altresì indicati i farmaci disponibili per la terapia delle complicanze comportamentali, che spesso compaiono nel corso della malattia e le nuove classi di farmaci che sono in corso di sperimentazione

Alfredo Postiglione¹, Graziella Milan²,
Paolo Sorrentino², Enrica Menditto³,
Daria Putignano³, Valentina Orlando³

*Dipartimento di Medicina clinica e
chirurgia, Università Federico II, Napoli*

*Centro geriatrico Frullone Asl
Napoli 1 Centro - Napoli*

*Dipartimento di Farmacia,
Università Federico II, Napoli*

INTRODUZIONE

Il progressivo invecchiamento della popolazione occidentale e l'alta incidenza della malattia di Alzheimer (AD) hanno spinto, negli ultimi decenni, un significativo numero di ricercatori e buona parte dell'industria farmaceutica ad affrontare, in maniera sistematica e con ingenti risorse umane ed economiche, il tema della farmacoterapia in tale patologia.

Data la lunga durata, l'inarrestabile evoluzione dell'AD e la crescente disabilit  che si manifesta in questi pazienti, il trattamento farmacologico dovrebbe:

- consentire al paziente di preservare le attivit  quotidiane e le funzioni cognitive;
- migliorare la qualit  della vita del paziente e del caregiver;
- ridurre le ospedalizzazioni, i costi extra-ospedalieri, le visite mediche;
- non indurre gravi eventi avversi.

Attualmente, i farmaci disponibili in commercio sono prevalentemente sintomatici, anche se tendono a rallentare la progressione della malattia, senza per  poter in nessun modo modificarne la etiopatogenesi (tabella 1). Vi sono due principali classi di farmaci per i quali   riconosciuta una certa efficacia terapeutica:

- **Inibitori delle colinesterasi (AChEI)**
- **Antagonisti dei recettori N-metil D-aspartato (NMDA).**

INIBITORI DELL'ACETILCOLINESTERASI

L'acetilcolina riveste un ruolo fondamentale nelle funzioni dell'apprendimento e della memoria ma   immediatamente inattivata dall'acetilcolinesterasi (AChE) (figura 1).

  noto da diversi decenni che le alterazioni delle funzioni dei neuroni

colinergici cerebrali delle aree centrali, sottocorticali e, in particolare, dell'ipocampo (quest'ultima struttura encefalica svolge un ruolo fondamentale nell'apprendimento e nei processi di memorizzazione) possono causare perdita della memoria (vedi modulo 1  e 2 ). Difatti i terminali dei neuroni colinergici presenti nella corteccia di pazienti affetti da AD sono significativamente ridotti. Per questo motivo   stato proposto l'utilizzo di farmaci capaci di potenziare la trasmissione colinergica, in modo da combattere i sintomi della malattia. Fra le numerose strategie proposte nel corso degli anni, l'uso di inibitori delle colinesterasi ha avuto un discreto successo clinico. Gli enzimi in questione, sono **l'AChE e la butirril - colinesterasi (BuChE)**. Un inibitore ideale dell'AChE deve avere, come requisiti fondamentali, la specificit  verso l'enzima e la possibilit  di attraversare la barriera ematoencefalica, oltre a un'azione prolungata nel tempo.

I farmaci anticolinesterasici differiscono per il tipo di interazione chimica con il sito attivo enzimatico e vengono distinti in tre gruppi:

- **reversibili a breve durata d'azione** (per esempio, tacrina, donepezil, galantamina);
- **reversibili a media durata d'azione** (per esempio, rivastigmina);
- **irreversibili** (per esempio, gas tossici nervini).

A tutt'oggi, gli **inibitori reversibili**, in Italia dal 2000, sono i farmaci pi  utilizzati per il trattamento della malattia di Alzheimer (AD).

In studi preclinici   stato evidenziato che gli inibitori dell'AChE (AChEI) sono in grado di influenzare i processi alla base della patogenesi dell'AD esplicando quindi, un effetto **neuroprotettivo e disease modifying**. Gli AChEI influenzerebbero, in particolare, **l'espressione delle isoforme dell'AChE**, aumentando l'espressione dei recettori nicotinici, e influenzando sulla produzione e sulla tossicit  della proteina precursore della beta-amiloide.

L'efficacia degli AChEI è stata rilevata in numerosi studi randomizzati in doppio cieco in pazienti con forme lievi o moderate di AD. Alla luce della crescente conoscenza dei meccanismi eziologici e sintomatici dell'AD, negli studi di efficacia vengono ormai inclusi le **Activities of Daily Living (ADL)** e i disturbi comportamentali (**Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia - BPSD**).

Tali farmaci hanno determinato un miglioramento, anche se modesto:

delle capacità cognitive e globali in generale, seppure per durata limitata di 6-9 mesi e in alcuni studi aperti fino a tre anni, forse con un rallentamento nella progressione dei sintomi della malattia;

delle autonomie del vivere quotidiano (ADL), il cui declino risulta rallentato;

dei sintomi neuropsichiatrici e comportamentali, con ritardo nella comparsa dei sintomi, miglior controllo dell'apatia, dell'ansia, della depressione e delle allucinazioni.

La maggior parte degli studi scientifici, seppur con qualche voce discorde, suggerisce che **dosaggi maggiori siano più efficaci**, compatibilmente con il rischio del potenziamento degli effetti collaterali tipici.

PROPRIETÀ FARMACODINAMICHE, POSOLOGIA E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

TACRINA

La **tacrina** è il capostipite della categoria terapeutica degli AChEI. Questo farmaco fu approvato dalla *Food and Drug Administration* nel 1993, ma la sua diffusione in Europa è risultata limitata e in Italia non è stato mai commercializzato. La tacrina è in grado di migliorare i test della memoria e quelli cognitivi negli stadi iniziali e intermedi della malattia. Tuttavia la sua breve durata d'azione, la frequenza degli effetti collaterali, tra cui l'epatotossicità, le frequenti interazioni con altri farmaci comunemente somministrati all'an-ziano e la conseguente difficoltà di identificare la dose ottimale hanno di fatto portato all'abbandono di questa molecola, sostituita da altri farmaci come donepezil, rivastigmina e galantamina (box 1). Questi ultimi farmaci, attualmente disponibili in commercio, hanno efficacia più o meno simile tra loro. Il medico dovrà scegliere il farmaco più appropriato in base alle patologie con-comitanti, alla presenza di altri farmaci, alla tolleranza, agli effetti collaterali e alla compliance del paziente (tabella 2).

Al momento non esistono indicazioni o linee guida che orientino la scelta verso uno dei farmaci rispetto a un altro.

Sinapsi neuronale colinergica

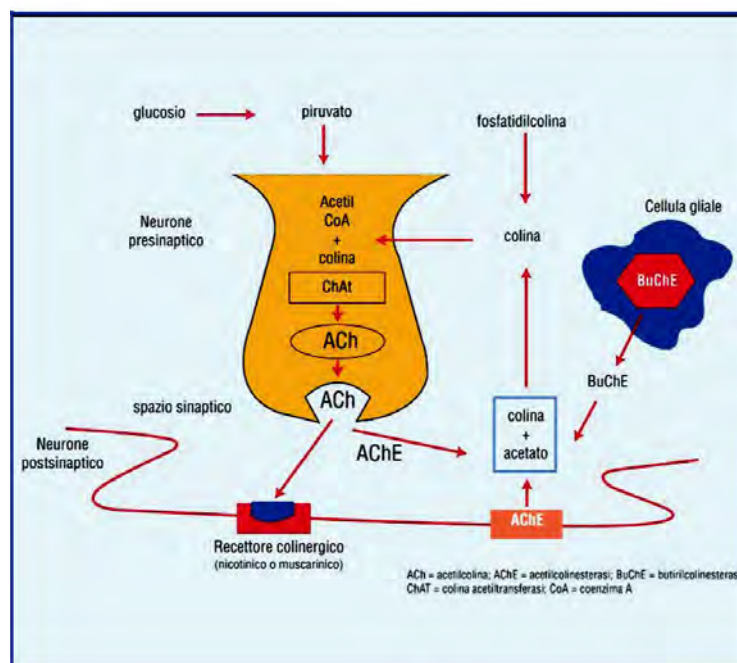


Figura 1

DONEPEZIL

Il **donepezil** è considerato il farmaco di primo impiego in grado di migliorare la memoria e/o rallentare l'evoluzione della demenza in pazienti con AD di grado lieve-moderato. È una molecola altamente lipofila, che di conseguenza diffonde rapidamente nel SNC agendo principalmente sull'AChE e in minor misura sulla BuChE. La massima concentrazione plasmatica viene raggiunta 3-4 ore dopo la somministrazione orale. La sua emivita di eliminazione terminale è di 70 ore, con un conseguente raggiungimento dello *steady state* in tre settimane. Il donepezil si lega alle proteine plasmatiche per il 95 per cento e viene metabolizzato dal citocromo CYP450. L'eliminazione della molecola avviene per il 55 per cento per via renale e per il 15 per cento per via fecale.

Farmaci per la terapia dell'AD attualmente disponibili in commercio

ATC	Gruppo chimico	Principio attivo	Forme farmaceutiche in commercio	Range dose/die
N06DA02	Anticolinesterasici	Donepezil	Compresse	5 - 10 mg
N06DA03	Anticolinesterasici	Rivastigmina	Capsule Cerotti transdermici	1,5- 3-4,5 e 6 mg 4,6 mg/24h, 9,5 mg/24 13,3 mg/2
N06DA04	Anticolinesterasici	Galantamina	Compresse rivestite Capsule RP	4 - 8 - 12 mg 8-16 - 24 mg
N06DX01	Altri farmaci anti-demenza	Memantina	Compresse Compresse RP Soluzione orale	10 - 20 mg 20 mg 5mg/erogazione

Tabella 1

Inibitori della acetilcolinesterasi

	DONEPEZIL	GALANTAMINA	RIVASTIGMINA
Meccanismo d'azione	Inibitore specifico e reversibile della acetilcolinesterasi. È una molecola altamente lipofila che si concentra nel Sistema Nervoso Centrale, inibendo l'acetilcolinesterasi più che la butirril colinesterasi.	Inibitore selettivo, competitivo e reversibile dell'acetilcolinesterasi. Aumenta l'azione intrinseca dell'acetilcolina sui recettori nicotinici, probabilmente legandosi a un sito allosterico del recettore.	Inibitore dell'acetil- e butirril colinesterasi di tipo carbamidico. Facilita la neurotrasmissione colinergica, rallentando l'inattivazione della acetilcolina rilasciata dai neuroni colinergici integri.
Effetti farmacologici	Determina miglioramento della memoria e/o rallentamento evoluzione della AD.	Determina un aumento dell'attività del sistema colinergico associato a un miglioramento della funzione cognitiva nei pazienti con AD.	Forma un complesso legame covalente che inattiva temporaneamente le colinesterasi, interagendo con i suoi enzimi bersaglio, con miglioramento dei deficit cognitivi a mediazione colinergica.
Impiego	È indicato nel trattamento sintomatico della AD di grado lieve-moderato.	È indicato nel trattamento sintomatico della AD di grado lieve-moderato	È indicato nel trattamento sintomatico della AD di grado lieve-moderato e nella demenza associata a malattia di Parkinson di grado lieve -moderato
Assorbimento	La massima concentrazione plasmatica viene raggiunta 3-4 ore dopo la somministrazione orale. L'emivita di eliminazione terminale è di circa 70 ore e pertanto la somministrazione multipla di dosi giornalieri consente un raggiungimento graduale dello stato stazionario. Al raggiungimento dello stato stazionario, in genere dopo 3 settimane, le concentrazioni plasmatiche di donepezil presentano variazioni giornaliere minime.	La massima concentrazione plasmatica viene raggiunta rapidamente entro circa un'ora dalla somministrazione orale. La biodisponibilità è elevata e la presenza di cibo non influenza il grado di assorbimento.	La massima concentrazione plasmatica viene raggiunta entro un'ora dalla somministrazione. L'assunzione di rivastigmina orale con il cibo ritarda l'assorbimento di 90 minuti, riduce i valori di concentrazione plasmatica massima e aumenta l'AUC del 30 per cento.
Distribuzione	Si lega per il 95 per cento alle proteine plasmatiche. Donepezil e i suoi metaboliti possono rimanere nell'organismo per oltre 10 giorni.	Il volume medio di distribuzione è di 175 litri. Il legame alle proteine plasmatiche è basso (18 per cento).	Attraversa rapidamente la barriera ematoencefalica. Circa il 40 per cento di rivastigmina si lega alle proteine plasmatiche,
Metabolismo	Donepezil viene metabolizzato dal citocromo CYP450 in diversi metaboliti non tutti identificati.	La galantamina viene metabolizzata dal CYP2D6 in O-desmetilgalantamina e dal CYP3A4 in galantamina N-ossido.	La rivastigmina viene metabolizzata rapidamente nel metabolita decarbamilato, principalmente per idrolisi da parte della colinesterasi.
Escrezione	Viene escreto per circa il 55 per cento immodificato nelle urine e per il 15 per cento nelle feci. La biotrasformazione e l'escrezione urinaria rappresentano le principali vie di eliminazione.	Il 18-22 per cento della dose viene escreto immodificato nelle urine in 24 ore.	L'escrezione renale dei metaboliti è rapida e praticamente completa (90 per cento) nelle 24 ore. Solo una piccola percentuale (1 per cento) della dose somministrata viene escreta nelle feci.
Effetti collaterali	Gli eventi avversi più comuni sono diarrea, crampi muscolari, affaticabilità, nausea, vomito e insonnia.	Gli eventi avversi più comuni sono nausea, vomito soprattutto durante la fase di titolazione.	Gli eventi avversi più comuni sono nausea (38 per cento) e vomito (23 per cento) soprattutto durante la fase di titolazione. Le donne sono risultate più sensibili a questo tipo di reazioni.
Controindicazioni	È controindicato nei pazienti con ipersensibilità accertata verso il donepezil e i derivati della piperidina oppure a qualsiasi degli eccipienti.	È controindicato nei pazienti con ipersensibilità accertata verso la galantamina o verso gli eccipienti, e nei soggetti con grave compromissione epatica e/o renale.	È controindicato nei pazienti con ipersensibilità accertata verso la rivastigmina o verso gli eccipienti. Per i soggetti con compromissione epatica e/o renale clinicamente significativa è necessario un attento monitoraggio della terapia.
Avvertenze	A causa della loro azione farmacologica, gli inibitori della colinesterasi possono avere effetti vagotonici sulla frequenza cardiaca. L'effetto di questo meccanismo può essere particolarmente rilevante nei pazienti con "malattia del nodo del seno" o con altri disturbi della conduzione cardiaca sopraventricolare (blocco atrioventricolare o seno atriale).		

Box 1

Il donepezil è presente in commercio sia come classiche compresse sia co-me compresse oro-dispersibili da 5 mg e 10 mg. La dose iniziale è di 5 mg/ die in un'unica somministrazione. Tale dose, dopo 4-6 settimane può esse-re aumentata a 10 mg/die. Tale principio attivo è stato sperimentato anche in pazienti con demenza vascolare (VD) e con malattia di *Lewy bodies* (DLB), dimostrando tuttavia una minore efficacia sui sintomi comportamentali e sulle autonomie, per cui la *Food and Drugs Administration* non ha concesso l'allargamento prescrit-tivo a tali patologie.

GALANTAMINA

La **galantamina** è un alcaloide naturale che funge da inibitore selettivo com-petitivo dell'AChE, a lunga durata d'azione. Tale molecola aumenta l'azione intrinseca dell'acetilcolina anche sui recettori nicotinici, probabilmente le-gandosi a un sito allosterico del recettore. Di conseguenza si può ottenere una aumentata attività del sistema colinergico associata a un miglioramen-to della funzione cognitiva nei pazienti affetti da AD. La massima concen-trazione plasmatica viene raggiunta rapidamente entro circa un'ora dalla somministrazione orale. La sua biodisponibilità è elevata, ma la presenza di

cibo rallenta la velocità di assorbimento e riduce la concentrazione ematica massima del 25 per cento, senza influenzarne il grado di assorbimento. Il volume medio di distribuzione è di 175 litri e il legame alle proteine plasmatiche è basso (18 per cento). L'escrezione avviene dopo metabolizzazione da parte del CYP2D6 in O-desmetilgalantamina e del CYP3A4 in galantamina N-ossido. Il 18-22 per cento della dose viene escreto immodificato nelle urine in 24 ore.

La galantamina è commercializzata in compresse rivestite con film da 4 mg, 8 mg e 12 mg e in capsule rigide a rilascio prolungato da 8 mg, 16 mg e 24 mg. Deve essere assunta, preferibilmente con il cibo, al mattino e alla sera con acqua o altri liquidi. Si inizia con 4 mg due volte al giorno e, dopo quattro settimane, si può aumentare la dose a 8 mg due volte al giorno. Se il farmaco è ben tollerato, il medico può aumentare la dose a 12 mg al mattino e alla sera. Anche per la galantamina la dose di mantenimento è quella più alta tollerata e, dopo la fase di titolazione, al fine di ridurre il numero delle somministrazioni/die, può essere utile la scelta di formulazioni a rilascio prolungato (RP) per consentire la monosomministrazione.

RIVASTIGMINA

La **rivastigmina** è un farmaco di elevata potenza in grado di inattivare le due colinesterasi (AChE e BuChE) in maniera pseudo-irreversibile attraverso un processo di carbamilazione.

In studi sperimentali è stato dimostrato che la rivastigmina ha una prevalente selettività per l'AChE mentre è limitata per la BuChE (L. Annunziato e G. Di Renzo - *Trattato di farmacologia* Ediz. Idelson-Gnocchi). I due enzimi non sono distribuiti in modo omogeneo: l'AChE si concentra soprattutto nella corteccia, la BuChE soprattutto nell'amigdala e nell'ippocampo.

La rivastigmina inibirebbe preferenzialmente gli enzimi situati nella corteccia e nell'ippocampo e, interagendo con i suoi enzimi bersaglio, forma un complesso legame covalente che inattiva temporaneamente le colinesterasi. Si determina così un miglioramento dei deficit cognitivi a mediazione colinergica, sia in corso di AD sia nella demenza associata alla malattia di Parkinson (PD-D).

La rivastigmina, inoltre, sembra presentare la migliore selettività per le **ChE cerebrali** rispetto a quelle periferiche; pertanto appaiono bassi gli effetti colinergici periferici, come la bradicardia (Morganroth J. Et al. *J. Clin. Phar-macol.* 2002, 42: 558-68).

La rivastigmina viene assorbita in modo rapido e completo. La massima concentrazione plasmatica viene raggiunta entro un'ora dalla somministrazione. Il cibo ritarda l'assorbimento di rivastigmina di 90 minuti, riduce i valori di concentrazione plasmatica massima e aumenta l'AUC (Area sotto la curva) del 30 per cento. Circa il 40 per cento di rivastigmina si lega alle proteine plasmatiche. La rivastigmina attraversa rapidamente la barriera ematoencefalica e viene metabolizzata in modo rapido ed esteso nel metabolita decarbamilato, principalmente per idrolisi da parte della colinesterasi.

Linee guida per l'utilizzo degli inibitori dell'acetilcolinesterasi nella gestione della malattia di Alzheimer

Evidenza per l'uso di AChE-inibitori	Classe di evidenza ^(a)	Linee guida per l'usodi AChE-inibitori	"Forza" delle linee guida ^b
Influenzano positivamente lo stato cognitivo	I	Devono essere considerati al fine di controllare i disturbi cognitivi	Standard
Influenzano positivamente lo stato funzionale	I	Devono essere considerati al fine di controllare lo stato funzionale	Standard
Riducono efficacemente i BPSD	I-II	Devono essere considerati al fine di controllare i BPSD	Standard
Mostrano efficacia nella AD da moderata a severa (MMSE < 10)	I-II	Devono essere considerati in caso di AD da moderata a severa	Raccomandazione
Possono rallentare la progressione della malattia	II-III	Iniziare il trattamento il prima possibile	Opzione pratica
Le performance cognitive e funzionali possono diminuire se il trattamento viene interrotto	III	Continuare il trattamento in pazienti che hanno tratto beneficio, anche in pazienti con MMSE < 10	Opzione pratica
Non vi è sufficiente evidenza riguardo alla maggiore sopravvivenza	II-III	Non devono essere considerati per prolungare la sopravvivenza	Opzione pratica
Mostrano efficacia in caso di AD con malattia cerebrovascolare o fattori di rischio vascolare	I	Non sono controindicati in presenza di sintomi indicanti malattia cerebrovascolare o fattori di rischio vascolare in pazienti con AD	Standard
Donepezil, galantamina e rivastigmina hanno mostrato un'efficacia simile, nei trials clinici, alle dosi raccomandate	I-II	Possono essere utilizzati per controllare i sintomi cognitivi, senza differenziazione tra composti specifici e secondo le preferenze del singolo medico	Standard
Gli effetti indesiderati sembrano essere meno frequenti con donepezil rispetto a galantamina o rivastigmina ai dosaggi raccomandati	II-III	Donepezil può essere preferito a galantamina e rivastigmina a causa di una minore incidenza di effetti indesiderati	Opzione pratica
I principali effetti indesiderati comprendono problemi gastrointestinali, cardiaci, respiratori e muscolari	I	Gli effetti indesiderati non precludono l'uso di AChE-inibitori nella pratica clinica	Standard

BPSD = behavioural and psychological symptoms of dementia (sintomi comportamentali e psicologici della demenza); MMSE = Mini-Mental State Examination.

Evidenze sostenute da trial randomizzati e controllati (classe I), da studi osservazionali o caso-controllo (classe II) o dal parere degli esperti (classe III).

Le linee guida devono essere adottate per garantire il miglior esito possibile per il paziente (standard), dovrebbero essere utilizzate ove possibile per assicurare il miglior esito per il paziente (raccomandazione) o possono essere prese in considerazione in situazioni particolari (opzione pratica).

Fonte: *Linee Guida per il Trattamento della malattia di Alzheimer della Associazione Italiana di Psicogeriatria, Traduzione italiana tratta da: "Pathogenetic Implications and Clinical Guidelines for the Treatment of Alzheimer's Disease". Drugs & Aging 2005; Vol. 22 (Sup. 1): 1-40*

Tabella 2

L'escrezione renale dei metaboliti è rapida e praticamente completa (90 per cento) nelle 24 ore. Solo una piccola percentuale (meno dell'1 per cento) della dose somministrata viene escreta nelle feci.

La rivastigmina è commercializzata sia in capsule rigide sia in cerotti. Tale farmaco va somministrato con una dose iniziale di 1,5 mg due volte al giorno, a colazione e a cena, e le capsule vanno deglutite intere. Se questa dose risulta ben tollerata per almeno due settimane, si può aumentare la dose del farmaco a 3 mg due volte al giorno. Gli aumenti a 4,5 mg e 6 mg due volte al giorno possono essere consentiti dopo un periodo di buona tollerabilità di almeno due settimane. Se durante il trattamento compaiono reazioni avverse, come nausea, vomito, dolore addominale, inappetenza, perdita di peso o peggioramento dei sintomi extrapiramidali nei soggetti con Parkinson-Demenza (PD-D) si può ridurre il trattamento di una o più dosi. Se gli effetti collaterali persistono, si deve ridurre la dose a quella precedentemente tollerata o sospendere il trattamento. La dose di mantenimento è quella più alta tollerata. Il trattamento deve essere mantenuto fin quando sia evidente un beneficio terapeutico, ma se il trattamento viene interrotto per diversi giorni, è necessario riprendere dalla dose più bassa (1,5 mg bid).

Infine, se i sintomi della demenza non sono più influenzati dalla terapia si deve prendere in considerazione la sospensione del trattamento.

I **cerotti transdermici** sono presenti in commercio in diversi dosaggi: 4,6 mg/24h, 9,5 mg/24h e 13,3 mg/24h. Il cerotto transdermico si deve applicare una volta al giorno sulla cute delle braccia, del torace o della schiena, se possibile alla stessa ora, iniziando dal dosaggio più basso (4,6 mg/24h). È possibile aumentare la dose, con le precedenti modalità, qualora sia presente una buona tolleranza.

EFFETTI COLLATERALI

Gli effetti collaterali dei farmaci AChEI sono molto simili (box 1). Quelli più comuni si manifestano con **disturbi del tratto gastrointestinale** come nausea, vomito, diarrea e inappetenza. Sono in rapporto alla dose, spesso fugaci e di solito superabili con una titolazione più lenta e con la loro somministrazione in concomitanza ai pasti.

Gli effetti collaterali cardiovascolari (bradicardia e sincope) sono rari. Con i cerotti transdermici di rivastigmina si possono osservare reazioni cutanee al sito di applicazione come dermatite da contatto, di solito prevenibile cambiando quotidianamente il luogo di applicazione; se la dermatite persiste è opportuno sospendere l'applicazione del cerotto con eventuale somministrazione del farmaco per via orale.

CONTROINDICAZIONI

Tutti gli inibitori della colinesterasi presentano alcune controindicazioni, tra cui **particolari forme di cardiopatia**, come la sindrome del nodo del seno o i disturbi della conduzione (blocco seno-atriale o atrio-ventricolare). Particolare prudenza deve essere poi osservata nel trattamento di soggetti con ulcera gastrica o duodenale, per l'aumento di secrezioni acido-gastriche. Tali farmaci vanno prescritti con attenzione a pazienti con anamnesi positiva per asma o broncopneumopatia cronica ostruttiva. Gli AChEI possono causare ostruzioni urinarie o crisi convulsive, per cui particolare cautela deve essere posta in pazienti predisposti a questo tipo di disturbi. Per l'effetto colinomimetico gli AChEI possono peggiorare o indurre sintomi extrapiramidali, come bradicinesia o discinesia.

In caso di grave **compromissione renale o epatica** è sconsigliato l'uso di

Recettori AMPA e NMDA agonisti dell'acido glutammico

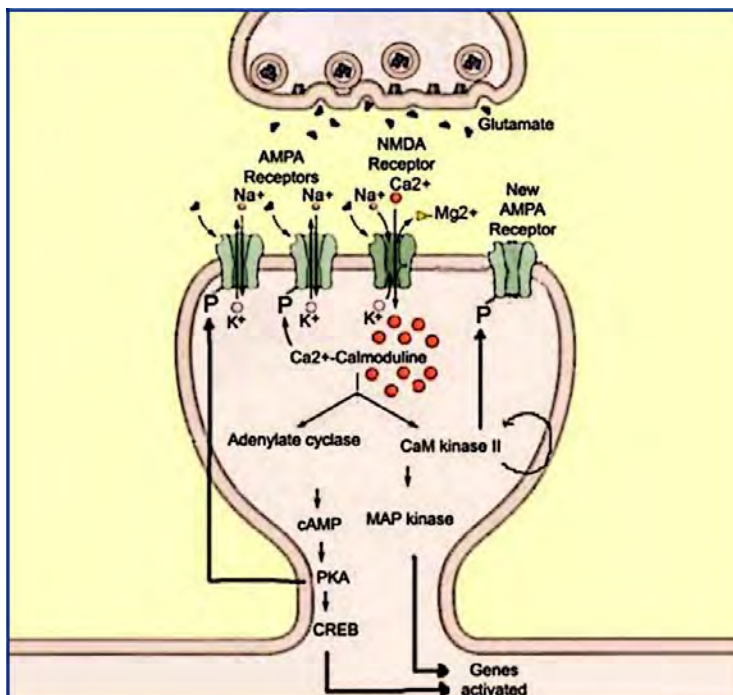


Figura 2

AChEI: sono consigliati dosaggi più bassi in pazienti con forme lievi o moderate. L'uso degli AChEI è associato a perdita di peso.

Gli AChEI possono avere un effetto miorilassante succinilcolinico durante l'anestesia: opportuna la loro sospensione prima di un intervento chirurgico. Sconsigliata, infine, la loro somministrazione in associazione a farmaci con azione colinomimetica o anticolinergica.

ANTAGONISTA N-METIL-D-ASPARTATO (NMDA): LA MEMANTINA

PROPRIETÀ FARMACODINAMICHE, POSOLOGIA E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

La memantina è l'unico antagonista non competitivo dei **recettori NMDA** voltaggio-dipendente, a moderata affinità. La sua azione si concretizza attraverso la riduzione di livelli patologicamente elevati di glutammato. Mentre nei soggetti sani l'antagonismo del recettore per l'NMDA inibisce sia l'apprendimento sia la memoria, nei soggetti con AD il farmaco contrasta l'eccessiva stimolazione dei recettori per il glutammato limitando gli effetti eccitotossici e rallentando la progressione della malattia (tabella 3).

La massima concentrazione plasmatica viene raggiunta tra le 3 e le 8 ore. La memantina ha una biodisponibilità assoluta pari a circa il 100 per cento e il suo assorbimento non viene influenzato dal cibo. Circa il 45 per cento di memantina si lega alle proteine plasmatiche, mentre il volume di distribuzione si aggira intorno ai 10 l/kg. Nell'uomo, circa l'80 per cento del materiale in circolo rapportabile a memantina è presente come composto principale. I principali metaboliti umani sono N-3,5-dimetil-gludantano, la miscela isomerica di 4- e 6-idrossi-memantina, e 1-nitroso-3,5-dimetil-adamantano. Nessuno di questi metaboliti mostra un'attività antagonista-NMDA. La memantina viene eliminata per via renale: la gestione al livello renale coinvolge anche il

Inibitori N- methyl - D- aspartate reporter (NMDA)

MEMANTINA	
Meccanismo d'azione	Antagonista non competitivo dei recettori NMDA voltaggio-dipendente, a moderata affinità. Modula gli effetti dei livelli tonici patologicamente elevati di glutammato che possono comportare una disfunzione neuronale.
Effetti farmacologici	Si ritiene che il farmaco abbia un duplice effetto: sintomatico, migliorando in alcuni casi i sintomi cognitivi e comportamentali, e neuroprotettivo.
Impiego	È indicato nel trattamento sintomatico della demenza di Alzheimer di grado moderato-grave.
Assorbimento	La massima concentrazione plasmatica viene raggiunta tra le 3 e le 8 ore. La memantina ha una biodisponibilità assoluta pari a circa il 100 per cento. Non vi sono indicazioni relative all'influenza del cibo sull'assorbimento di questo farmaco.
Distribuzione	Circa il 45 per cento di memantina si lega alle proteine plasmatiche. Il volume di distribuzione si aggira intorno ai 10 l/kg.
Metabolismo	Nell'uomo, circa l'80 per cento del materiale in circolo rapportabile a memantina è presente come composto principale. I principali metaboliti umani sono N-3,5-dimetil-glutantano, la miscela isomerica di 4- e 6-idrossi-memantina, e 1-nitroso-3,5-dimetil-adamantano. Nessuno di questi metaboliti mostra un'attività antagonista-NMDA.
Escrezione	La memantina viene eliminata per via renale. La gestione al livello renale coinvolge anche il riassorbimento tubulare, probabilmente mediato da proteine di trasporto cationico.
Effetti collaterali	Gli eventi avversi più comuni sono capogiri, cefalea, stipsi, sonnolenza e ipertensione.
Controindicazioni	È controindicato nei pazienti con ipersensibilità accertata verso la memantina oppure a qualsiasi degli eccipienti.
Avvertenze	Si raccomanda cautela in pazienti con epilessia, precedente storia di convulsioni o pazienti con fattori predisponenti per l'epilessia. Evitare l'uso concomitante di antagonisti-N-metil-D-aspartato (NMDA) quali amantadina, ketamina, o destrometorfano. Questi principi attivi agiscono sullo stesso sistema recettoriale su cui agisce la memantina: quindi le reazioni avverse potrebbero essere più evidenti.

Box 2

riassorbimento tubulare, probabilmente mediato da proteine di trasporto cationico (box 2). La memantina è disponibile in commercio come compresse rivestite con film da 10 mg e 20 mg e soluzione orale da 5 mg. Tale farmaco deve essere somministrato una volta al giorno, di solito al mattino, ai pasti. La dose massima giornaliera è di 20 mg, raggiunta aumentando di 5 mg per settimana per le prime tre settimane con il seguente schema posologico:

- ♦ **prima settimana**, mezza compressa da 10 mg o una erogazione della soluzione una volta al giorno;
- ♦ **seconda settimana**, una compressa da 10 mg o due erogazioni una volta al giorno;
- ♦ **terza settimana**, una compressa e mezza o tre erogazioni al giorno;
- ♦ **dalla quarta settimana** in poi: 1 compressa da 20 mg o quattro erogazioni una volta al giorno.

La dose di mantenimento consigliata è di 20 mg al giorno.

EFFETTI COLLATERALI

Il farmaco è ben tollerato, anche se può causare vertigini, cefalea, astenia, stipsi, sonnolenza e ipertensione arteriosa.

CONTROINDICAZIONI

La memantina deve essere prescritta con cautela in pazienti con epilessia, storia di convulsioni o con fattori predisponenti l'epilessia e in pazienti con recente infarto del miocardio o insufficienza cardiaca congestizia non controllata.

consigliabile evitare l'uso concomitante di altri farmaci antagonisti-NMDA, quali l'amantadina, la ketamina o destrometorfano.

Farmaci a base di cimetidina, ranitidina, procainamide, chinidina, chinina e nicotina portano a un potenziale rischio di aumento dei livelli plasmatici della memantina.

Il concomitante uso di idroclorotiazide può ridurre i livelli plasmatici del diuretico.

Gli effetti collaterali di L-DOPA, agonisti dopaminergici, anticolinergici possono aumentare se questi farmaci sono utilizzati insieme alla memantina. Al contrario gli effetti di barbiturici e neurolettici possono essere ridotti.

SWITCH PRESCRITTIVO

Nei casi in cui, nonostante l'eventuale aumento di dosaggio fino alla massima dose tollerata, si assista a una perdita di efficacia del farmaco o all'insorgenza di effetti collaterali non tollerabili, è possibile passare a un altro degli AChEI oppure, nel caso in cui la demenza sia peggiorata da forma lieve a moderata, alla memantina. La procedura di verifica di efficacia e tollerabilità in questi casi seguirà le stesse regole della prima somministrazione, con un monitoraggio a uno e a tre mesi, e in caso di risposta efficace dopo ulteriori sei mesi di trattamento.

CO-PRESCRIZIONE DI INIBITORI DELLE COLINESTERASI E DI MEMANTINA

Al momento esistono alcuni studi scientifici che hanno indagato l'efficacia terapeutica e la tollerabilità della co-somministrazione di AChEI e di memantina con risultati contraddittori e di interpretazione ancora dubbia.

Il razionale di tali studi è dettato dalla differente modalità di azione di queste due classi di farmaci, che potrebbero avere un effetto sinergico sulla neuro-degenerazione e permettere una maggiore stabilizzazione delle condizioni cliniche del paziente.

Ciò nonostante, nel 2012 il *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) e l'*European Medicines Agency* (EMA) hanno espresso parere negativo all'immissione in commercio di una formulazione combinata di donepezil e memantina, ritenendo che non vi fosse un beneficio clinico, ma solo più effetti collaterali. Pertanto al momento non sembra raccomandabile la somministrazione contemporanea di AChEI e memantina, da considerare *off-label*.

REGIMI DI DISPENSAZIONE

I farmaci utilizzati per la terapia della malattia di Alzheimer sono sottoposti a **Nota AIFA 85** (Determinazione AIFA 22 Settembre 2009 - G.U. n. 238 13.10.2009) secondo la quale la prescrizione a totale carico del Servizio sanitario nazionale deve essere effettuata su diagnosi e piano terapeutico delle **Unità di Valutazione Alzheimer (UVA)**, riconosciute a livello regionale.

La prescrizione dei farmaci rimborsabili dal SSN è consentita per i pazienti AD con i seguenti valori della scala MMSE:

- ♦ per MMSE tra 21 e 24, AD di "grado lieve": donepezil, rivastigmina, galantamina;

- per MMSE tra 10 e 20, AD di "grado moderato": donepezil, rivastigmina, ga-lantamina e memantina.
Le UVA hanno il compito di effettuare o, eventualmente, confermare la diagnosi precedente e di stabilire il grado di gravità in accordo alla scala MMSE. Il piano terapeutico deve essere formulato sulla base della diagnosi iniziale di probabile AD di grado lieve-moderato. È necessario il monitoraggio della risposta clinica alla terapia ai seguenti intervalli di tempo:
- a un mese, per la valutazione degli effetti collaterali e per l'aggiustamento del Piano Terapeutico;
- a tre mesi, per una prima valutazione della risposta e per il monitoraggio della tollerabilità: la rimborsabilità del trattamento oltre i tre mesi deve basarsi sul non peggioramento dello stato cognitivo del paziente valutato tramite MMSE ed esame clinico;
- ogni sei mesi per successive valutazioni della risposta e della tollerabilità. I farmaci sopra descritti sono presenti nel Prontuario Ospedale Territorio (PHT) (Determinazione AIFA 29.10.2004). Solo i farmaci destinati alla terapia di patologie che necessitano di diagnosi differenziale e controllo periodico del paziente da parte della struttura specialistica possono essere inseriti nel suddetto prontuario. Le varie modalità di dispensazione dei medicinali inclusi nel PHT si devono conciliare con l'esigenza di mantenere un controllo centralizzato a livello ospedaliero della patologia e la possibilità per il paziente di accedere, senza particolari disagi, all'erogazione dei farmaci. La dispensazione può avvenire sia attraverso le farmacie ospedaliere e/o distrettuali tramite "distribuzione diretta" (DD), sia presso la rete capillare delle farmacie territoriali, tramite la "distribuzione per conto" (DPC) in base agli accordi stipulati a livello regionale.

ALTRI TRATTAMENTI FARMACOLOGICI

FARMACI NOOTROPI E PSICOSTIMOLANTI

Esiste un'ampia disponibilità di farmaci cosiddetti nootropi e psicostimolanti (box 3), utilizzabili in pazienti con demenza, per i quali non è però confermata l'efficacia terapeutica. Sulla maggior parte di queste molecole sono in corso studi sperimentali su animali di laboratorio e trial clinici dai quali si attendono maggiori evidenze sia sulla efficacia sia su potenziali effetti collaterali. I farmaci nootropi e psicostimolanti attualmente impiegati sono per esempio **piracetam, selegelina, acetil-L-carnitina, glicerofosforiletanolamina e citicolina.**

ALTRI FARMACI

Altri farmaci, normalmente indicati per il trattamento di tutt'altre patologie, hanno dimostrato in studi farmacologici un effetto pleiotropo nel trattare l'AD e altre demenze; al momento il loro uso è limitato ai soli trial farmacologici.

- Le **statine** sono indicate nel trattamento dell'ipercolesterolemia e nella prevenzione primaria e secondaria delle malattie cardiovascolari. Inoltre, si sono dimostrate efficaci nel ridurre l'estensione della lesione ischemica in pazienti con ictus cerebrale di tipo ischemico. Diversi studi hanno evidenziato una loro efficacia nella prevenzione dell'AD, ma alcune metanalisi e altre valutazioni ad hoc hanno smentito queste aspettative. Tuttavia, la somministrazione di statine nel ridurre l'incidenza delle malattie cardiovascolari può avere un "razionale" nel prevenire le complicanze vascolari cerebrali che favoriscono la comparsa di AD nei pazienti anziani o inducono una demenza vascolare.
- La terapia con **farmaci antipertensivi** ha dimostrato una riduzione



Linee guida per l'uso di memantina e di altre farmacoterapie nella gestione della malattia di Alzheimer

Evidenza in pazienti con AD	Classe di evidenza ^a	Linee guida in pazienti con AD	"Forza" delle linee guida ^b
Memantina influenza positivamente lo stato cognitivo e funzionale in caso di AD da moderata a severa	I	Memantina deve essere considerata per il controllo della sintomatologia e il deterioramento cognitivo in caso di AD da moderata a severa	Standard
Memantina è efficace in associazione a donepezil in pazienti con AD da moderata a severa	I	Memantina deve essere considerata per pazienti con AD da moderata a grave già sotto trattamento con donepezil	Standard
Non vi è evidenza che gli NSAID siano efficaci nel trattamento della AD	I-II	Gli NSAID non devono essere considerati per il trattamento della AD	Standard
Esistono dati insufficienti circa l'efficacia di Gingko biloba	I-II	Gli estratti di Gingko biloba non devono essere considerati	Opzione pratica
La HRT è inefficace nelle donne con AD	I	La HRT non deve essere considerata in donne con AD	Standard
La vitamina E riduce la velocità di progressione della AD	I-II	La vitamina E può essere considerata in associazione ad altri trattamenti	Raccomandazione
SSRI e TCA sono efficaci nel trattamento della depressione, sebbene gli SSRI siano meglio tollerati	I	Gli SSRI, in particolare citalopram e sertralina, devono essere considerati per la depressione	Standard
Gli antipsicotici convenzionali e atipici sono efficaci contro i BPSD, sebbene gli agenti atipici siano meglio tollerati	I	Bassi dosaggi di olanzapina, quetiapina, risperidone o anche citalopram devono essere considerati per i BPSD	Standard
Gli antipsicotici atipici possono aumentare il rischio di eventi cerebrovascolari	II-III	Usare gli antipsicotici atipici con cautela dopo la conferma che l'intervento non farmacologico è risultato inefficace	Standard

BPSD = behavioural and psychological symptoms of dementia (sintomi comportamentali e psicologici di demenza); **HRT** = terapia sostitutiva ormonale; **NSAID** = farmaco antinfiammatorio non steroideo; **SSRI** = inibitore selettivo del reuptake della serotonina; **TCA** = antidepressivo tricyclico.

Evidenze sostenute da trial randomizzati e controllati (classe I), da studi osservazionali o caso-controllo (classe II) o dal parere degli esperti (classe III).

Le linee guida devono essere adottate per garantire il miglior esito possibile per il paziente (standard), dovrebbero essere utilizzate ove possibile per assicurare il miglior esito per il paziente (raccomandazione) o possono essere considerate in situazioni particolari (opzione pratica)

Fonte: Linee Guida per il Trattamento della malattia di Alzheimer della Associazione Italiana di Psicogeriatria, Traduzione italiana tratta da: "Pathogenetic Implications and Clinical Guidelines for the Treatment of Alzheimer's Disease". Drugs & Aging 2005; Vol. 22 (Sup. 1): 1-40

Tabella 3

Farmaci nootropi e psicostimolanti nella terapia per l'AD

Principio attivo (ATC)	Proprietà farmacodinamiche Effetti farmacologici Impiego	Forma Farmaceutica Dose/die
Piracetam (ATC: N06BX03)	Categoria farmacoterapica Psicostimolanti, nootropi Farmacodinamica Il farmaco forma complessi mobili con i fosfolipidi di membrana aumentandone la stabilità. Impiego Dati gli effetti neuronali e vascolari, viene utilizzato per la terapia dei disturbi cognitivi da AD o da altre forme di demenza.	• Compresse 1.200 mg • Soluzione orale o EV 3 g. • Soluzione per infusione da 12 g Dose/die 7,2 g raggiungendo i 24 g nei giorni successivi
Selegilina (ATC: N04BD01)	Categoria farmacoterapica: Sostanze dopaminergiche Farmacodinamica Inibitore irreversibile e selettivo del sistema enzimatico MAO- B e a dosi elevate anche del MAO- A. Impiego Il farmaco è indicato nel trattamento della malattia di Parkinson, della depressione e della demenza senile.	• Compresse • Soluzione orale Dose/die 10 mg
Carnitina (ATC: A16AA01)	Categoria farmacoterapica Agonista funzione mitocondriale Farmacodinamica/Impiego Data la somiglianza strutturale con l'acetilcolina, l'acetil – L – Carnitina può essere impiegato come parasimpaticomimetico nella cura della malattia di Alzheimer e altre demenze.	• Soluzione IM 1- 2- 2,5 g • Soluzione orale 1- 1,5- 2 g • Compresse 1 g • Soluzione per infusione 2,5/250 ml Dose /die (adulto) 2-4 g
Glicerofosforil-etanolamina (ATC: N06BX)	Categoria farmacoterapica Psicostimolanti Farmacodinamica La α-glicerofosforiletanolamina costituisce un intermedio fosfolipidico in grado di attivare la sintesi della fosfatidiletanolamina e della fosfatidilcolina che partecipano alla composizione dei fosfolipidi di membrana e alla sintesi dell'acetilcolina. Impiego Impiegata nel trattamento coadiuvante delle sindromi involutive cerebrali dell'anziano con compromissione delle funzioni cognitive e mnestiche.	• Soluzione IM e EV da 500 mg: dose IM e EV 1g/die • Soluzione orale da 500 mg: dose 500 mg bid • Compresse da 500 mg: dose 500 mg bid
Citicolina (citidina-difosfato-colina) (ATC:N06BX06)	Categoria farmacoterapica Psicostimolanti, nootropi Farmacodinamica Il farmaco è un intermedio della biosintesi della fosfatidilcolina (precursore dell'ACh). Modifica la funzionalità delle membrane neuronali. Impiego Trova indicazione nelle affezioni cerebrovascolari degenerative.	Soluzione IM, EV e per infusione da 500 e 1000 mg Dose/die 1g

Box 3

dell'incidenza di ictus cerebrale ischemico ed emorragico. Essendo l'iper-tensione arteriosa il fattore di rischio più importante per le vasculopatie cerebrali, è evidente che l'effetto di questi farmaci possa ridurre il rischio di AD e di demenza vascolare in generale.

- Altri farmaci proposti nella prevenzione e nel trattamento della AD sono gli **estrogeni** utilizzati in fase post menopausale. Tuttavia la loro somministrazione non ha ridotto il rischio di AD e di altre demenze in donne in fase post menopausale, né ha migliorato i sintomi cognitivi in donne già affette da AD. Neanche uno studio di associazione rivastigmina ed estrogeni ha dato risultati positivi.

- La **vitamina E** è stata ritenuta per molto tempo utile nella prevenzione delle demenze, ma studi randomizzati in doppio cieco non hanno dimostrato alcuna efficacia.

- Anche per il **Ginkgo-biloba**, (presenza nelle foglie di terpeni, di polifenoli

e di flavonoidi) in particolare un suo estratto - EGb761 -, ritenuto in passato efficace sui sintomi cognitivi di pazienti con AD, studi più recenti non hanno confermato tale effetto, ma solo un'azione leucopenizzante nelle prime fasi di malattia.

I DISTURBI DEL COMPORTAMENTO

Come già descritto in parte nei moduli precedenti, nel corso della storia naturale delle demenze sono spesso presenti disturbi del comportamento (*Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia, BPSD*), che influiscono seriamente sulla qualità di vita del paziente, del caregiver e di tutta la famiglia e che pertanto devono essere adeguatamente trattati. Tali disturbi risultano eterogenei e non prevedibili, possono variare nel corso della stessa giornata in modo circadiano e sono sempre causa di grande sofferenza e preoccupazione. La loro diagnosi e la loro valutazione ►

MOLECOLE IN GRADO DI RIDURRE LA PRODUZIONE DI AMILOIDE- b-42 (A- b -42)		
La produzione del peptide Ab-42 è regolata da un complesso sistema enzimatico che ha il compito di processare la Proteina Precursore della Amiloide (APPA). Il complesso enzimatico è costituito da due vie: una fisiologica non amiloidogena, cioè non in grado di produrre il frammento Ab-42, e una in grado di produrlo detta amiloidogena. La prima via, non amiloidogena, costituita dall'alpha-secretasi taglia l'APP in maniera da produrre frammenti più lunghi non tossici. La seconda via amiloidogena, invece attraverso la beta-secretasi (BACE), produce frammenti che, successivamente tagliati da un altro enzima, la gamma-secretasi, rilasciando l'A b-42 tossico. Con questi presupposti sono state prodotte molecole, ancora in sperimentazione, dotate della capacità di inibire BACE con l'obiettivo di ridurre la produzione di A b-42.		
α - secretasi	β - secretasi	γ - secretasi
VIA NON AMILOIDOGENICA La α-secretasi fisiologica taglia l'APP in frammenti che non sono tossici. Visto il complessivo insuccesso ottenuto dagli studi con molecole che inattivano la via amiloidogena, si è provato a produrre farmaci in grado di potenziare l'attività dell'α-secretasi che invece innesca la via non amiloidogena della degradazione della APP. In questa classe di farmaci il principale è stato l'ansiolitico etazolate. Esso ha mostrato effetti positivi sulle <i>performance</i> cognitive di animali da esperimento, non confermati però in studi clinici sull'uomo.	VIA AMILOIDOGENICA La β-secretasi (BACE) dall'APP produce frammenti che vengono ulteriormente tagliati da un altro enzima (γ-secretasi) rilasciando l'Ab-42-tossico. La conoscenza di questo processo ha portato la ricerca a produrre molecole, ancora in sperimentazione, dotate di capacità di inibire BACE con l'obiettivo di ridurre la produzione di A b-42. Di interesse sono gli studi effettuati su due nuovi farmaci per il trattamento del diabete mellito di tipo 2, roglitazone e pioglitazone entrambi agonisti del recettore PPAR-γ (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma), che hanno mostrato la capacità di agire come inibitori della BACE e di promuovere la riduzione dei livelli di A β-42. I risultati non sembrano incoraggiare l'uso nella demenza, anche se il legame tra diabete mellito tipo 2 e Alzheimer è oggetto di intense ricerche con quesiti ancora aperti.	VIA AMILOIDOGENICA La produzione di Ab-42 dall'APP aumenta con l'attività secretoria della γ-secretasi, mentre l'inibizione di essa riduce il carico di A-β-42. La maggior parte delle sperimentazioni cliniche con molecole in grado di inibire l'azione della γ-secretasi riguardano il begacestat, il semagecestat e l'avagacestat. La produzione di tali farmaci, dopo un iniziale entusiasmo, è stata via via abbandonata da tutte le aziende farmaceutiche a causa della assenza di risultati sperimentali positivi e dello sviluppo di importanti effetti collaterali. Altra classe di molecole in grado di modulare l'attività della γ-secretasi è costituita dai farmaci detti Selective Amyloid-Lowering Agent (SALA) il cui capostipite è l'antinfiammatorio non steroideo tarenflurbil. Tale farmaco, utilizzato a basso dosaggio, non è in grado di inibire il sistema enzimatico COX, ma riduce la secrezione di amiloide b 42, favorendo la formazione di frammenti di b amiloide più brevi. Questa attività è stata dimostrata sia in colture cellulari sia in modelli animali. Tarenflurbil sembra in grado di modificare il processamento della proteina precursore dell'amiloide (APP) avendo come <i>target</i> il complesso enzimatico γ- secretasi.

Box 4

sono fatte di solito con un'intervista al *caregiver* o ai familiari, che spesso non sono preparati ad affrontarne i disagi.

I disturbi emotivi sono molto frequenti, anche se spesso quelli depressivi, come tristezza, infelicità e senso di preoccupazione sono difficili da comprendere. L'apatia e l'anedonia sono clinicamente evidenti, così come la preoccupazione per sé e l'ansia, che spesso portano ad irritabilità e aggressività. Questi ultimi sintomi sono spesso aggravati dalla concomitante presenza di insonnia o dolore. Frequenti anche il **senso di abbandono** da parte dei familiari, **le false credenze o i sospetti**, come idee deliranti di persone che vengono in casa per rubare, o del coniuge considerato come un impostore (*sindrome di Capgras*), oppure le accuse di infedeltà, di abbandono o ancora le **manie di persecuzione**.

I disturbi della percezione sono frequenti in particolare nella DLB e consistono di solito in **allucinazioni visive**, ricorrenti, descritte dai pazienti nei singoli dettagli. Il movimento e la parola possono essere rallentati; in alcuni casi è presente un vagabondaggio afinalistico (*wandering*) L'agitazione si può esprimere con attività vocali, verbali o motorie inappropriate, peggiora con il progredire della malattia fino ad arrivare all'**"urlo compulsivo"** nella fase terminali. I pazienti possono essere classificati in quattro categorie di comportamento:

fisicamente non aggressivi;
verbalmente non aggressivi;
fisicamente aggressivi;
verbalmente aggressivi.

La perdita del ritmo circadiano e dell'orientamento temporale si manifesta in una **grave insonnia**, o con sonno frammentato, accompagnato di solito da periodi di sonno durante il giorno. La **perdita dell'appetito** è molto frequente e difficile da poter gestire: vi sono periodi anche lunghi di inappetenza, che talvolta si alternano con iperfagia. Il peso corporeo tende a diminuire con il progredire della malattia, anche in modo indipendente dall'alimentazione, e contribuisce al peggioramento delle condizioni cliniche e mentali del paziente.

Il trattamento dei BPSD è all'inizio non farmacologico. È importante mantenere la calma, parlare con voce tranquilla e non insistere su alcuni comportamenti. Il paziente affetto da demenza non riesce a mantenere l'attenzione per molto tempo, per cui il *caregiver* o il familiare dovrebbero semplicemente cambiare argomento. Il vagare per casa in modo afinalistico non deve essere contrastato se il paziente non arreca danni a sé o ad altri. Non insistere sull'alimentazione, ma far consumare i pasti in compagnia, in modo da stimolare l'imitazione da parte del paziente che talora

BACE: Beta- Site APP- Cleaving Enzyme

non si rende conto del cibo o del suo utilizzo. Bisogna evitare che il paziente dorma durante il giorno e occorre mantenere il più possibile un ritmo sonno-veglia adeguato. Gli ambienti da frequentare non devono essere né affollati né vuoti. Bisogna sempre escludere altre condizioni causa di BPSD, quali il dolore per varie patologie, la febbre, il malessere come la co-stipazione. Anche l'uso di farmaci impropri o non opportuni deve essere considerato, come l'effetto "paradosso" di alcuni tranquillanti, che posso-no eccitare invece di calmare. La mancata sedazione con farmaci neuro-lettici e tranquillanti e la necessità di aumentarne le dosi in tempi rapidi possono far sospettare un effetto da sovradosaggio; in questo caso bi-sogna convincere il caregiver e i suoi familiari a sospendere il farmaco per qualche giorno prima di tentare altre terapie. L'uso di alcuni farmaci po-trebbe essere considerato un fattore predisponente l'insorgenza di BPSD, come gli antibiotici chinolonici, spesso causa di allucinazioni nel soggetto anziano e ancor più in quello con demenza.

Quando i BPSD sono difficilmente controllabili, bisogna somministrare farmaci **antipsicotici** (tabella 4).

Questi farmaci sono classificati come **tipici** e **atipici**.

I farmaci **antipsicotici tipici** più utilizzati sono l'alo-peridolo, la promazina, la clorpromazina. Quelli **atipici o di seconda generazione** sono la clozapina, l'olanzapina, il risperidone, la quetiapina.

Questi farmaci, sia tipici che atipici, non sono privi di effetti collaterali. Ricordiamo in particolare i sintomi extra-piramidali minori con antipsicotici atipici, la disfagia, l'eccessiva sedazione, la discinesie tardive, disturbi nel-la deambulazione con aumento del rischio di cadute. In un recente studio sembra che l'alo-peridolo abbia un rischio (1,5) maggiore di morte rispet-to a risperidone, olanzapina e quetiapina, sebbene solo nei primi trenta giorni di trattamento. Gli antipsicotici sono controindicati nei pazienti con DLB, perché peggiorano i sintomi extra-piramidali. In questi casi è oppor-tuna la somministrazione di benzodiazepine, sempre considerando il loro maggiore rischio di effetti paradossi e la possibile inibizione del respiro in pazienti predisposti con insufficienza respiratoria cronica.

I **farmaci antipsicotici** devono essere somministrati a un dosaggio iniziale basso e successivamente aumentato lentamente, se necessario. Le dosi devono essere inferiori a quelle comunemente usate in giovani pazienti con disturbi psichiatrici, tenendo presente che un rapido aumento della dose del farmaco può determinare un effetto paradosso da sovradosaggio.

Tutti i pazienti affetti da demenza in trattamento con farmaci antipsicotici devono essere assiduamente controllati per l'insorgenza di effetti colla-terali indesiderati.

I principali farmaci per i BPSD nella demenza

Antipsicotici		Altri Farmaci
Tipici	Atipici	Trazodone
Aloperidolo	Risperidone	Antiepilettici
Promazina	Olanzapina	Litio
Clorpromazina	Quetiapina	Benzodiazepine
	Clozapina	Ipnotici (zolpidem, zopiclone, zaleplon)

Tabella 4

IMMUNOTERAPIA PASSIVA E ATTIVA

Nel 1999 furono presentati i primi risultati della somministrazione di un vaccino su topi transgenici: fu dimostrata la riduzione drastica di A-beta nelle placche senili attraverso la potente risposta del sistema immunitario. Analogo effetto, stato rilevato sempre in modelli animali, anche con l'immunoterapia passiva, cioè con la somministrazione di anticorpi specifici che producevano un aumento della clearance dell'amiloide e la conseguente riduzione nelle placche senili. Alla luce di tali incoraggianti risultati sono stati pertanto iniziati studi clinici sull'uomo, su soggetti affetti da AD.

In studi clinici sull'uomo sono stati effettuati trattamenti di immunoterapia attiva e passiva.

- L'immunoterapia attiva si attua attraverso la somministrazione di un vaccino che induce una risposta immunitaria contro la proteina A-beta.
- L'immunoterapia passiva prevede la somministrazione di anticorpi anti-amiloide con l'obiettivo di ridurre o impedire la formazione di placche senili.

I primi studi sull'uomo con **immunoterapia attiva (vaccino AN1792)** dopo una prima fase di entusiasmo, sono stati interrotti a causa dell'insorgenza, in alcuni pazienti, di una grave forma di meningoencefalite asettica, secondaria a una reazione infiammatoria del SNC. Da allora sono stati brevettati altri vaccini, (ad es., 1-11E2, il UB-311) che hanno mostrato significativa efficacia in modelli animali. In particolare un vaccino di seconda generazione, CAD 106, utilizzato in studi clinici su pazienti AD lievi, ha mostrato un ottimo profilo di tollerabilità e sicurezza, producendo una buona risposta immunitaria.

Così come per molte altre malattie, la strada della **immunoterapia passiva** è sembrata da subito una valida strategia terapeutica alternativa alla immunoterapia attiva, gravata da non pochi effetti collaterali. Gli studi su modelli animali prevedono la somministrazione intra-craniale di anticorpi anti-amiloide, che in tempi rapidissimi portano alla riduzione degli accumuli di amiloide con un aspetto "ripulito" delle regioni cerebrali interessate. Pertanto, sulla base di questi incoraggianti risultati sono stati prodotti anticorpi monoclonali da somministrare all'uomo.

Nel gennaio del 2014 sul *The New England Journal of Medicine* - Salloway S, et al. hanno pubblicato i risultati degli studi di fase 3 su soggetti affetti da AD utilizzando due anticorpi monoclonali, **solanezumab** e **bapineuzimab**. Per entrambi questi farmaci i risultati sono stati deludenti, seppur con differenze tra i due anticorpi. Per il solanezumab i ricercatori non hanno notato benefici clinici, anche se è stato possibile dimostrare la sostanziale sicurezza dell'anticorpo con assenza di effetti collaterali di rilievo. Al contrario in una sottopopolazione di pazienti, in uno stadio molto lieve di malattia, l'anticorpo avrebbe mostrato una efficacia clinica significativa e promettente al punto da indurre l'approvazione di un nuovo studio, la cui conclusione è prevista per il 2017 .

Anche per l'altro anticorpo monoclonale contro la proteina beta-amiloide, il **bapineuzimab**, i risultati sono stati molto deludenti sia in termini di efficacia, che di sicurezza: in un gruppo di pazienti è stata osservata l'insorgenza di edema cerebrale.

Box 5

L'uso di farmaci antipsicotici dovrebbe essere limitato nel tempo e somministrato sotto stretta osservazione medica. Gli effetti collaterali più comuni da olanzapina, risperidone e quetiapina sono i seguenti: aumento del peso corporeo, ipotensione ortostatica, tachicardia, stipsi, vertigini, sin-cope, sonnolenza, secchezza delle fauci, dispepsia e dolore addominale.

Deve essere sempre considerato il rischio di interazioni farmacologiche nell'associazione tra farmaci antipsicotici e antidepressivi, in particolare con gli inibitori del reuptake della serotonina.

Alcuni studi hanno indicato un maggior rischio di infarto del miocardio e di ictus durante il trattamento con antipsicotici, ma più recenti valutazioni sembrano escludere questa associazione.

I farmaci **antidepressivi** possono essere utilizzati nel trattamento dei sintomi depressivi, in particolare gli inibitori del *reuptake* della serotonina. I più utilizzati sono la sertralina (50-100 mg/die), il citalopram (5-20 mg/die), l'escitalopram (5-10 mg) soprattutto nel controllo dell'irritabilità, della depressione e dei disturbi del comportamento.

L'uso di farmaci **antiepilettici** (valproato, carbamazepina) non è indicato per il trattamento dei BPSD; il loro uso è però spesso opportuno per il controllo di eventuali crisi epilettiche.

NUOVE PROSPETTIVE FARMACOLOGICHE

Nella patogenesi dell'AD il ruolo principale è svolto dall'accumulo di beta-amiloide (A-beta), in particolare dal frammento Abeta42 nelle placche senili e di proteina tau nei grovigli neurofibrillari. Le nuove prospettive

terapeutiche sono volte a ridurre l'effetto neurotossico di tali proteine attraverso molecole in grado di agire proprio contro il peptide neurotossico Abeta-42. Ciò avviene attraverso la riduzione della produzione e dell'aggregazione in fibrille, oppure aumentandone la *clearance* o riducendo i suoi effetti neurotossici. Altri possibili interventi farmacologici futuri sono costituiti dalla immunoterapia attiva e passiva.

Le linee di ricerca attuali, orientate principalmente verso i suddetti obiettivi, sono riportate nei box 4 e 5. È evidente dai risultati dei lavori scientifici sinora pubblicati che la possibilità di utilizzare farmaci innovativi per il trattamento dell'AD non sono prossimi nel tempo. Quando farmaci simili saranno disponibili, dovranno essere prescritti solo in fase iniziale di malattia, per cui la diagnosi precoce di AD, come già accennato nei moduli precedenti, assumerà un ruolo sempre più importante e determinante per una terapia valida.

TEST

QUALE ASSOCIAZIONE FARMACOLOGICA È CORRETTA NELLA TERAPIA DELL'AD?

Rivastigmina + donepezil
Donepezil + memantina
Rivastigmina + galantamina
Rivastigmina + memantina + tacrina

I CEROTTI TRANSDERMICI A BASE DI RIVASTIGMINA SONO PRESENTI IN COMMERCIO IN PIÙ DOSAGGI, QUALE TRA LE AFFERMAZIONI DI SEGUITO RIPORTATE È CORRETTA?

4,6 mg/24h - 9,5 mg/24h e 13,3 mg/24h
3,5 mg/48h - 10 mg/24 h e 15 mg/24h
2,5 mg/24h – 5 mg bid
4 mg/48h - 8 mg/24 h

QUAL È LA DOSE INIZIALE DI RIVASTIGMINA PER OS NELLA TERAPIA DELL'AD?

1,5 mg bid
4 mg/die
8 mg bid
6 mg/die

LA MEMANTINA È:

Un inibitore dell'acetilcolinesterasi
Un antagonista non competitivo dei recettori NMDA
Un inibitore irreversibile dell'acetilcolinesterasi
Un antagonista competitivo dei recettori NMDA

DONEPEZIL, RIVASTIGMINA, GALANTAMINA E MEMANTINA SONO RIMBORSATI DAL SSN CON PIANO TERAPEUTICO DELL'UVA SE:

Prescritti a pazienti con AD di grado lieve-moderato
Prescritti a pazienti con AD di grado grave
Prescritti a pazienti con AD in fase avanzata della malattia
Prescritti a pazienti con malattia di Parkinson-Demenza (PD-D)

I DISTURBI DEL COMPORTAMENTO CORRELATI ALL'AD POSSONO ESSERE TRATTATI CON:

Antipsicotici tipici e atipici
Antidepressivi
Stabilizzanti del tono dell'umore
Antiepilettici

MODULO 7

Assistenza e tutele legali all'ammalato di Alzheimer

ABSTRACT

In questo modulo vengono illustrati gli interventi del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) a favore dei soggetti affetti dalla malattia di Alzheimer (AD) e la rete assistenziale. Sono riportati altresì gli aspetti medico-legali in corso di AD che comprendono sia il consenso informato sia le tutele previste dalle leggi vigenti nei confronti della persona con AD. Completa il modulo una breve disamina sui costi diretti e indiretti della malattia a carico delle famiglie e del SSN

*“Senza memoria non c'è cultura, non c'è civiltà, né umanità.
Che cosa succede se la storia, se l'umanità stessa, si ammala di Alzheimer?
come quando da un libro strappiamo una pagina, poi un'altra e un'altra
ancora. Finché non ci sono più pagine e resta soltanto la copertina”*

Elie Wiesel – Premio Nobel per la pace 1986

Pietro Biagio Carrieri¹, Caterina Musella²,
Valentina Orlando³, Alfredo Postiglione⁴,
Salvatore Putignano⁵

Dipartimento di Neuroscienze,
Scienze Riproduttive e Odontostomatologiche,
Università Federico II, Napoli

Presidente AIMA Napoli
Onlus - Sezione Campania

Dipartimento di Farmacia,
Università Federico II, Napoli

Dipartimento di Medicina clinica e
chirurgia, Università Federico II, Napoli

ASL Napoli 1 Centro - Centro Demenze
Geriatria Territoriale - Regione Campania

INTERVENTI DEL SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE PER L'AMMALATO DI AD

L'Italia ha partecipato a uno dei più rapidi processi di invecchiamento della popolazione tanto che, a tutt'oggi, rappresenta una delle nazioni con la più alta proporzione di anziani.

I dati Istat per l'anno 2013 permettono di evidenziare che, su un totale di 59,6 milioni di abitanti, gli over 65 anni risultano 12,6 milioni ovvero il 21 per cento del totale. Il 3,5 per cento degli ultra-sessantacinquenni è rappresentato da ultra-ottantenni che, dal 1984 a oggi, sono passati da 1,2 a 2,4 milioni (circa 57.000 in più l'anno) e, nel 2050, si stima raggiungeranno i 5 milioni (circa 109.000 in più l'anno). Inoltre il 4,2 per cento degli ultra-sessantacinquenni è oggi rappresentato da soggetti di età superiore ai novant'anni, il cui numero è aumentato di circa sette volte negli ultimi quarant'anni. Ancora più importante è l'incremento numerico previsto per gli ultracentenari che, nel 2050, saranno circa 170.000. Con l'invecchiamento della popolazione sono aumentate anche le malattie croniche che, rispetto al passato, sono **“invecchiate”** in quanto compaiono in età più elevata (fenomeno della compressione della morbidità) e risultano **“diverse”** in quanto caratterizzate da un decorso clinico più lungo da rapportare all'età più avanzata e alla comorbidità. A differenza degli anni precedenti si vive di più da cronici. Per esempio un ammalato di AD sopravvive per 8-10 anni e sono aumentati gli anziani con cronicità anche gravi da assistere.

L'invecchiamento della popolazione pone, pertanto, problemi e interrogati-

complessi al Servizio Sanitario Nazionale (SSN) riguardanti le modalità, l'appropriatezza e la qualità dei suoi interventi in ambito geriatrico non raramente esposti ad *underuse*, *misuse* e *overuse*¹.

All'attenzione del SSN si pone principalmente l'**anziano fragile** perché portatore di pluripatologie, perché politrattato farmacologicamente e, pertanto, a elevato rischio di ospedalizzazione e/o di frequenti ricorsi ai servizi sanitari, di urgenza e non, per l'elevata instabilità clinica. La **fragilità** è strettamente correlata alla comorbidità e alla disabilità; è stato ampiamente dimostrato che non tutti i soggetti fragili sono disabili, ma le condizioni concomitanti di fragilità e di disabilità predicono la mortalità (*figura 1*).

La complessità di tale tipo di paziente richiede un approccio olistico fondato sulla valutazione multidimensionale (VMD) volto a garantire la continuità delle cure attraverso una rete di servizi che spazia dall'ospedale ai servizi territoriali. Nei pazienti affetti da demenza, per definizione patologia progressiva e irreversibile, è presente una profonda variabilità interindividuale nell'evoluzione dei sintomi per la quale è necessario un approccio integrato non solo diagnostico, ma soprattutto assistenziale e terapeutico che non può essere, per definizione, unitario, ma deve essere flessibile o meglio multidimensionale e verificabile metanaliticamente nel tempo.

L'approccio assistenziale per i soggetti affetti da AD deve distinguersi dal modello medico **“tradizionale”** fondato sulla guarigione, sull'enfaticizzazione

¹ Uso insufficiente, uso improprio, uso eccessivo

Connessione tra disabilità, comorbidità e fragilità

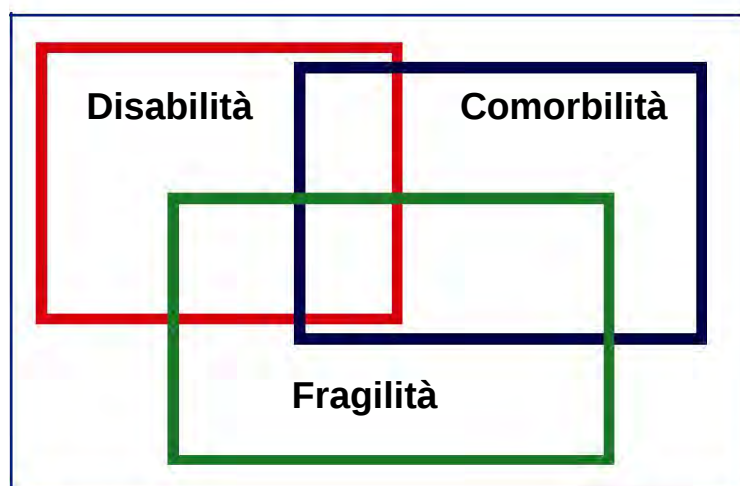


Figura 1

della efficienza, su uno staff emotivamente distaccato, su strategie intensive, su ambienti istituzionali tecnologici in cui si dà particolare rilievo all'eliminazione del sintomo, sul dualismo corpo/mente e sulla divisione dei ruoli. L'approccio per i soggetti con demenza deve essere di tipo "geriatrico", cioè basato sulla comprensione dei problemi, sull'enfaticizzazione dei valori umani, su uno staff emotivamente coinvolto che applica strategie supportate dal concetto di unità corpo/mente. Anche la valutazione qualitativa, con competenze accorpate, in un ambiente non esplicitamente tecnologico, tende a enfatizzare le abilità residue del singolo in una alleanza tra staff e famiglia.

LA RETE ASSISTENZIALE

L'attuale scenario assistenziale italiano è organizzato secondo due regimi:

assistenza ospedaliera: sistema con degenze ad alto costo per l'elevata complessità diagnostica e l'intensità delle cure nella fase acuta della patologia;

assistenza territoriale: sistema della residenzialità caratterizzata da cure estensive e da percorsi clinico assistenziali con minor costo, dove è necessaria una maggiore attenzione alla persona nella fase cronica della patologia con necessità di monitoraggio, assistenza e riabilitazione.

Al primo sistema si collega l'**intensità** legata all'evento malattia. La strategia è orientata alla malattia, attraverso procedure clinico-diagnostiche in un sistema di erogazione di prestazioni e interventi (**to cure**) che hanno come obiettivo la cura dell'acuzie.

Al secondo sistema, invece, si collega l'**estensività** con un modello biopsico-sociale che deve avere come oggetto la vita della persona (per esempio stato di salute, eventi morbosi, condizioni esistenziali, eccetera). Si attua mettendo in campo una strategia che potremmo definire come **medicina di opportunità e di iniziativa**, *person centred*, attraverso l'erogazione di processi assistenziali di tutela della salute (*to care*) con l'obiettivo di rispondere ai bisogni socio-sanitari.

L'**individuazione del setting assistenziale** più appropriato ai soggetti affetti da AD, volto a garantire il miglioramento o la stabilizzazione, dipende da un'attenta valutazione dello stato complessivo del paziente in quel particolare momento, in quella specifica condizione secondo la metodologia della **valutazione multidimensionale (VMD)**.

Questo tipo di valutazione è condotta dal **Centro di Valutazione Alzheimer** (con diverse denominazioni in base alle legislazioni regionali: UVA, UVG, Centri Demenze...) in cui devono operare tutte le professionalità adeguate per la valutazione degli aspetti fisici, psichici, ambientali e socio-economici che rappresentano la base dell'autosufficienza e dell'autonomia del paziente stesso. Queste strutture, a cui si accede con la collaborazione del Medico di Medicina Generale (MMG) o tramite la Porta Unica di Accesso Distrettuale (PUA)³, garantiscono l'integrazione del percorso assistenziale del paziente con demenza con valutazioni non solo periodiche, ma anche a ogni variazione o evoluzione dello stato clinico-funzionale anche improvviso, secondo un sistema di **cure continue** o *long term care*⁴ (figura 2).

Per i soggetti affetti da demenza il **domicilio** rimane il luogo di cura eletto, mentre l'**istituzionalizzazione** è conseguente alla necessità di ricorrere a strutture più appropriate e più attrezzate alle contingenze di una patologia cronica per le complicanze e per il sovrapporsi di altri eventi patologici e/o nelle fasi avanzate della malattia.

Il profilo gestionale e organizzativo delle cure domiciliari è molto diverso nelle varie Regioni italiane. Attualmente l'unico documento di riferimento la relazione della Commissione Nazionale per la definizione e l'aggiornamento dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) in cui le cure domiciliari sono definite come «l'insieme dei trattamenti medici, infermieristici e riabilitativi erogati al domicilio del paziente... interventi finalizzati alla cura e all'assistenza di persone non autosufficienti, in condizioni di fragilità, con patologie in

La rete dei servizi

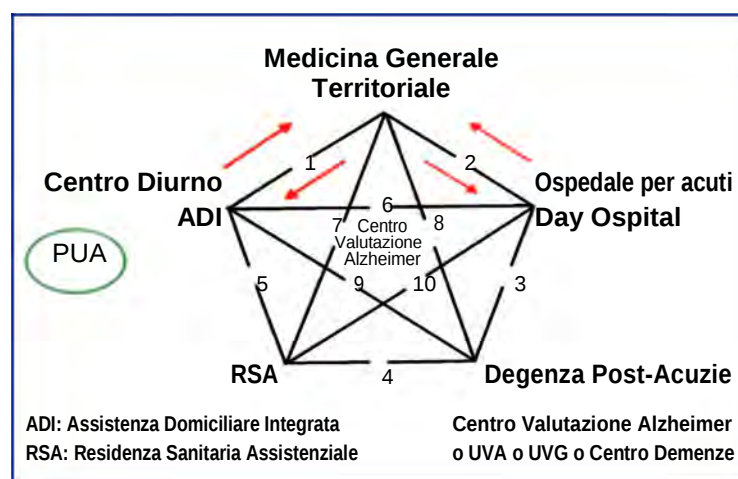


Figura 2

UVA: Unità Valutazione Alzheimer; **UVG:** Unità Valutazione Geriatrica.

Il distretto rappresenta e fornisce la sede del **PUA (Punto Unico di Accesso)** alle prestazioni che possono essere: sanitarie, sociali e socio-sanitarie. L'accesso unificato ai servizi e ai percorsi assistenziali nel Distretto è reso possibile se esistono alcune condizioni quali: rete sociale consolidata e diffusa, assistenti sociali motivate, numero adeguato di infermieri con competenze e ruolo di case management, buona collaborazione con la Medicina Generale.

⁴ **Long term care (LTC)** è un'espressione anglosassone che indica cure di lungo periodo a titolarità pubblica in una ben definita tipologia di luoghi di cura scelta secondo le variabili individuali e di sistema

atto o con esiti delle stesse, per stabilizzarne il quadro clinico, limitarne il declino funzionale e migliorarne la qualità della vita quotidiana...». Seppure con attuali profonde disomogeneità, dovute essenzialmente alle diverse legislazioni regionali, è stata definita una rete di servizi, domiciliari e residenziali, fondati principalmente su:

- **Unità di Valutazione Alzheimer** (UVA);
- **Nuclei di valutazione;**
- **Centri Diurni (CD);**
- **Assistenza Domiciliare Integrata (ADI);**
- **Residenze Sanitarie Assistenziali (RSA).**

Le **Unità di Valutazione Alzheimer** (UVA) furono istituite con il Decreto Ministeriale del 20/07/2000, nell'ambito del **Progetto Cronos**, presso centri specializzati di neurologia, psichiatria e geriatria con l'obiettivo di formulare la diagnosi, definire il piano terapeutico per la prescrizione di anticolinesterasici, e ora di memantina e di antipsicotici atipici utilizzati, talvolta anche *off label*, nelle demenze per il controllo dei disturbi del comportamento.

In diverse Regioni italiane è in corso un importante processo di riorganizzazione della rete dei servizi socio-sanitari dedicati alla demenza. L'approccio generale mira, schematicamente, a prevedere strutture di primo livello più centrate sull'assistenza e strutture specialistiche coinvolte soprattutto nella diagnosi differenziale. Ciò sta portando, tra l'altro, a un cambio di denominazione delle UVA che prefigura un diverso modo di affrontare il problema come una transizione da una visione centrata sull'AD a una più ampia, estesa a tutte le forme di demenze. Troviamo così, per esempio, i Centri per il decadimento cognitivo in Veneto, i Centri diagnostici specialistici per le demenze e i Centri esperti per le demenze nel Lazio, i Centri specialistici esperti nella diagnosi e cura dei pazienti affetti da demenza in Campania, i Centri di riferimento e i Centri di assistenza territoriale in Sicilia, gli Ambulatori territoriali specialistici dedicati e i Centri per le demenze in Lombardia.

Negli Stati Uniti e in Canada a partire dagli anni Ottanta sono stati implementati servizi per le demenze definiti *Special Care Units* o **Nuclei Alzheimer**. Essi nascono come aree separate e dedicate all'interno di *Nursing Home* che garantiscono a pazienti con demenza grave e con disturbi del comportamento un ricovero temporaneo: in queste aree viene sviluppata un'enfasi specifica su ambiente, personale, programmi e coinvolgimento delle famiglie.

Dal 1985 al 2004 diversi studi sono apparsi in letteratura per identificare le caratteristiche delle *Special Units for Dementia* (Nuclei Speciali Demenza) e verificarne l'efficacia. In Italia le prime Regioni a sperimentare e sviluppare il percorso clinico assistenziale in **unità di cura dedicate**, prevalentemente all'interno di strutture residenziali, sono state la Lombardia e l'Emilia Romagna, con l'obiettivo di fornire un più adeguato livello di assistenza ai malati di AD e di gestire in modo più efficace i problemi comportamentali.

Il **Centro Diurno** è una struttura semiresidenziale, di accoglienza diurna, che nella rete dei servizi svolge un ruolo importante a sostegno della domiciliarietà. L'offerta è rivolta ad anziani con diverso grado di non autosufficienza, con necessità assistenziali che vanno oltre il solo intervento domiciliare ma che non richiedono ancora un ricovero presso strutture residenziali. In molte Regioni italiane, sono stati istituiti i **Centri Diurni Alzheimer**, rivolti prevalentemente a persone anziane affette da sindromi demenziali con elevato grado di decadimento, accompagnato anche da disturbi comportamentali. Tale

L'ASSISTENZA AL PAZIENTE ANZIANO SECONDO LA SIGG

Una recente pubblicazione della Società Italiana di Geriatria e Gerontologia (SIGG) ha fornito una serie di requisiti essenziali per una assistenza sanitaria di successo al paziente anziano, di seguito elencati:

- garantire e perseguire sempre la centralità del paziente;
- creare un unico punto di accesso al sistema;
- pianificare l'assistenza in maniera correlata alla stratificazione del rischio;
- garantire una assistenza focalizzata sull'identificazione dei bisogni e/o sull'anticipazione degli stessi;
- garantire la condivisione delle informazioni a tutti i livelli di assistenza;
- far sì che il coordinamento dell'assistenza sia longitudinale e prolungato nel tempo e non correlato solamente a specifici eventi;
- pianificare l'assistenza in maniera interdisciplinare.

Tutto ciò è alla base della presa in carico del paziente che non consiste solo in un processo integrato e continuativo, ma rappresenta l'essenza del prendersi cura.

Box 1

TIPOLOGIE DI CURE SECONDO LA COMMISSIONE NAZIONALE SUI LEA

Il Documento della Commissione Nazionale sui LEA distingue, in relazione ai bisogni e tenendo conto dei modelli gestionali-organizzativi attivati da diverse regioni, i seguenti profili:

cure domiciliari prestazionali: caratterizzate da prestazioni sanitarie occasionali o a ciclo programmato;

cure domiciliari integrate di primo, di secondo e di terzo livello: che assorbono quelle già definite **ADI** per il primo e secondo livello, mentre quelle di terzo livello assorbono l'**ospedalizzazione domiciliare**. Questa tipologia di cure domiciliari - in funzione della differente complessità/intensità - è caratterizzata dalla formulazione del Piano Assistenziale Individuale (PAI) redatto in base alla valutazione globale multidimensionale ed erogata attraverso la presa in carico multidisciplinare e multi-professionale;

cure domiciliari palliative a malati terminali: assorbono «l'assistenza territoriale domiciliare rivolta a pazienti nella fase terminale» e sono caratterizzate da una risposta intensiva a bisogni di elevata complessità definita dal PAI ed erogata da un'*équipe* in possesso di specifiche competenze.

Box 2

struttura rappresenta pertanto una modalità innovativa di assistenza all'anziano affetto da declino cognitivo, disturbi comportamentali e altre problematiche. Il modello assistenziale si realizza attraverso interventi educativi, sanitari, riabilitativi e di animazione definiti in un **progetto personalizzato**, condiviso con l'anziano e i familiari, elaborato in base alla valutazione dei bisogni e l'identificazione dei problemi sanitari, cognitivi, psicologici e sociali di ogni ospite. Vengono, inoltre, garantite prestazioni a supporto e mantenimento delle attività di vita quotidiana, quali:

- cura e igiene della persona, favorendone il benessere soggettivo;
- adeguata vita di relazione attraverso interventi educativi e assistenziali individualizzati, **animazione e socializzazione**, favorendo così il mantenimento, il potenziamento delle abilità e autonomie personali oltre che sociali;
- azioni di sostegno e sollievo alla famiglia attraverso interventi di informazione ed educazione, per favorire il grado di autonomia raggiunto. I requisiti specifici di un centro diurno sono definiti da normative di riferimento regionali che indicano anche gli standard minimi gestionali; le figure professionali, ivi presenti, sono principalmente socio-assistenziali integrate da figure professionali sanitarie, se previsto nei piani assistenziali individuali.

La caratteristica e la competenza del personale di questi servizi sono volte all'erogazione di interventi improntati ad attività di *nursing* e relazionali proprio perché affronta la cronicità.

• **L'Assistenza Domiciliare Integrata (ADI)** è caratterizzata dall'azione integrata e coordinata di operatori sanitari e sociali. È un servizio distrettuale delle Aziende Sanitarie Locali che si avvale del medico di medicina generale, dello specialista di settore, dell'infermiere, del fisioterapista, dell'assistente sociale e dell'operatore socio assistenziale cui si affiancano gli esperti di volta in volta necessari.

Gli **obiettivi** dell'ADI si possono così riassumere:

- 1) assistenza a persone con patologie trattabili a domicilio al fine di evitare il ricorso al ricovero ospedaliero o in altre strutture residenziali;
- 2) continuità assistenziale per le persone dimesse dalle strutture sanitarie con necessità di prosecuzione delle cure;
- 3) supporto alla famiglia;
- 4) recupero delle capacità residue di autonomia e di relazione;
- 5) miglioramento della qualità di vita anche in fase terminale.

• **La Residenza Sanitaria Assistenziale (RSA)** è una struttura territoriale propria del SSN operante in collegamento con una o più unità ospedaliere e può prevedere la presenza di un **nucleo demenze**. La struttura e l'organizzazione gestionale della RSA sono finalizzate a soddisfare il fabbisogno aziendale, sanitario e sociale delle persone ospitate: anziani non autosufficienti per i quali siano comprese la mancanza del supporto familiare e l'assenza di patologie tali da richiedere il ricovero ospedaliero. Gran parte degli ospiti delle RSA presenta una molteplicità di problemi più o meno stabilizzati che vanno affrontati e risolti stabilendone di volta in volta le priorità. L'obiettivo prioritario della RSA deve essere il raggiungimento del miglior livello possibile di qualità della vita dell'ospite. Ciò si realizza attraverso una organizzazione flessibile in grado di rispondere alla diversa tipologia e intensità dei bisogni, utilizzando protocolli operativi basati sulla globalità e interdisciplinarietà degli interventi e sulla riattivazione dell'ospite.

La RSA va pertanto progettata e organizzata in modo da evitare che ai danni provocati dalla disabilità si possano sommare i possibili danni dell'istituzionalizzazione. Esistono notevoli diversità di interpretazione da Regione a Regione sul ruolo e sugli obiettivi della RSA e, conseguentemente, della sua organizzazione. In particolare la Regione Lombardia realizza un intervento con una forte connotazione sanitaria, utilizzando personale medico proprio in regime di convenzione, a differenza della Regione Veneto, dove la RSA sostanzialmente è una casa di riposo con una notevole accentuazione delle caratteristiche di residenzialità e integrazione con il territorio e un orientamento degli interventi sul versante sociale. La Regione Emilia Romagna, infine, riunisce sotto la dicitura RSA più servizi: dalla lungo-degenza riabilitativa alla casa di riposo, alla RSA.

Nel 2010 sono state censite: •

- 6.153 strutture residenziali;
- 2.644 strutture di tipo semiresidenziale;
- 5.514 strutture di altro tipo.

STATUS E PROSPETTIVE DELL'ORGANIZZAZIONE DEL SERVIZIO ASSISTENZIALE DOMICILIARE

L'assistenza domiciliare è un servizio assistenziale caratterizzato da due variabili di grande complessità gestionale: il territorio e l'integrazione. Il territorio,

nonostante rappresenti il futuro dell'assistenza alle cronicità, è fortemente disorganizzato e presenta notevoli disomogeneità a livello regionale determinando difformità assistenziali in alcuni casi anche macroscopiche (disomogeneità interregionali, interprovinciali, inter-ASL, interdistrettuali).

L'altra enorme difficoltà è data dal fatto che l'assistenza domiciliare, per il versante sanitario, è assicurata dalle ASL mentre per il versante sociale è assicurata dai Comuni e pertanto basata su fondi a genesi diversa, generando difficoltà operative per **conflitti di competenza** e di accesso alla rete. La rete "dovrebbe essere" un sistema di garanzia e di continuità di percorsi assistenziali che, *patient centred*, "dovrebbe essere" in grado di individuare il paziente in qualsiasi momento e in qualunque punto esso si trovi. Le **difformità federalistiche** hanno dato origine a vari sistemi assistenziali regionali caratterizzati dalla mancanza di continuità assistenziale, dovuta essenzialmente alla mancata interfaccia tra i vari attori. In più la crescente complessità del sistema stesso, a fronte di una sempre maggiore e cronica carenza di risorse, complica ulteriormente la situazione.

Ciò nonostante il futuro è tutto orientato verso il territorio, per cui l'ospedale dovrà necessariamente gestire un cambiamento di rotta concentrando la propria attività verso le acuzie, gli interventi assistenziali, diagnostici e terapeutici di alta complessità e verso l'immediata post-acuzie. Il territorio invece sarà chiamato a una sfida sempre più difficile dovendo dimostrare di essere il *setting* giusto per la gestione delle cronicità non solo perché più conveniente ma anche perché sede con competenze adeguate (Putignano et al, 2012).

REATI CONTRO LE PERSONE AFFETTE DA MALATTIA DI ALZHEIMER

Le persone con malattia di Alzheimer (AD), più di altre, proprio a causa delle loro disabilità cognitive, possono essere vittime non solo di malintenzionati, ma anche di persone note come il coniuge, il convivente, altri familiari o soggetti addetti alla loro assistenza. Una persona con deficit cognitivi tende inoltre a essere progressivamente emarginato e individuato come un peso per la stessa famiglia, in quanto considerato, per la sua malattia, non più utile o produttivo. D'altro canto sia i familiari che i *caregiver* possono essere oppressi dal carico di lavoro (*burnout* del *caregiver*) o da difficoltà economiche che incidono negativamente nel rapporto fra familiari e soggetti con AD.

I reati di cui possono essere vittime le persone con AD sono in genere maltrattamenti, abusi, raggiri finanziari, sottrazione di beni di valore, abbandono. Un familiare, un conoscente o un estraneo possono **abusare** delle condizioni del soggetto con AD, inducendolo a compiere atti contrari ai suoi interessi economici: la vendita di un immobile di proprietà, una donazione, un testamento, il conferimento di una procura o la semplice compilazione di un assegno bancario. Il fenomeno degli abusi nei soggetti con AD, vero e proprio problema di sanità pubblica e probabilmente sottovalutato, ha influenze negative sulla qualità della vita delle persone affette da AD, potendo anche determinare una riduzione della loro aspettativa di vita.

Nel 1993 la *World Health Organization*, basandosi su una proposta dell'*International Network for the Prevention of Elder Abuse*, ha definito il concetto di abuso su anziani come «atto singolo o ripetuto o assenza di un'azione appropriata che si verifichino all'interno di qualsiasi relazione in cui vi sia un'aspettativa di fiducia e che causino danno o stress in una persona anziana». Tale definizione a maggior ragione può applicarsi anche a un soggetto con AD.

Occorrerà mettere in atto una serie di interventi preventivi per ridurre il numero degli abusi e fornire sostegni psicologici, informativi e legali per arginare il fenomeno delle truffe. Nei confronti dei familiari e dei *caregiver* saranno opportuni programmi di formazione.

TUTELE LEGALI NEL SOGGETTO CON MALATTIA DI ALZHEIMER

Il legislatore ha voluto tutelare i soggetti con alterazioni cognitive attraverso alcuni articoli del Codice Penale (C.P.) e del Codice Civile (C.C.). Occorre innanzitutto introdurre due concetti fondamentali, quelli di **capacità giuridica** e di **capacità di agire**.

La **capacità giuridica** consente a ogni persona di essere titolare di diritti e di doveri giuridici, come proprietario di appartamenti, usufruttuario, eccetera. «La capacità giuridica si acquista dal momento della nascita» (art. 1 C.C.) e di conseguenza ogni persona fisica gode di tale capacità per il solo fatto di esistere. Tale capacità si perde al momento della morte.

Dalla capacità giuridica scaturisce, quale presupposto, la **capacità di agire** che l'idoneità del soggetto a compiere in maniera valida atti idonei a incidere sulle posizioni giuridiche di cui è titolare senza l'interposizione di altri soggetti di diritto e, pertanto, esercitare i propri diritti o assumere degli obblighi. La capacità di agire si acquisisce con la «maggiore età che è fissata al compimento del diciottesimo anno» (art. 2 C.C.). Volendo semplificare la differenza tra capacità giuridica e capacità di agire si può fare l'esempio del bambino che riceva in donazione da un familiare un appartamento, divenendo così titolare del diritto di proprietà (**capacità giuridica**); lo stesso soggetto non potrà tuttavia esercitare in concreto tale diritto, vendendo o dando in affitto il bene, se non al compimento della maggiore età (**capacità di agire**). La capacità di agire può essere limitata o revocata in sede giurisdizionale, a seguito di decreto di nomina di un amministratore di sostegno, oppure di sentenza d'interdizione o di inabilitazione per compromissione delle capacità cognitive o psichiche, o per condanna penale.

Qui di seguito sono elencate alcune disposizioni di legge a tutela del soggetto con AD.

CIRCONVENZIONE D'INCAPACE E INCAPACITÀ NATURALE

Come abbiamo più volte sottolineato, il paziente affetto da AD può presentare deficit delle capacità cognitive e dei poteri di critica e di giudizio e pertanto, pur non essendo necessariamente interdetto o inabilitato, può essere vittima di particolari condizionamenti al fine di commettere atti con effetti giuridici dannosi nei suoi stessi confronti. Questo particolare delitto va sotto il nome di **circonvenzione d'incapace**, previsto dall'articolo 643 del codice penale e inquadrato tra i reati contro il patrimonio. Al contrario di ciò che avviene nella truffa, in cui vengono utilizzati stratagemmi o inganni, nella circonvenzione viene messa in atto **una sorta di condizionamento** o di persuasione nei confronti di un soggetto con deficit cognitivi o mentali, per cui il soggetto circonvenuto è indotto a compiere un atto pregiudizievole contro se stesso proprio a causa delle sue condizioni cognitive o psichiche. Per la sussistenza dell'elemento dell'induzione, non è richiesto l'uso di mezzi coattivi e di artifici o raggiri, poiché la norma richiede solo l'abuso dello stato d'infermità o deficienza psichica di una persona (Cass. pen., Sez. II, 13/12/1993). Altra condizione in cui può trovarsi un soggetto con AD, in una forma non avanzata di malattia, è quella di stipulare un atto, per esempio un contratto di

compravendita di un immobile, pur non essendo in grado di valutare appieno le conseguenze dello stesso atto proprio a cagione del suo stato psichico. In questo caso, anche se non interdetto o inabilitato, il soggetto con AD può risultare in una condizione di incapacità naturale o di fatto (art. 428 C.C.) e l'atto può essere annullato se ne risulta un grave pregiudizio all'autore.

L'aspetto più importante da valutare è la presenza di una condizione di incapacità proprio nel momento di compimento dell'atto. Pertanto, se verrà provato che, proprio in quel preciso momento, sussisteva nel soggetto un'alterazione delle proprie condizioni mentali tali da pregiudicare una corretta valutazione dell'atto, lo stesso atto potrà essere annullato.

Questa condizione è denominata **incapacità naturale** ed è uno stato in cui, anche temporaneamente, una persona, sebbene non interdetta, non è in grado «di intendere o di volere», oppure «di effettuare una corretta valutazione dell'atto che si sta compiendo».

Oltre a compromissioni delle capacità cognitive da AD, tra le cause di una incapacità naturale possono esservi patologie psichiatriche, stati confusionali di differente natura, traumi cranici, patologie cerebrovascolari acute, stato di ubriachezza, effetto di sostanze stupefacenti. Il riconoscimento dell'incapacità naturale nel compimento di particolari atti è pertanto causa di annullabilità degli stessi atti.

L'**incapacità naturale** si differenzia invece dalla **circonvenzione di incapace** in quanto nella circonvenzione l'incapacità della vittima è usata con dolo specifico al fine di conseguire un ingiusto profitto per sé o per altri. Mentre nell'incapacità legale (interdizione, inabilitazione) la determinazione dello stato psichico di un individuo è basata su una condizione preesistente al fatto, nell'incapacità naturale il criterio è demandato all'apprezzamento del giudice, che deve accertare se al momento del fatto il soggetto si trovasse, per qualsiasi causa, anche transitoria, in una condizione di incapacità di intendere o di volere.

ABBANDONO D'INCAPACE (ART. 591 C.P.)

Prevede la reclusione da sei mesi a cinque anni per «chiunque abbandona... una persona incapace, per malattia di mente o di corpo, per vecchiaia, o per altra causa, di provvedere a se stessa, e della quale abbia la custodia o debba avere cura». Questo reato può applicarsi a «chiunque» interrompa, o non costituisca il rapporto di assistenza cui è obbligato per legge, per esempio come coniuge o come figlio, oppure per un rapporto di diritto privato (infermiere, badante), determinando pertanto una condizione di pericolo per la vita della persona abbandonata. È questa una situazione che può vedere come vittima anche una persona affetta da AD.

INTERDIZIONE E INABILITAZIONE

L'**interdizione** è uno strumento legale per tutelare il soggetto incapace di intendere e di volere. L'interdizione è regolata dagli artt. 414 e seguenti del C.C., che prevedono che «il maggiore di età e il minore emancipato, i quali si trovano in condizioni di abituale infermità di mente che li rende incapaci di provvedere ai propri interessi, sono interdetti quando ciò è necessario per assicurare la loro adeguata protezione».

Il ricorso per ottenere una condizione di interdizione può essere presentato dal coniuge, dai parenti entro il quarto grado, dagli affini entro il secondo grado o dal pubblico ministero. Occorre sottolineare che perché venga concessa dal giudice l'interdizione per infermità mentale è necessario che la stessa «infermità sia **grave e abituale** e che sussista incapacità del soggetto a

provvedere ai propri interessi». Anche uno stato di incapacità mentale, alternato a periodi di normale capacità di agire, deve considerarsi abituale. Il soggetto interdetto «non può compiere alcun atto giuridico, né di ordinaria, né di straordinaria amministrazione». La posizione del soggetto interdetto è pertanto assimilata a quella di un minore e il giudice tutelare provvederà a nominare un tutore per la cura della sua persona e affinché lo rappresenti in tutti gli atti civili e ne amministri i beni. Spesso la nomina del tutore avviene nell'ambito familiare, con l'eccezione dei casi conflittuali. La sentenza, che riconosce che un soggetto è interdetto, diviene subito esecutiva e non occorre attendere che la sentenza passi in giudicato.

L'**inabilitazione** è una situazione di incapacità giuridica relativa, di minore importanza rispetto all'interdizione. Essa può essere chiesta in alcune condizioni, quando la situazione del soggetto non è così grave da comportare la pronuncia di interdizione.

AMMINISTRATORE DI SOSTEGNO

La figura dell'amministratore di sostegno è prevista dalla **Legge n. 6 del 9/1/2004**, la cui finalità è quella di tutelare una persona la cui capacità di agire sia limitata o del tutto compromessa nell'espletamento delle funzioni della vita quotidiana, mediante interventi di sostegno temporaneo o permanente. Tutela, oltre agli interessi patrimoniali, anche tutto quello che riguarda la cura della persona del beneficiario e la soddisfazione dei suoi bisogni di ordine non patrimoniale (box 1). Possono usufruirne tutti i soggetti che, per effetto di una infermità ovvero di una menomazione fisica o psichica, si trovino nella impossibilità, anche parziale o temporanea, di provvedere ai propri interessi. Trova pertanto la sua applicazione anche in caso di AD, quando il soggetto, pur avendo difficoltà nel provvedere ai propri interessi, non necessita comunque di essere interdetto o inabilitato.

Il giudice tutelare a provvedere, entro sessanta giorni dalla data di presentazione della richiesta, alla nomina dell'amministratore di sostegno, su ricorso dello stesso soggetto beneficiario, anche se minore, interdetto o inabilitato, oppure dal coniuge, dai parenti entro il quarto grado, dagli affini entro il secondo grado, dal tutore o curatore ovvero dal pubblico ministero. Ove è possibile, l'amministratore sarà scelto nello stesso ambito familiare dell'assistito, dando la preferenza nell'ordine alle seguenti figure: il coniuge non separato legalmente, la persona stabilmente convivente, il padre, la madre, il figlio o il fratello o la sorella, il parente entro il quarto grado ovvero il soggetto designato dal genitore superstite con testamento, atto pubblico o scrittura privata autenticata.

In particolari circostanze, anche i responsabili dei servizi sanitari e sociali, direttamente impegnati nella cura e assistenza della persona, quando vengano a conoscenza di fatti tali da rendere opportuna l'apertura del procedimento, sono tenuti a proporre al giudice tutelare il ricorso per la nomina di un amministratore di sostegno. La persona interessata può presentare la richiesta al giudice tutelare del Comune di residenza (ovvero anche del domicilio) ed entro sessanta giorni dalla data di presentazione della richiesta, il giudice provvederà alla nomina dell'amministratore. Il suo decreto è immediatamente esecutivo.

IL CONSENSO INFORMATO

I soggetti con AD hanno capacità decisionali compromesse a seguito del progressivo declino delle funzioni cognitive, soprattutto nella fase avanzata di malattia. Questo aspetto solleva importanti quesiti etici riguardanti le procedure diagnostiche e terapeutiche da effettuarsi nell'interesse del soggetto

ammalato. Il medico è infatti obbligato a illustrare al paziente gli eventuali eventi avversi che potrebbero presentarsi in corso di procedimenti medici e diagnostici potenzialmente pericolosi (informazione) e il paziente deve avere la libertà di decidere senza condizionamenti, libertà che rientra nella sua capacità di agire (art. 2, Codice Civile). Questo tipo di informazione, che va sotto il nome di consenso informato, è il prerequisito fondamentale di ogni atto medico; l'autonomia di un paziente nella pienezza della sua capacità di decidere sulle cure deve essere rispettata e difesa anche indipendentemente dalla "ragionevolezza" delle scelte dallo stesso effettuate (Scarpino et al., 2008). Si ricorda infatti che la capacità di decidere è un presupposto fondamentale nella scelta delle cure mediche ed è prevista dalla Costituzione, all'art. 32: «Nessuno può essere obbligato a un determinato trattamento sanitario se non per disposizione di legge». Tuttavia il paziente con AD deve essere difeso anche da eventuali danni che possano scaturire da mancate scelte terapeutiche, proprio a causa della compromissione delle sue capacità decisionali. Occorre a tal fine considerare due differenti tipologie di pazienti:

- quella del soggetto con residue ma idonee capacità cognitive, ancora in grado di esprimere un consenso informato;
 - quella del soggetto con turbe cognitive profondamente compromesse, tali da impedirgli la formulazione di un consenso informato valido.
- Nel **primo caso** il paziente deve essere edotto sulle sue condizioni di salute e su eventuali pericoli insiti nelle indagini diagnostiche o nelle procedure terapeutiche da praticare e deve esprimere un consenso informato in merito. Nel **secondo caso**, quando si ravvisi la necessità di un trattamento sanitario urgente, di fronte a un soggetto incapace di esprimere un adeguato consenso e privo di un rappresentante legale, il medico può intervenire sulla base degli artt. 36 (Assistenza d'urgenza) e 37 (Consenso del legale rappresentante) del Codice di Deontologia Medica, anche se l'intervento urgente ha le connotazioni di un provvedimento temporaneo. In questi casi, in mancanza di verosimili possibilità di recupero delle capacità decisionali, sarebbe tuttavia opportuno avvisare contestualmente i responsabili dei Servizi sanitari e sociali di competenza oppure il pubblico ministero, oppure sollecitare i familiari del paziente allo scopo di avviare le procedure per la nomina di un amministratore di sostegno. Il problema del consenso informato nel soggetto con AD, non in grado di esprimere un valido consenso, si pone spesso per il trattamento di disturbi comportamentali che comportano grave rischio per la salute del paziente, con farmaci antipsicotici cosiddetti atipici. Questi farmaci hanno mostrato un potenziale incremento dei casi di ictus cerebrale, anche se in realtà con una frequenza molto limitata, rispetto ad altri trattamenti farmacologici neurolettici meno efficaci (Scarpino et al, 2008). Occorre ricordare che la volontà della persona di aderire a un determinato trattamento nel campo della salute non solleva "sempre e comunque" il medico dalla responsabilità giuridica in caso di danni derivati dalla procedura stessa (Associazione Italiana di Psicogeriatrica, 2009).

CONSENSO INFORMATO E PARTECIPAZIONE A SPERIMENTAZIONI CLINICHE

Aspetti etici importanti si pongono altresì in merito alla partecipazione di una persona con AD a sperimentazioni cliniche. Emergono perplessità sulla possibilità che pazienti con AD con deterioramento cognitivo possano in maniera consapevole accettare di partecipare a uno studio clinico sperimentale. A tal proposito, si devono distinguere due differenti tipi di sperimentazione: ▶

- studi clinici con farmaci da cui il paziente con AD potrebbe ricevere pos-sibili benefici;
- studi clinici da cui il paziente non trarrebbe alcun beneficio, come la ricerca di nuovi biomarcatori per l'AD.

Nella **fase iniziale di AD** le capacità cognitive sono solo parzialmente compromesse e il soggetto in questa fase è in grado di comprendere quanto gli viene riferito e si presume che possa esprimere un valido consenso. Al contrario, nella **fase avanzata di malattia** un consenso valido e consapevole non può essere più fornito e di conseguenza il soggetto con AD non potrebbe essere arruolato in uno studio sperimentale.

Non è tuttavia accettabile che alcuni ammalati vengano esclusi da studi con farmaci sperimentali da cui essi stessi potrebbero ricevere benefici (Associazione Italiana di Psicogeriatrica, 2009). Pertanto, anche se in linea di massima qualsiasi sperimentazione dovrebbe essere evitata in soggetti non in grado di esprimere un valido consenso, si potrebbe derogare solo in caso di studi terapeutici con rischi tollerabili e che prevedano possibili benefici con un buon rapporto rischi/benefici.

In Italia, il Dlgs 24 giugno 2003, n. 211 ("Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico"), prevede all'art. 5 ("Sperimentazione clinica su adulti incapaci di dare validamente il proprio consenso informato") che possa essere «ottenuto il consenso informato del rappresentante legale; il consenso deve rappresentare la presunta volontà del soggetto e **può essere ritirato in qualsiasi momento**»; e ancora che «la persona abbia ricevuto informazioni adeguate alla sua capacità di comprendere la sperimentazione e i relativi rischi e benefici» e che «gli interessi dei pazienti prevalgano sempre su quelli della scienza e della società».

Nella sua attuale versione (Seul, 2008), la "Dichiarazione di Helsinki" stabilisce garanzie per le ricerche che interessino persone incapaci di dare il loro consenso. Tali ricerche possono essere effettuate solo se la condizione fisica o mentale che impedisce il consenso informato è una caratteristica necessaria della popolazione in studio, se vi è un beneficio per il partecipante o per la popolazione dei malati rappresentata dal partecipante, se i rischi e i fastidi sono minimi. In ogni caso il medico è tenuto a richiedere il consenso informato del rappresentante legale.

Pertanto, se vi è incapacità a dare il consenso di partecipazione allo studio, sarà il rappresentante legale del paziente (tutore o amministratore di sostegno) a concedere eventualmente il consenso alla sperimentazione. Il rappresentante dovrà innanzi tutto rispettare l'eventuale disponibilità o indisponibilità espressa dal paziente, cosiddette **direttive anticipate**, quando era ancora in grado di esprimere un consenso valido, su un suo coinvolgimento in uno studio scientifico, quasi alla stregua di un consenso informato anticipato. Se non è in grado di fornire informazioni in questo senso, il rappresentante legale dovrà sempre agire nell'esclusivo interesse del paziente. Se il rappresentante legale esprime parere favorevole alla partecipazione allo studio, il soggetto, anche incapace di comprendere pienamente, deve ugualmente essere informato prima dell'inizio dello studio, nei limiti delle sue possibilità di comprensione. Se il paziente si dovesse opporre alla partecipazione, il suo parere non dovrà essere ignorato, anche nel caso di parere favorevole del rappresentante legale. È infatti da più parti raccomandata la pratica del **"doppio consenso"** anche per i soggetti per i quali è presente un

rappresentante legale e tutto ciò per il rispetto dovuto alla persona con AD (Petrini, 2008). Il rappresentante legale, nel caso di partecipazione alla sperimentazione, dovrà essere informato e coinvolto nelle varie procedure previste e nel caso di ricerca non terapeutica chiederà di aggiungere il vincolo di una ricerca attinente alla malattia del paziente, che non comporti interventi gravosi e **con rischi minimi**. Una volta ottenuta l'opportuna autorizzazione all'ingresso del paziente nello studio, sarà poi necessario il coinvolgimento non solo del paziente, ma anche del caregiver principale, abitualmente un familiare, il quale dovrà impegnarsi ad accompagnare il paziente ai controlli previsti dallo studio e ad assisterlo in tutte le sue attività quotidiane. In questo modo il caregiver rappresenta per lo sperimentatore un'importante fonte di informazione sulle evoluzioni della malattia. Le notizie relative al paziente saranno fornite tramite un questionario, in cui sarà precisato l'impegno del caregiver, il suo carico di lavoro, il tempo passato col paziente. Saranno eventualmente riportate anche eventuali patologie o disagi a carico del caregiver, come disturbi del tono dell'umore, del ritmo sonno-veglia o del comportamento.

L'AMMINISTRATORE DI SOSTEGNO

Chi è: un tutore delle persone dichiarate non autonome, anziane o disabili.

Chi lo nomina: viene nominato dal giudice tutelare e scelto, ove possibile, nello stesso ambito familiare del beneficiario.

Cosa fa: tutela, con la minore limitazione possibile della capacità di agire, le persone che, per effetto di un'infermità o di una menomazione fisica o psichica, si trovino nell'impossibilità, anche parziale o temporanea, di dover provvedere ai propri interessi. Non può sostituirsi al beneficiario per compiere atti giuridici validi, in quanto il beneficiario conserva la capacità di agire per tutti gli atti che non richiedano la rappresentanza esclusiva o l'assistenza necessaria dell'amministratore di sostegno.

A chi bisogna inoltrare la domanda di nomina: direttamente al giudice tutelare dalla persona interessata, oppure da un familiare entro il 4° grado o da un affine entro il 2° grado, dal pubblico ministero, dal tutore o curatore, o dai responsabili dei servizi sanitari e sociali.

Come viene controllato l'amministratore di sostegno: i poteri dell'amministratore di sostegno vengono annotati a margine dei registri di stato civile, al fine di consentire a terzi il controllo sul suo operato. Il suo incarico dura dieci anni, ma può essere rinnovato, a meno che si tratti di un parente o del coniuge o della persona stabilmente convivente, nel qual caso dura per sempre, salvo rinuncia o richiesta di revoca dello stesso interessato.

Box 3

BISOGNI DEL PAZIENTE E DELLA FAMIGLIA E COSTI PER L'ASSISTENZA DELLA PERSONA CON AD

La condizione delle persone con AD e dei loro familiari appare per molti versi emblematica delle difficoltà del SSN nell'approntare risposte e soluzioni adeguate per la presa in carico di soggetti con patologie croniche e invalidanti. Un aspetto che non va sottovalutato è quello dei costi di gestione della malattia. L'impatto economico è di per sé molto rilevante se si considerano la perdita di autonomia del paziente, le ricadute economiche e assistenziali a carico dei familiari, frequentemente costretti al prepensionamento, e i costi di gestione per le spese sanitarie e sociali (Trabucchi, 2003).

Gli Enti Pubblici, che erogano i servizi, intervengono solo in aggiunta al carico assistenziale che grava sui familiari, tenuti al cosiddetto obbligo alimentare verso il parente bisognoso.

DIRITTI DEL MALATO E DEI FAMILIARI

Per i soggetti affetti da malattia di Alzheimer e per i loro familiari sono previsti alcuni benefici anche di tipo economico e assistenziale.

Invalità civile: è concessa a tutti coloro che abbiano una ridotta capacità lavorativa con danno funzionale permanente. In particolare per la malattia di Alzheimer viene riconosciuto un danno permanente del 100 per cento (cod. 1101 e 1003 della G.U. 26/2/92, n.43).

Legge 5/2/92, n. 104: è rivolta alla persona *handicappata*, vale a dire a «colui che presenta una minorazione fisica, psichica o sensoriale, stabilizzata o progressiva, che è causa di difficoltà di apprendimento, di relazione o di integrazione». Anche ai familiari della persona *handicappata* sono destinati interventi di carattere socio-psicopedagogico, di assistenza sociale e sanitaria a domicilio, di aiuto domestico e di tipo economico. Tra questi anche la possibilità di usufruire di tre giorni di permesso mensile retribuito per i lavoratori dipendenti che assistono un familiare con handicap grave.

Indennità di accompagnamento (Legge 11/2/80, n.18): ne hanno diritto gli invalidi civili con una invalidità totale del 100 per cento che sono impossibilitati a deambulare senza l'aiuto permanente di un accompagnatore, oppure non in grado di compiere gli atti quotidiani della vita e necessitano di un'assistenza continua. L'indennità di accompagnamento non è incompatibile con lo svolgimento di attività lavorativa dipendente o autonoma ed è indipendente dal reddito posseduto dall'invalido

Box 4

I costi possono essere distinti in diretti e indiretti. Tra i **costi diretti** sono compresi, tra l'altro, le spese per badanti e infermieri, l'abbandono del posto di lavoro da parte di un familiare o l'acquisto di prodotti farmaceutici non a carico del SSN. I costi indiretti sono invece rappresentati dall'assistenza pre-stata dai *caregiver* informali e dal costo del mancato reddito da lavoro della persona ammalata (Censis, AIMA 2007).

Assumono un peso consistente anche i costi cosiddetti **intangibili**, cioè quei costi che si esprimono in termini di sofferenza fisica e psicologica del paziente e dei suoi familiari e che, sebbene non monetizzabili, hanno una grande rilevanza sociale e umana.

Un'indagine svolta nel 2007 dal Censis e da AIMA su interviste rivolte ai *care-giver* ha permesso di effettuare una stima dei costi sociali della AD e di confrontarla con una precedente ricerca del 1999. Confrontando i risultati di queste due ricerche, si evidenzia un significativo incremento dei costi nel 2007. Riva-lutando i valori del 1999 e trasformandoli in euro, si è passato da circa 6.300 euro a poco più di 10.600 euro. In particolare, i dati registrano lo spostamento di una parte dei compiti di assistenza e di sorveglianza dal *caregiver* famiglia-re al badante, con un passaggio dai costi indiretti a quelli diretti e un sensibile aumento di questi ultimi. Sono tuttavia incrementati anche i costi a carico del SSN, il cui impegno risulta più significativo rispetto al passato.

Nel complesso, il Costo Medio Annuo per Paziente (CMAP), comprensivo dei costi familiari e di quelli a carico della collettività, è risultato pari a poco più di 60.000 euro. In particolare i costi diretti (pari a circa 15.000 euro) e che rappre-sentano il 25 per cento circa dei costi complessivi sono a carico soprattutto della famiglia (71,4) e meno del SSN (28,6). Anche i costi indiretti, circa il 75 per cento del totale, ricadono ampiamente sui *caregiver* e sui familiari che tuttavia nella maggioranza dei casi non vorrebbero delegare la cura del proprio caro ad altri, convinti che la casa debba essere il luogo deputato all'assistenza.

Sul fronte dei servizi, la situazione è per molti versi migliorata nel 2007 e la presenza delle Unità di Valutazione Alzheimer (UVA) risulta essere il punto

di riferimento principale per il trattamento della malattia. Ai centri UVA si rivolge poco meno della metà dei malati di AD (47,6 per cento); seguono nell'ordine l'Ambulatorio specialistico ospedaliero o dell'ASL (14,7), i Centri AIMA (12,0), gli studi medici privati (10,7), i medici di medicina generale (4,2) e altre strutture (2,5). L'accesso ai farmaci specifici per la AD è ormai gratu-ito e vi è una maggiore disponibilità di Centri diurni e di Assistenza domiciliare, rispetto all'indagine del 1999.

CONSIGLI PER CONVIVERE CON LA PERSONA AFFETTA DA MALATTIA DI ALZHEIMER: LE 12 A DELL'AIMA

Ascolto, Accoglienza, Accompagnamento, Accettazione, Assistenza, Aiuto, Affetto, Amore ...

Assicurate che l'ambiente della tua casa sia tranquillo, ordinato, confortevole e sicuro.

Aiuta il tuo caro nello svolgimento delle sue attività senza fretta e cercando di mantenere la sua autonomia quanto più a lungo possibile.

Acquista per il suo abbigliamento abiti comodi e semplici, evitando bottoni e lacci per le scarpe.

Abitua il tuo caro a svolgere i suoi bisogni fisiologici a orari fissi, sorvegliandolo con discrezione.

Accarezza il tuo caro spesso, parlagli con calma e dolcezza e rassicuralo guardandolo negli occhi e privilegiando la comunicazione non verbale, attraverso il tatto e i sorrisi

Adotta frasi brevi, semplici e concrete, comunicando un messaggio per volta e coinvolgendo il tuo caro con esempi e con incarichi chiari e semplici.

Adopera tanta pazienza se il tuo caro ripete sempre le stesse cose: ... ha già dimenticato di averle dette poco prima.

Asseconda il tuo caro, senza rimarcare gli errori, senza rimproverarlo mai ad alta voce... ne soffre, anche se non te lo sa dire.

Ascolta insieme al tuo caro musica e canzoni della sua giovinezza e altre cose a lui gradite.

Assisti il tuo caro, rispettando il suo pudore e la sua dignità.

Accetta i cambiamenti del tuo caro... ora più che mai ha bisogno di te.

Amalo sempre... e tutto ti risulterà più facile... l'Alzheimer può rubare la mente ma non i nostri Cuori

Caterina Musella - Presidente AIMA Napoli Onlus

Box 5

CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE

L'AD è la forma più comune di demenza primaria a carattere degenerati-vo: ha un andamento progressivo e le persone colpite sopravvivono per un massimo di 8-10 anni. Rappresenta la quarta causa di morte nei soggetti ultrasettantacinquenni. È caratterizzata da atrofia cerebrale con notevo-le riduzione del numero di cellule neuronali e di sinapsi. Istologicamente si riscontrano **placche senili**, contraddistinte dalla presenza di **amiloide (A) β** , e **grovigli neuro fibrillari** all'interno dei neuroni: queste alterazioni sono ritenute responsabili della cascata di eventi che conducono prima al malfunzionamento e poi alla morte dei neuroni.

La malattia esordisce con turbe cognitive e comportamentali. Il primo sintomo è di solito la compromissione della memoria recente, cui fa seguito l'interessamento di altre funzioni cognitive, quali l'attenzione, la concentrazione, l'astrazione, le capacità di critica e di giudizio, l'orientamento temporo-spaziale. Nelle fasi più avanzate compaiono deficit neurologici, come afasia, aprassia, disfasia, e nelle fasi finali turbe sfinteriche e perdita dell'autonomia.

Malgrado i notevoli sforzi compiuti da molti ricercatori in tutto il mondo, non esistono al momento prodotti in grado di prevenire la malattia. I farmaci allo stato attuale disponibili sono solo in grado di rallentare in parte la progressione inarrestabile della demenza e la loro efficacia è maggiore quando vengono impiegati nelle fasi iniziali di malattia.

Attualmente si stanno sviluppando interessanti possibilità di diagnosi precoce, anche nelle fasi precliniche della malattia, grazie a indagini di **neuroimaging** e biochimiche. Entro pochi mesi sarà disponibile anche in Italia una indagine **PET** (*Positron Emission Tomography*) con l'uso di un tracciante (^{18}F -florbetapir) in grado di identificare l'accumulo intracerebrale di A- β . Potrebbe altresì dimostrarsi utile il dosaggio nel liquor di A- β e della proteina tau fosforilata: la concentrazione liquorale della prima risulta diminuita e quella della seconda aumentata nei soggetti anche con forme iniziali di AD rispetto a controlli sani. L'indagine liquorale al momento è possibile solo per scopi scientifici e servirebbe a identificare soggetti a rischio di AD: per esempio i portatori di

mutazioni genetiche predisponenti. Tuttavia è auspicabile che questa indagine liquorale possa essere estesa a tutti i pazienti che presentano disturbi iniziali della memoria.

In conclusione, l'approccio preventivo si basa soprattutto sulla neuroprotezione attraverso farmaci in grado di prevenire la formazione delle placche di A- β e la degenerazione neurofibrillare. Un altro aspetto che avrà forse un maggiore impulso in futuro è la prevenzione della distruzione neuronale immuno-mediata.

La diagnosi di AD, anche solo da un punto di vista sintomatologico, è un obiettivo di primo piano e alla nostra portata. Il suo raggiungimento sarà possibile solo attraverso una sensibilizzazione dei medici, dei farmacisti, degli operatori sanitari e delle famiglie. Il declino mnemonico non deve essere considerato, pertanto, come un sintomo clinico "normale o fisiologico" per l'età e non deve più valere il ben noto aforisma secondo cui *senectus ipsa morbus est*, la vecchiaia stessa è una malattia. Al contrario, i primi segnali di perdita della memoria devono essere considerati importanti campanelli di allarme, che devono indurre a eseguire tutte quelle indagini, in grado di permettere una diagnosi tempestiva di AD, anche con i modesti strumenti diagnostici in nostro possesso. A questa malattia, anche in considerazione della sua diffusione e del grande disagio che provoca nelle famiglie, sempre maggiore attenzione dovrà essere posta dalla sanità pubblica, dalla ricerca scientifica e dalla popolazione tutta.

TEST

AL CENTRO DI VALUTAZIONE ALZHEIMER SI PUÒ ACCEDERE TRAMITE:

Medico di Medicina Generale o Punto Unico di Accesso
Specialista ambulatoriale
Neurologo
Medico di Medicina Generale

LE UNITÀ DI VALUTAZIONE ALZHEIMER

NASCONO: a) Nel 2000 nell'ambito del Progetto Cronos
b) Nel 2004, con il Decreto istitutivo Tessera Sanitaria
Nel 2001, con la Legge n. 405 (istituzione LEA)
Nel 2003 con la Legge n. 326, art. 50

LE STRUTTURE PER L'ASSISTENZA SANITARIA TERRITORIALE AI MALATI DI AD SONO:

UVA, Centri Diurni, ADI e RSA
UVA
Centri Diurni
ADI

QUANDO SI ACQUISISCE LA CAPACITÀ GIURIDICA?

a) Alla nascita
b) Alla maggiore età
Dopo la capacità di agire
Insieme alla capacità di agire

A CHI BISOGNA INOLTARE LA DOMANDA DI NOMINA DELL'AMMINISTRATORE DI SOSTEGNO?

Al giudice tutelare
Ai responsabili dei servizi sanitari e sociali
Alla Procura della Repubblica
Al sindaco

CHE COS'È L'INCAPACITÀ NATURALE?

La condizione in cui, anche temporaneamente, una persona non è in grado di intendere o di volere
L'incapacità di intendere e di volere dalla nascita
L'incapacità di intendere e di volere della persona interdetta
La condizione della persona che ha perso la capacità giuridica

MODULO 1

Caratteristiche generali, epidemiologia e genetica della Sclerosi Multipla (SM)

ABSTRACT

In questo modulo vengono descritte le caratteristiche generali della Sclerosi Multipla e gli studi epidemiologici. Vengono altresì illustrati alcuni aspetti genetici della malattia alla luce delle tecniche di indagini genetiche più recenti. Vengono infine ricordate alcune nozioni di anatomia del Sistema Nervoso Centrale e Periferico con cenni di fisiopatologia della mielina

Giuseppe Orefice, Antonio Carotenuto, Silvana Montella

Dipartimento di Neuroscienze,
Scienze Riproduttive e Odontostomatologiche
Università Federico II, Napoli

INTRODUZIONE

La **Sclerosi Multipla (SM)** è la più importante malattia cronica infiammatoria demielinizzante del sistema nervoso centrale (SNC). Fu inizialmente descritta da Jean Cruveilhier, anatomo-patologo parigino che visse intorno alla metà del XIX secolo. Egli fu il primo a fornire una descrizione delle tipiche lesioni della SM in sede autoptica, diventando l'autore del primo *case-report* sulla SM della storia. Cruveilhier infatti descrisse il caso di una sua paziente che sviluppò, nel corso degli anni, un deficit di forza ingravescente agli arti superiori e inferiori, accompagnato da spasmi, di-sfagia e disturbi visivi. In seguito alla comparsa di questi sintomi, egli dia-gnosticò la presenza di **«una lesione nella porzione più alta del midollo spinale»** (John M. Pearce, 2005).

In quello stesso XIX secolo, Augusto Federico d'Este fu il primo a raccontare in un diario il decorso dei suoi ventisei anni di malattia, descrivendo sintomi di deficit temporaneo della vista e, successivamente, episodi di paralisi, incontinenza e vertigini. Nel 1869 Jean Martin Charcot, neurologo, definì i sintomi clinici della **sclerosi a placche** e fornì i primi criteri diagnostici. Nel 1884 Pierre Marie ipotizzò che la SM fosse scatenata da un'infezione, mentre Curtius, nel 1933, riconobbe un possibile ruolo genetico nello sviluppo della SM. Fu solo nel 1940 che si ipotizzò e supportò con prove concrete la natura immunologica della SM. In quell'anno, infatti, il dottor Elvin Kabat utilizzò il metodo dell'elettroforesi per studiare i sieri e i campioni di liquido cefalo-rachidiano di persone affette da SM, evidenziando un significativo incremento delle gamma-globuline rispetto a persone non affette. Dopo circa trent'anni da quella scoperta sono stati introdotti i primi farmaci in grado di modulare il sistema

immunitario: nel 1993 l'interferone beta 1b diventa il primo farmaco approvato dalla *Food and Drug Administration (FDA)* negli Stati Uniti per il trattamento della SM a ricadute e remissioni. È una grande scoperta: per la prima volta la SM può essere curata con farmaci, gli interferoni, in grado di ridurre la frequenza degli attacchi e di rallentare la progressione della malattia.

CARATTERISTICHE GENERALI DELLA SM

Nonostante la causa sia sconosciuta, si è ormai concordi nel considerare la SM una malattia autoimmune secondaria a una risposta diretta contro un evento **trigger**, verosimilmente un patogeno ubiquitario, caratterizzata dal riconoscimento di auto-antigeni, probabilmente mielinici da parte di **linfociti T autoreattivi**. Il bersaglio principale dei linfociti T autoreattivi è il rivestimento mielino delle fibre nervose (*box 1*). La SM si caratterizza per una spiccata eterogeneità nella presentazione clinica, nelle alterazioni alla risonanza magnetica e nelle caratteristiche istologiche. I fattori determinanti tale eterogeneità non sono ancora del tutto chiari: comprendono complessi aspetti genetici, che esitano in diverse anomalie del sistema immunitario, l'aumentata vulnerabilità del SNC a insulti infiammatori o la sua ridotta capacità di porre rimedio a tali insulti. Nella SM, oltre alla **distruzione della mielina** (*box 3-4*), si osservano anche perdite di oligodendrociti e di fibre nervose. Il termine SM deriva dalle molteplici aree sclerotiche visibili all'esame microscopico del cervello. Queste lesioni, chiamate placche (da cui l'altra denominazione della malattia, **sclerosi a placche**), sono aree grigio-rosee ben demarcate e facilmente distinguibili dalla sostanza bianca circostante con dimensioni da 1-2 mm fino a parecchi centimetri. Il

ORGANIZZAZIONE DEL SISTEMA NERVOSO

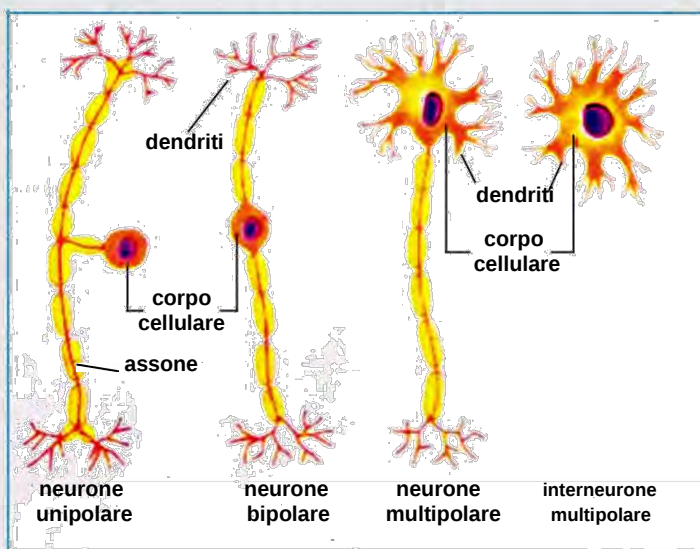
Il **Sistema Nervoso (SN)** è formato da due complesse strutture collegate tra loro anatomicamente e funzionalmente e viene distinto in:

- **Sistema Nervoso Centrale (SNC)**, costituito dall'**encefalo** (cervello, tronco-encefalico, cervelletto) e dal **midollo spinale**;
- **Sistema Nervoso Periferico (SNP)** formato da:
 - neuroni afferenti o sensoriali che inviano informazioni al SNC;
 - neuroni efferenti, che inviano segnali dal SNC alle diverse parti dell'organismo. I neuroni efferenti si suddividono a loro volta in:
 - **motoneuroni somatici**, che controllano i muscoli scheletrici;
 - autonomici**, che controllano la muscolatura liscia, il miocardio, le ghiandole esocrine e parte delle endocrine e alcuni tessuti adiposi. Si distinguono in sistema simpatico e parasimpatico.

CENNI DI ANATOMIA E FISIOLOGIA

Il sistema nervoso è costituito da due tipi di cellule: i **neuroni** e le **cellule gliali** (glia o neuroglia).

- I **neuroni** costituiscono le unità funzionali del sistema nervoso. Essi hanno una particolare conformazione strutturale costituita da un **corpo cellulare o soma o pironoforo**, contenente il nucleo e i diversi organuli citoplasmatici, e da due tipi di prolungamenti: l'**assone** e i **dendriti**. L'assone presenta nella parte terminale una serie di estroflessioni (bottoni sinaptici) attraverso le quali si mette in connessione con il soma, l'assone o i dendriti di un'altra cellula nervosa. La cellula bersaglio prende il nome di **cellula post-sinaptica**, mentre il neurone che rilascia il mediatore chimico viene definito **cellula pre-sinaptica**. La regione compresa tra queste due cellule è la **fessura sinaptica** o vallo sinaptico. I neuroni si differenziano tra loro per l'organizzazione dei dendriti e dell'assone: possono essere **unipolari**, **bipolari**, **multipolari**; vi sono anche **interneuroni multipolari**, questi ultimi localizzati interamente nel SNC (vedi figura).



- Le **cellule gliali** (dal greco *glia*, che significa "colla") rappresentano la maggiore componente cellulare del SN (da 10 a 50 volte il numero dei neuroni). Queste cellule hanno una funzione nutritiva e di sostegno, ma anche funzioni metaboliche, di difesa immunitaria e di rigenerazione del tessuto nervoso.

Nel **SNC** si riconoscono quattro classi principali di cellule gliali ognuna con funzioni differenti: astrociti, **oligodendrociti**, cellule ependimali e microglia.

Nel **SNP**, tra le cellule gliali si riscontrano solo le **cellule di Schwann**, responsabili della **mielinizzazione** degli assoni e della loro rigenerazione.

- Un secondo tipo di cellule gliali del **SNP** sono le **cellule satelliti**. Queste sono cellule di Schwann che non formano mielina, ma capsule di supporto intorno ai corpi cellulari nervosi e sono localizzate nei **gangli** che si trovano localizzati al di fuori del SNC.

principale effetto della demielinizzazione è quello di impedire la conduzione elettrica saltatoria da un nodo di Ranvier al successivo. Il conseguente deficit della trasmissione elettrica sembra essere alla base di gran parte delle disfunzioni delle fibre centrali e periferiche e quindi dei deficit motori

sensitivi (box 3-4). Le fibre demielinizzate sono particolarmente sensibili alle variazioni di temperatura: in alcune fibre demielinizzate, l'aumento di appena 0.5 °C può bloccare la conduzione. La notevole sensibilità delle fibre demielinizzate e rimielinizzate a lievi cambiamenti ambientali (per esempio nei mesi estivi) o metabolici (per esempio in caso di febbre) rende ragione dei possibili transitori peggioramenti in alcuni pazienti, anche in assenza di evidenze di alterazioni infiammatorie attive al livello del SNC.

Per molti anni la SM è stata considerata una malattia esclusiva della **sostanza bianca del SNC**, tuttavia un numero crescente di studi ha dimostrato anche un coinvolgimento della **sostanza grigia**, soprattutto nei disturbi di tipo cognitivo (box 2). La sintomatologia di esordio della SM è variabile a seconda della sede della lesione. Alcuni sintomi, tuttavia, ricorrono più frequentemente, poiché le aree di demielinizzazione si distribuiscono in sedi preferenziali. I disturbi si manifestano e raggiungono il loro acme in poche ore o alcuni giorni e possono comparire isolatamente o in associazione, con grande variabilità individuale, tanto da rendere complessa e non immediata la diagnosi.

È oggi ampiamente riconosciuto che la risonanza magnetica (RM) rappresenta l'esame strumentale più importante nella diagnosi di SM, in virtù della sua capacità di individuare lesioni anche asintomatiche. Grazie all'ampia diffusione della RM, l'intervallo di tempo medio tra l'esordio dei primi sintomi e la diagnosi si è ridotto oggi da cinque anni a cinque mesi. D'altra parte, porre una diagnosi di SM in modo accurato e tempestivo appare sempre più indispensabile per impostare una corretta terapia e prevenire la disabilità.

GENETICA DELLA SCLEROSI MULTIPLA

La SM è una patologia caratterizzata da rilevanti aspetti genetici legati a numerose varianti alleliche distribuite in differenti *loci* in tutto il **genoma**. Numerosi studi su gemelli e su fratelli di individui affetti hanno permesso di evidenziare l'importanza dei fattori genetici nella predisposizione alla malattia. Tuttavia la presenza di varianti genetiche non può spiegare da sola lo sviluppo della malattia considerando che nei gemelli omozigoti la concordanza raggiunge soltanto il 30 per cento (Ebers GC et al., *Nature* 1995). Studi più recenti ridimensionano ulteriormente questi dati: in una meta-analisi la concordanza per i gemelli monozigoti era del 18,2 per cento e per i fratelli del 2,7 (O'Gorman C et al., 2013), e scende al 15,38 per i monozigoti e all'1,69 per i dizigoti in un recente studio su una vasta popolazione svedese costituita da un campione di oltre di 28.000 soggetti con SM (Westerlind H et al., 2014). Anche per tali motivi, nell'ipotesi di un rischio genetico più modesto, occorre pensare alla SM come a una patologia a penetranza incompleta con l'intervento di fattori ambientali favorevoli (Ascherio A e Munger K, 2008).

Il primo fattore genetico individuato, sicuramente correlato alla SM, fu il *locus* dell'antigene umano leucocitario (*human leukocyte antigen* - HLA) localizzato nel braccio corto del cromosoma 6 in una regione denominata

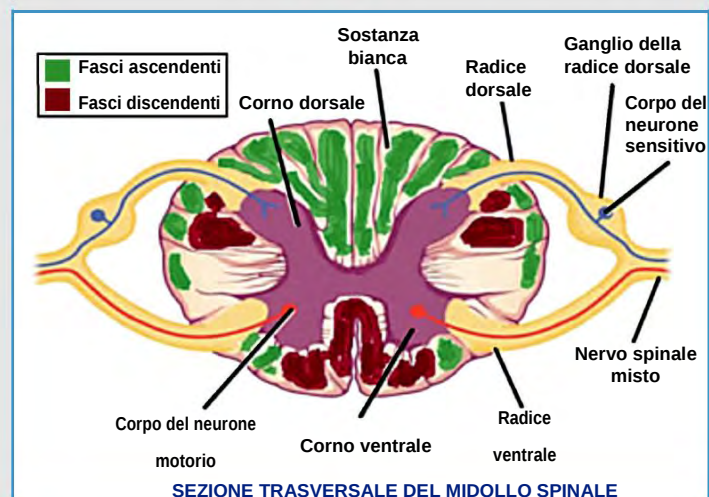
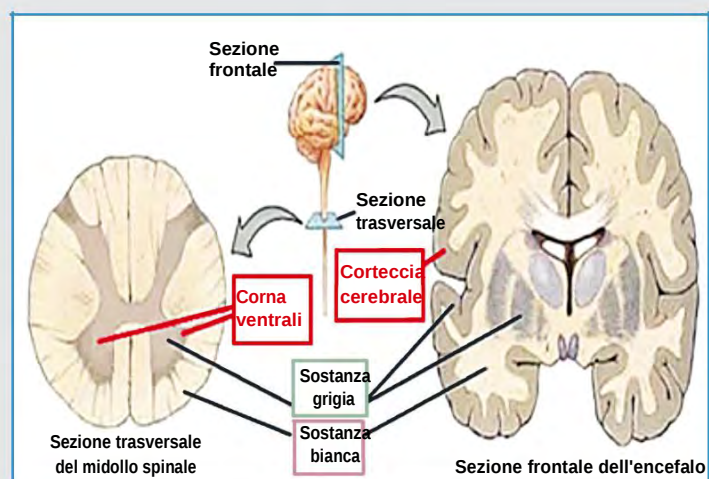
La parola genoma fa riferimento alla totalità del materiale genetico di un organismo e comprende in particolare i geni che sono la parte codificante. Il termine, suggerito negli anni '20 del secolo scorso dal botanico tedesco H. Winkler, probabilmente fu ottenuto dalla fusione dei termini gene e cromosoma. ▶

BREVI NOTE SU MATERIA GRIGIA E MATERIA BIANCA DEL SNC

I tessuti del **SNC** sono divisi in sostanza o materia **grigia** e **bianca**.

Sostanza o materia grigia. È quella parte del tessuto nervoso all'interno del quale sono riconoscibili il soma (corpo cellulare) dei neuroni, i dendriti, le cellule gliali e le fibre nervose non mielinizzate. La sostanza grigia ricopre come un mantello gli emisferi cerebrali, da cui il termine di corteccia, con uno spessore di 2-4 mm. La **corteccia cerebrale** svolge un ruolo fondamentale nelle funzioni cognitive più complesse, come il pensiero, la memoria, il linguaggio, l'attivazione di strategie appropriate a un determinato contesto, ma anche nelle funzioni motorie, visive o uditive. Il termine grigio deriverebbe dal colore che la corteccia cerebrale assume nei cervelli sottoposti a processi di fissazione. La sostanza grigia riveste anche gli emisferi cerebellari ed è riscontrabile altresì all'interno dell'encefalo, dove si dispone in nuclei, nel midollo spinale e nei gangli del sistema nervoso autonomo, questi ultimi posti all'esterno del nevrasso. Nel midollo spinale la sostanza grigia appare in sezione trasversale come una H collocata nella parte più interna del midollo e circondata da sostanza bianca.

La **sostanza o materia bianca** è principalmente costituita da assoni rivestiti da mielina, che conferiscono al tessuto un colorito bianco, e da pochi corpi cellulari. Nel cervello e nel cervelletto la sostanza bianca è localizzata al di sotto della corteccia, mentre nel midollo spinale è posta esternamente rispetto alla sostanza grigia ed è ricoperta dalla meninge. L'insieme degli assoni che connettono regioni diverse dal SNC vengono chiamati **tratti o fasci**. Nel midollo spinale è possibile riconoscere **fasci discendenti** che veicolano varie informazioni dall'encefalo alla strutture periferiche e **fasci ascendenti** che trasportano stimoli sensitivi verso l'encefalo. Sono anche presenti fibre commissurali con percorso quasi orizzontale. Anche nell'encefalo sono presenti fasci ascendenti, collegati alle analoghe strutture del midollo spinale, destinati alla corteccia cerebrale e fasci discendenti, diretti verso il tronco-encefalo e il midollo spinale. Sono inoltre individuabili fasci di associazione che mettono in contatto le differenti parti dell'encefalo.



complesso maggiore di istocompatibilità (*major histocompatibility complex* - MHC), (Jersild C et al., 1975). I geni di questa regione codificano per alcune glicoproteine della superficie cellulare che rappresentano i componenti chiave del Sistema Immune.

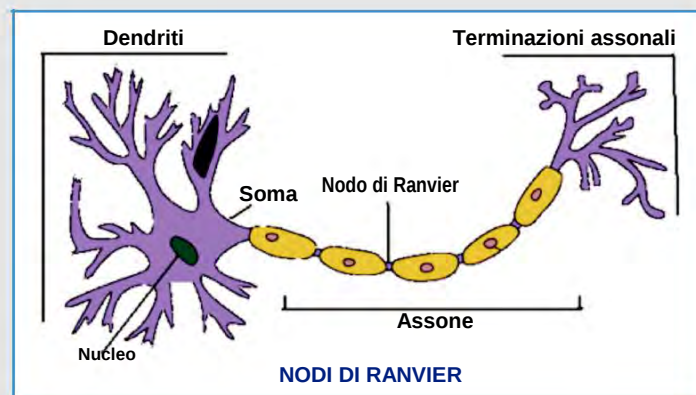
Studi di linkage: i primi importanti risultati sul genoma umano sono stati ottenuti con gli studi di *linkage* che si basano sulla presenza di geni associati, vale a dire di geni appartenenti allo stesso cromosoma e molto vicini tra di loro. Per tale motivo questi geni tendono a essere ereditati insieme, perché non sono in grado di distribuirsi in modo indipendente l'uno dall'altro, a meno che non intervenga il *crossing-over* a rompere l'associazione. Questa associazione negli incroci genetici viene detta appunto *linkage*. Purtroppo gli studi basati sul *linkage* sono risultati utili in malattie a trasmissione mendeliana in famiglie con almeno due figli colpiti, ma non in patologie complesse, a genesi multifattoriale, come la SM: tutto ciò perché i fattori genetici attesi potrebbero avere un effetto modesto su un fenotipo a base multigenica.

Studi di associazione sull'intero genoma (*Association Study Genome-Wide*): nello studio della SM è risultata invece particolarmente utile la

MIELINA

Le cellule gliali forniscono stabilità strutturale ai neuroni avvolgendosi a spirale intorno a essi. Tra le cellule gliali un ruolo molto importante è rivestito dagli **oligodendrociti** nel **SNC** e dalle **cellule di Schwann** nel **SNP**. Queste cellule forniscono supporto e isolamento agli **assoni** producendo **mielina**, sostanza composta da molteplici strati concentrici di membrana fosfolipidica. La mielina, infatti, è costituita dal 70 per cento circa di lipidi e dal 30 per cento circa di proteine: questo rapporto lipidi/proteine fornisce proprietà isolanti.

La **mielina** funge non solo da isolante per gli assoni (**guaina mielinica**), consentendo di accelerare la trasmissione elettrica dei segnali, ma partecipa attivamente al metabolismo assonale. Una differenza tra gli oligodendrociti e le cellule di Schwann è rappresentata dalla capacità da parte di queste cellule di avvolgere gli assoni. Nel **SNC** un solo oligodendrocita forma mielina intorno a numerosi assoni (15 in media), nel **SNP** una cellula di Schwann ricopre un solo assone. La guaina mielinica avvolge gli assoni in modo discontinuo, interrompendosi a intervalli regolari, per lasciare minuscoli interstizi tra le superfici isolate di mielina, chiamati "**nodi di Ranvier**" (figura sotto). Tra ogni nodo la membrana assonica rimane a contatto col liquido extracellulare e ciò facilita la trasmissione di segnali elettrici lungo l'assone. Nel percorrere l'intera fibra nervosa, il potenziale d'azione "**salta**" da un nodo di Ranvier all'altro realizzando la cosiddetta "**conduzione saltatoria**". Questo tipo di conduzione ha il vantaggio di aumentare la velocità alla quale l'impulso nervoso viene trasmesso nelle fibre nervose mieliniche. Tale velocità varia da pochi millimetri fino a oltre 100 m/s; nelle fibre prive di mielina (**fibre amieliniche**) la velocità si riduce a poche frazioni di secondo.



tipizzazione di migliaia di marcatori polimorfici, in qualche caso anche fino a un milione simultaneamente, localizzati in tutto il genoma, in migliaia di soggetti. Ciò è stato reso possibile da nuove tecnologie a basso costo che permettono di valutare la presenza di associazioni su tutto il genoma: è il cosiddetto Studio di associazione sull'intero genoma (*Genome Wide Association Study* - GWAS). In questo tipo di studi viene utilizzato il polimorfismo di un singolo nucleotide (*single-nucleotide polymorphism* - SNP), impiegando dati provenienti dalla Fase II dell'HapMap, che ha caratterizzato più di 3,1 milioni di SNP umani (Frazer KA et al., 2007.), come punto di riferimento per vagliare l'intero genoma. Con questa metodica sono state descritte oltre 50 varianti geniche implicate nella patogenesi della SM. Meno potente degli studi di *linkage*, ma con migliore risoluzione, il GWAS

allo stato il miglior approccio per cercare le differenze in una malattia multigenica come la SM (Muñoz-Culla M., et al., 2013). A causa del numero elevato di test che devono essere eseguiti per raggiungere la significatività statistica, questi studi necessitano di enormi quantità di campioni. In particolare, una ricerca del 2011, effettuata su oltre 465.000 SNP in quasi 10.000 casi e 18.000 controlli, convalidava la maggioranza dei geni già individuati e descriveva ulteriori 29 nuove associazioni. Si aveva in particolare la conferma che i meccanismi cellulari immuno-mediati giocano un ruolo primario nella malattia (*Wellcome Trust Case Control Consortium*, 2011).

Si è fatto cenno prima all'**antigene umano leucocitario (HLA)** caratterizzato da un elevato grado di polimorfismo tra individui della stessa popolazione e in diversi studi ne è stata dimostrata la centralità in quasi tutte le patologie immuno-mediate. La più forte associazione tra polimorfismo dell'HLA e SM è da collegare al sierotipo DRB1*1501, la cui frequenza nella popolazione europea oscilla tra il 3 e il 20 per cento. Nelle popolazioni a più alto rischio di sviluppare SM la frequenza aumenta ulteriormente: è stato osservato che ogni copia di questo allele aumenta il rischio di SM di circa tre volte. Nei più recenti studi internazionali si è messo in evidenza che altri quattro alleli, in tre loci differenti della regione genica HLA, influenzano la suscettibilità a sviluppare SM: si tratta del sierotipo HLA-DRB1*0301, di una sua variante, HLADRB1*1303 e dell'allele HLA-A*0201. Essere portatori di questi alleli può far aumentare il rischio di sviluppare SM dal 26 al 200 per cento. (Goris, A., et al, 2012).

A distanza di anni dalla scoperta del ruolo della regione HLA nella SM, studi di associazione genica hanno permesso l'identificazione anche di altri fattori di rischio genetici non-HLA associati (Patsopoulos NA et al., 2013). In particolare, sono state individuate varianti nei geni di alcuni recettori per le citochine, tra cui quelli per l'interleuchina 2 e 7.

Studi di espressione (*Expression Studies*): i microRNAs (miRNAs) sono piccole catene nucleotidiche a singolo RNA che regolano il processo post-trascrizionale di taluni geni. Essi rivestono un ruolo in gran parte dei processi biologici, fisiologici e patologici. Negli ultimi anni, in molteplici lavori è stata studiata l'espressione dei miRNA nei soggetti con SM. Queste ricerche hanno messo in evidenza il ruolo di alcuni miRNA, in particolare i miR-326, miR-155 miR-34a, nella disregolazione del sistema immunitario nella SM. Questi studi genetici appaiono molto promettenti e ulteriori ricerche in questo campo potrebbero condurre a una migliore conoscenza dei processi etiopatologici alla base della malattia. In particolare si delineano nuove strade dirette alla conoscenza più profonda della disregolazione del sistema immune (Muñoz-Culla M, et al. 2013).

MIELINIZZAZIONE - DEMIELINIZZAZIONE - RIMIELINIZZAZIONE

- La **mielinizzazione** è un processo che interessa gli assoni di numerose popolazioni neuronali, sia del Sistema Nervoso Centrale (SNC) sia di quello periferico (SNP): costituisce il completamento dei processi di maturazione del sistema nervoso. La mielina inizia a formarsi nel periodo della vita fetale (quinto mese) a partire dai nervi cranici e tale processo continua nel corso della vita di ciascun individuo. La mielina è prodotta dalla membrana di particolari cellule gliali, gli **oligodendrociti** nel SNC e le **cellule di Schwann** nel SNP. In linea generale, la mielinizzazione procede in direzione **caudo-rostrale** a partire dal tronco-encefalo e interessando poi nell'ordine il cervelletto, i gangli della base e infine gli emisferi cerebrali. Le regioni dorsali mielinizzano prima delle regioni anteriori. La mielina, sia nel SNC sia nel SNP, contiene diverse proteine o classi di proteine specifiche: tra queste la glicoproteina associata alla mielina (**MAG**) e la proteina basica della mielina (**MBP**). La **MAG** presenta una struttura omologa a quella delle immunoglobuline e media sia il **riconoscimento** fra la membrana assonica e quella delle cellule gliali, sia il compattamento della stessa membrana mielinica. Al contrario, la **MBP** sembra essere coinvolta nel processo di **compattamento** delle lamine membranose. Negli **oligodendrociti** è presente una proteina specifica: la proteina proteolipidica (**PLP**) con probabile funzione di compattamento. Nelle **cellule di Schwann** si riscontra invece un'altra proteina specifica, la proteina zero (**P0**), elemento strutturale nella formazione e stabilizzazione della mielina del SNP, contenente, come la MAG, una struttura omologa alle immunoglobuline.

- La **demielinizzazione** è un processo distruttivo della mielina che determina gravi danni a carico del SNC. La progressiva degradazione della mielina, in diversi punti del SNC, è tipica nella SM ed è caratterizzata dalla formazione di placche presenti soprattutto nella sostanza bianca, specie intorno ai ventricoli laterali, nel corpo calloso, nel tronco encefalico, nel cervelletto e nel midollo spinale e anche in corrispondenza della sostanza grigia.

- Dopo una fase acuta di demielinizzazione, gli oligodendrociti tendono a riformare mielina, attraverso un processo spontaneo rigenerativo, nel quale una nuova guaina mielinica si avvolge intorno agli assoni che riprendono, in tal modo, a condurre in maniera efficiente gli impulsi. La **rimielinizzazione** è sostenuta da precursori degli oligodendrociti presenti nelle lesioni caratteristiche della SM e l'infiammazione è indispensabile per stimolare, all'interno della lesione stessa, la produzione di fattori che favoriscono il reclutamento e il differenziamento di tali precursori. La malattia procede con ripetuti processi di demielinizzazione e successiva rimielinizzazione anche se il processo riparativo è maggiore nei primi anni di malattia. Alla lunga tuttavia le capacità di rigenerazione vengono compromesse con un progressivo aggravamento della malattia. Si ritiene che l'ormone tiroideo sia un fattore che possa favorire il processo di rimielinizzazione nella SM.

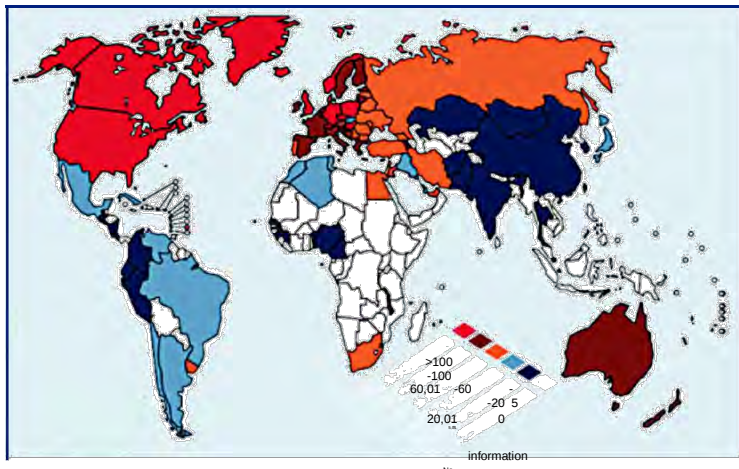
Box 4

In conclusione, gli studi genetici relativi alla SM degli ultimi quarant'anni hanno svelato un nuovo aspetto di questa patologia di cui ancora oggi non si conosce molto. Gli studi di epigenetica (metilazione di DNA, *Copy Number Variation*, modifiche post-trascrizionali...), che in un certo senso permettono il *link* tra *background* genetico e fattori ambientali, sono una delle tante nuove sfide per le prossime decadi. Come è successo per altre patologie, come la malattia di Parkinson, sarà forse possibile scoprire, in futuro, piccoli gruppi di pazienti affetti da SM con forme di malattia geneticamente determinate. Il passato ci ha insegnato che queste sfide devono essere affrontate coinvolgendo il più ampio numero possibile di centri specializzati in questo campo: solo così potranno essere raggiunti risultati incoraggianti e conclusivi con una totale condivisione degli obiettivi raggiunti.

EPIDEMIOLOGIA DELLA SM

Gli studi epidemiologici nel campo della SM hanno un'importanza fondamentale, sia per valutare la diffusione della malattia nel mondo e monitorare le differenze demografiche spaziali e temporali, sia per pianificare gli interventi dei servizi sanitari. Un aspetto non trascurabile è legato al fatto ►

Prevalenza della Sclerosi Multipla nel mondo



Fonte: MS ATLAS, Who, 2008

Figura 1

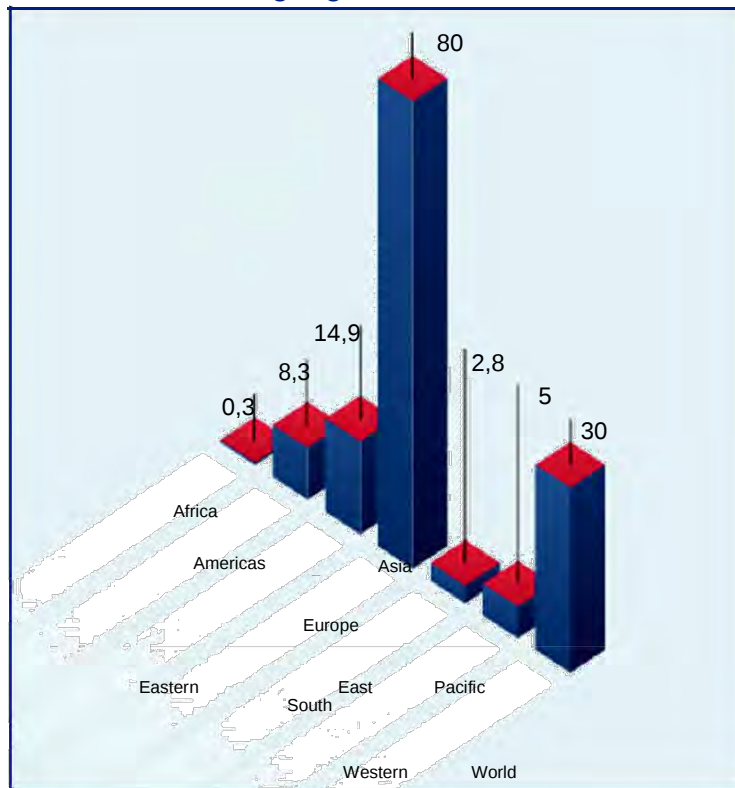
che gli indici di prevalenza e di incidenza possono fornire ulteriori contributi nella ricerca di fattori genetici o ambientali.

Ricordiamo che la **prevalenza** è il rapporto fra il numero di eventi sanitari rilevati in una popolazione in un definito momento e il numero degli individui della stessa popolazione osservati nello stesso periodo, oppure l'insieme di tutti i casi esistenti di una certa patologia in un determinato momento in una popolazione. L'**incidenza** è la proporzione di individui che vengono colpiti dalla malattia in un determinato periodo di tempo o più semplicemente il numero di nuovi casi di una malattia in un determinato periodo di tempo in una popolazione (figure 1, 2, 3, 4).

Si stima che nel mondo vi siano più di due milioni di persone affette da SM, che rappresenta la causa più frequente di disabilità negli adulti giovani (MS Atlas, 2008).

La SM è presente in tutto il mondo, anche se con importanti variazioni nelle diverse aree geografiche e spesso anche all'interno di una stessa nazione. Ciò fa pensare che sussistano sia predisposizioni genetiche sia fattori ambientali. Negli ultimi anni, studi epidemiologici e di metanalisi suggeriscono un **incremento, universalmente diffuso, della malattia** e ciò in contrasto con la teoria, quasi universalmente accettata, del gradiente di latitudine nell'incidenza della SM; accanto a questo diffuso incremento della malattia, si registra altresì un generale, anche se non ubiquitario, **au-mento di incidenza nelle donne** (Koch-Henriksen e Sørensen 2010; Troja-no M et al., 2012). Altri dati contro il gradiente di latitudine vengono forniti da un recentissimo studio eseguito in Norvegia in cui viene dimostrata una prevalenza di malattia di 203/100.000 abitanti, una delle più alte del mondo, senza alcuna differenza significativa fra le regioni del nord e quelle del sud del Paese (Berg-Hansen P et al., 2014). La **prevalenza** stimata nel mondo per la SM è di 30 casi per 100.000 abitanti (figure 1 e 2). Considerando le differenti aree geografiche, la pre-valenza maggiore si verifica in Europa con 80 casi per 100.000 abitanti, mentre all'ultimo posto si colloca l'Africa con 0,3 per 100.000 abitanti. Proprio in Europa si concentra più della metà di tutti i soggetti affetti da SM nel mondo (MS Atlas, 2008). L'**incidenza** media annua per la malattia,

Prevalenza della malattia nelle diverse aree geografiche del mondo



Fonte: MS ATLAS, Who, 2008

Figura 2

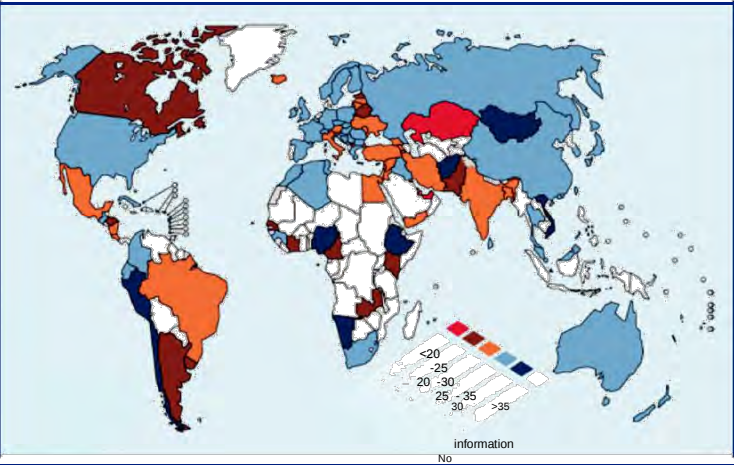
stimata globalmente, è di 2,5 per 100.000 abitanti e anche in questo caso i valori più alti si riscontrano in Europa con una media di 3,8 casi per 100.000 abitanti.

Per quanto riguarda l'Italia la prevalenza oscilla tra 15,8/100.000 e 197,8/100.000 (Kingwell E. et al., 2013) **ed è considerata una zona a medio rischio**. L'incidenza annua varia molto anche all'interno di una stessa regione: per esempio in Sicilia può variare da 9,2 casi/100.000 abitanti (Grimaldi LM, et al., 2007) sino a 18,2 casi per 100.000 nel Comune di Lin-guaglossa (Nicoletti A, et al. 2005).

In alcune aree geografiche italiane, è stato riportato un incremento dell'incidenza annuale della SM, che, nello spazio di soli dieci anni, è passato da 2,3 casi per 100.000 abitanti degli anni 1991-95 a 4,3 casi su 100.000 del quinquennio 2001-05 (Iuliano e Napoletano, 2008). Singolare poi il confronto con l'incidenza annuale di Malta, isola molto vicina alla Sicilia, ove si evidenzia una incidenza di appena 0,7 per 100.000 abitanti (Dean G, et al, 2002).

noto che la **Sardegna** è la regione italiana con la più alta incidenza e prevalenza della malattia: questo specifico aspetto è legato verosimilmente sia a differenze genetiche sia a fattori di rischio ambientale. La prevalenza in questa regione è stimata intorno a 100 casi su 100.000 abitanti (Rosati G et al., 1996), ma in studi più recenti è stata osservato un notevole incremento della prevalenza, che ha raggiunto valori di 210 casi su 100.000 abitanti (Cocco E et al, 2011). Tuttavia l'incidenza annua che in Sardegna

Età media di esordio

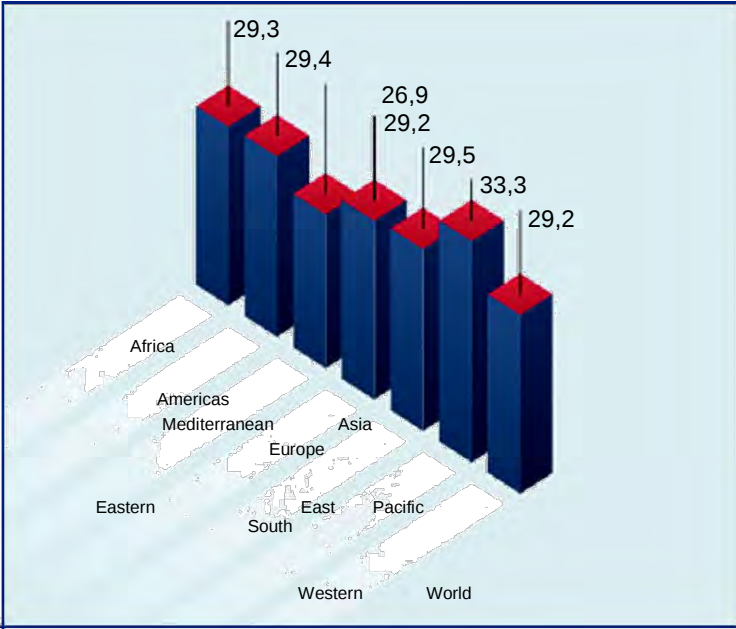


Fonte: MS ATLAS, Who, 2008

Figura 3

oscilla tra 3,4 e 6,8 per 100.000 abitanti non sarebbe, secondo alcuni au-tori, molto differente da quella riscontrata nel resto d'Italia (Kingwell E et al., 2013).

Età media di esordio



Fonte: MS ATLAS, Who, 2008

Figura 4

Decessi per sclerosi multipla (Icd10: G35) per sesso e regione di residenza. Cause iniziali e cause multiple di morte. Italia, anno 2011

Regione di residenza	Causa iniziale di morte			Cause multiple di morte (numero di casi per cui è menzionata la sclerosi multipla nel certificato, anche in presenza di altre condizioni)		
	Maschi	Femmine	Maschi e Femmine	Maschi	Femmine	Maschi e Femmine
Piemonte	18	25	43	30	40	70
Valle d'Aosta		1	1	1	2	3
Lombardia	18	29	47	29	62	91
Trentino-Alto Adige*	2	7	9	2	7	9
Bolzano*	2	4	6	2	4	6
Trento*		3	3		3	3
Veneto	14	30	44	25	43	68
Friuli-Venezia Giulia	4	11	15	5	13	18
Liguria	6	11	17	9	21	30
Emilia-Romagna	11	14	25	18	47	65
Toscana	13	22	35	22	30	52
Umbria	1	4	5	5	7	12
Marche	5	3	8	9	14	23
Lazio	19	28	47	27	41	68
Abruzzo	3	4	7	6	11	17
Molise		2	2		2	2
Campania	20	17	37	22	34	56
Puglia	8	10	18	15	21	36
Basilicata	1	4	5	2	5	7
Calabria	5	6	11	8	8	16
Sicilia	16	26	42	23	36	59
Sardegna	8	14	22	13	27	40
Estero e non indicato				1	1	2
Totale	172	268	440	272	472	744

* Per il Trentino-Alto Adige le cause multiple non sono disponibili, pertanto il numero di casi per causa iniziale corrisponde a quella per cause multiple Fonte: Istat

Tabella 1

Passando ad altre nazioni europee, si riscontra nelle **isole britanniche** una prevalenza tra 96/100.000 nell'isola di Guernsey e 200/100.000 in Scozia e Irlanda del Nord. In queste due regioni si registra la più alta incidenza an-nuale (da 7,2 a 12,2 nuovi casi per 100.000, Kingwell E. et al., 2013; Mackenzie I.S. et al., 2014).

Prevalenze molto elevate (superiori a 200/100.000) si riscontrano in alcune **aree rurali in Finlandia e in Svezia**, ove forse giocano un ruolo anche fattori genetici familiari. Al contrario prevalenze molto basse si osservano nelle stesse nazioni in gruppi etnici di origine asiatica e africana e nella popolazione Sami (Binzer M et al., 1994). Mediamente nelle nazioni scandinave, la prevalenza si aggira intorno a 150 casi su 100.000 abitanti.

In altre nazioni europee, come la Francia, la prevalenza media è di 94,7/100.000 (Fromont A. et al., 2010), mentre in Spagna oscilla tra 72 e 77/100.000 (Ares B. et al., 2007). Infine nelle nazioni del centro Europa, come Svizzera, Germania, Austria e Ungheria, le stime di prevalenza oscillano fra 62 e 128/100.000. (Kingwell E. et al. 2013).

In **Canada** la prevalenza è ancora più alta con un massimo di 350/100.000

nella regione Atlantica e valori più bassi, oscillanti tra 180-240, nel Quebec e nella British Columbia (Beck CA et al., 2005).

Negli Stati Uniti la prevalenza è più bassa rispetto al Canada, con valori intorno a 100 casi su 100.000, ma si nota una importante differenza tra gli Stati del nord e gli Stati del sud: in questi ultimi la prevalenza media è di 65,5/100.000 abitanti (Noonan CW et al., 2002).

La SM è più frequente nelle **nazioni a più alto reddito** (89 casi per 100.000 abitanti), mentre nelle nazioni più povere è di 0,5 /100.000 abitanti.

L'età media di esordio (*figure 3 e 4*) è più bassa nelle nazioni del Mediterraneo orientale (26,9 anni) seguita dall'Europa con 29,2 anni, mentre l'età di esordio più alta si riscontra nelle regioni del Pacifico Occidentale (33,3 anni).

Infine il rapporto uomini/donne si colloca mediamente intorno a 0,5, in pratica due donne colpite ogni uomo: questo rapporto è più basso in Europa (0,6) e più alto in Africa (0,33) e nelle regioni del Pacifico occidentale (0,31). Nella *tabella 1* sono riportati i dati relativi alle schede di morte in cui la sclerosi multipla era considerata la causa iniziale di morte e i casi in cui la sclerosi multipla era menzionata in presenza di altre patologie per l'anno 2011.

TEST

LA SM È UNA MALATTIA CHE INTERESSA:

- Solo la sostanza bianca
- Solo la sostanza grigia
- Sia la sostanza bianca che quella grigia;
- Solo le strutture grigie sottocorticali

LA SM È PIU' FREQUENTE:

- a) Nel sesso maschile;
- b) Nel sesso femminile con rapporto femmine/maschi 4:1
Nel sesso femminile con rapporto femmine/maschi 2:1
Nei maschi con età inferiore ai 30 anni.

RELATIVAMENTE ALLA PREVALENZA DELLA SM, L'ITALIA È CONSIDERATA:

- Zona a basso rischio
- Zona a medio rischio
- Zona ad alto rischio
- Zona a prevalenza molto trascurabile

IL RISCHIO DI SVILUPPARE LA MALATTIA NEI GEMELLI OMOZIGOTI È:

- 5-10%
- 15-30%
- 50-60%
- 60-70%

QUALI SONO LE CELLULE CHE PRODUCONO MIELINA A LIVELLO DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE?

- Gli oligodendrociti
- Le cellule di Schwann
- Gli astrociti
- I neuroni

QUAL È STATO IL PRIMO FATTORE GENETICO INDIVIDUATO, SICURAMENTE CORRELATO ALLA SM?

- Human leukocyte antigen (HLA)
- Tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha)
- Interleukin 7 (IL-7)
- Vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM1)

MODULO 2

Eziologia, patogenesi, fattori di rischio e anatomia patologica della Sclerosi Multipla (SM)

ABSTRACT

L'eziologia e la patogenesi della Sclerosi Multipla (SM) sono oggetto da molti anni di grande attenzione da parte della comunità scientifica internazionale. Tuttavia, nonostante gli sforzi profusi, la loro comprensione rimane ancora in gran parte elusiva. In questo modulo vengono descritte le teorie eziopatogenetiche attualmente più accreditate insieme ai fattori di rischio ambientali che probabilmente giocano un ruolo nella genesi della SM. Infine, sono descritti, a livello sia macroscopico sia microscopico, gli aspetti anatomico-patologici più significativi

Roberto Paternò, Anna De Filippis, Concetta Santarpia

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università Federico II, Napoli

EZIOLOGIA

L'esatta eziologia della **Sclerosi Multipla (SM)** è ancora sconosciuta. Di seguito, vengono illustrate le ipotesi eziologiche più accreditate (*figura 1*).

Sin dalla prima descrizione della malattia, da parte del patologo inglese Jean Cruveilhier nel 1835, si è a lungo dibattuto sull'eziologia della SM. Kurtzke JF et al. (1985) avevano già osservato in un numero ampio di pazienti affetti da SM (5.305 casi), un incremento del rischio di sviluppare la patologia procedendo verso i Poli. Tale dato era confermato, sempre dallo stesso autore, dall'osservazione di una coorte di sudafricani bianchi affetti da SM: il rischio di contrarre la patologia, per i soggetti immigrati in Sudafrica prima dei quindici anni di età era simile a quello del Paese ospitante, mentre nei soggetti immigrati dopo quell'età, il rischio era lo stesso del Paese d'origine (Dean G, Kurtzke JF 1971). Il concetto di prevalenza della malattia collegata alla latitudine è tuttavia in parte rimesso in discussione alla luce delle ultime indagini epidemiologiche già illustrate nel primo modulo di questo Ecm.

La SM è una malattia tipica dei climi temperati e infatti in entrambi gli emisferi la sua prevalenza diminuisce al diminuire della latitudine. In particolare la SM è più frequente nei Paesi nella parte centrale e settentrionale dell'Europa e del nord America. Tuttavia in alcune aree del mondo, indipendentemente dalla latitudine, sono presenti elevati tassi di prevalenza (vedi la Sardegna) suggerendo che nella SM sono implicati **fattori ambientali**. Poiché la **prevalenza** e l'**incidenza** della SM presentano grandi differenze all'interno di aree con popolazioni stabili ed etnicamente omogenee (Rosati G, 2001), essa potrebbe essere una malattia con una distribuzione non omogenea nello spazio e nel tempo.

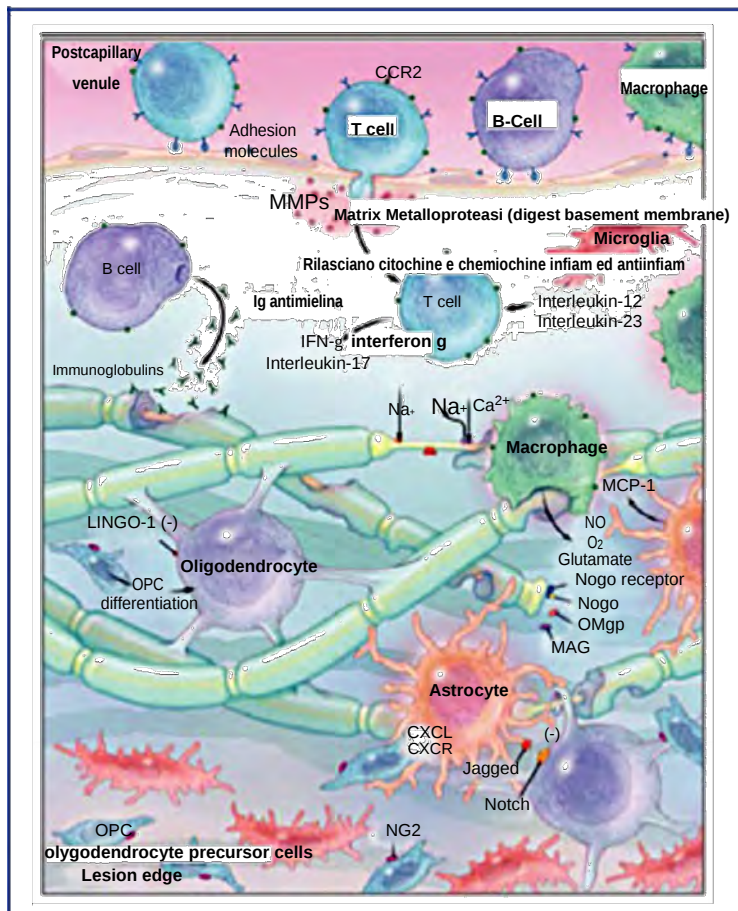
possibile che l'agente eziologico, responsabile della malattia, si diffonda da zona a zona, da una popolazione all'altra e sia in grado di cambiare la sua concentrazione nel tempo. Queste caratteristiche sembrano tipiche di un agente infettivo. Uno dei più importanti studi epidemiologici sulla SM descrive l'aumento dell'incidenza della malattia nelle Isole Faroe, localizzate nel nord Atlantico, dopo l'occupazione militare da parte di soldati britannici tra il 1941 e il 1944 (Kurtzke JF, Heltberg A 2001), in un'area dove la malattia era sconosciuta. Questo evento dimostra che il **fattore ambientale** non è solo endemico, ma può essere trasportato da una zona all'altra del mondo.

I **virus** hanno attirato l'attenzione dei ricercatori in seguito all'osservazione dell'associazione tra le infezioni virali delle vie respiratorie superiori, e forme recidivanti di SM e cross-reattività tra proteine della guaina mielinica e antigeni virali (Wucherpfennig KW, Strominger JL; 1995).

Molti studi testimoniano quanto il rischio di contrarre la SM sia associato alla località geografica in cui il soggetto cresce, a conferma, ancora una volta, di quanto siano importanti i fattori ambientali nella genesi della patologia. Uno di questi fattori sembrerebbe essere la **vitamina D**. A sostegno di tale ipotesi in numerosi studi si riporta una riduzione dei livelli ematici di **vitamina D** nei pazienti con SM; al contrario alti livelli ematici di vitamina D riducono il rischio di contrarre la malattia. Forse per questo motivo, nelle regioni più lontane dall'Equatore si riscontra una maggior incidenza di SM (Solomon AJ, Whitham RH; 2010).

Ulteriore conferma del ruolo importante della vitamina D proviene da osservazioni di numerosi studi internazionali, di recente pubblicazione (Ascherio A. et al. 2014). In questi studi si evidenzia come i livelli di vitamina D, nelle prime

Eziopatogenesi della sclerosi multipla



Fonte: modificata da N Engl J Med vol 354:9 March 2, 2006

Figura 1

fasi di SM, possano essere predittivi del decorso della SM. In linea generale i risultati suggeriscono che la vitamina D ha un potente effetto protettivo nel processo eziologico della patologia. Nei soggetti con livelli di vitamina D più alti l'attività della malattia e la progressione sono ridotte, al contrario dei soggetti con livelli di vitamina D più bassi. Per questo motivo i ricercatori ritengono che sia importante avere livelli normali di questa vitamina che, specie nel mondo occidentale, sono bassi.

PATOGENESI

Molte evidenze suggeriscono che nella patogenesi della SM abbia un ruolo determinante l'interazione tra fattori ambientali e predisposizione genetica. Tra i fattori ambientali, sul finire degli anni Novanta del secolo scorso, sono stati studiati alcuni microrganismi, in particolare i **virus**.

La teoria del coinvolgimento dei virus nella patogenesi della SM è basata principalmente sulla osservazione delle alterazioni nella immunità umorale e cellulo-mediata in relazione ad agenti virali. È noto che i virus possono riattivarsi dopo anni di latenza (Owens GP; 2011), ma nella SM non è chiaro se sia un singolo virus in grado di agire come *trigger* nello sviluppo della malattia (Virtanen JO, Jacobson S, 2012). È stato dimostrato che le sequenze peptidiche di agenti virali molto comuni, come il virus di Epstein Barr (EBV), il

virus dell'influenza tipo A, il virus del papilloma umano (HPV) e l'*human herpes virus 6* (HHV-6) (Bray PF, et al. 1992; Markovic-Plese S, et al. 2005; Ruiz PJ, et al. 1999; Tait AR, Straus SK, 2008; Wolfson C, Talbot P, 2002; Salvetti M, et al., 2009) hanno una sequenza aminoacidica simile a quella della **proteina basica della mielina (MBP)**. Inoltre, per ogni singolo virus, sono state evidenziati particolari collegamenti con la patogenesi della SM. Per esempio, il rischio di SM è estremamente basso negli individui EBV negativi, ma aumenta in maniera significativa dopo l'infezione da EBV. L'importanza del ruolo dell'EBV nella patogenesi della SM proviene anche dall'osservazione di un incremento di anticorpi anti-EBV e in particolare contro l'antigene EBNA1 prima dell'inizio della SM, e di un aumento del rischio di SM tra i bambini EBV-positivi (Ascherio A, 2010).

L'HHV-6 è stato identificato più spesso nelle aree demielinizzate che nella sostanza bianca apparentemente normale nei pazienti con SM; inoltre, è stata osservata la riattivazione del HHV-6 durante le recidive cliniche della patologia.

I dati riguardanti l'importanza dell'EBV nella patogenesi della SM sembrano ulteriormente confermati dalla presenza, in corso di SM, di una più alta inci-

denza di cellule B con infezione latente da EBV (Tørring C et al. 2014). Tuttavia in ricerche più recenti, attraverso l'utilizzo di un disegno prospettico di coorte, non è stato possibile evidenziare, in maniera convincente, una riattivazione dei parametri relativi all'EBV e all'HHV-6 in relazione sia al rischio ricaduta sia al rischio progressione della disabilità (Simpson S Jr et al. 2014). Per cercare di risolvere questo apparente contrasto alcuni autori avanzano l'ipotesi di una correlazione tra **ipovitaminosi D e attività dell'EBV** nella patofisiologia della SM (Ramien C, et al. 2014).

Un altro virus, il *John Cunningham Virus* (JCV), un *poliomavirus* umano, precedentemente noto come *papovavirus* geneticamente simile ai virus BK e SV40 è in grado di infettare gli oligodendrociti. Il JCV è stato messo in correlazione con la **leucoencefalopatia multifocale progressiva**, malattia demielinizzante per alcuni versi simile alla SM. Alcuni autori hanno evidenziato nelle placche provenienti da soggetti con SM la presenza di materiale genetico appartenente ad agenti batterici quali *Chlamidiapneumoniae*, *Borrelia burgdorferi*, e HSV6 (Wolfson C, Talbot P, 2002). Allo stato tuttavia non è stato realizzato alcun modello patogenetico virale o batterico soddisfacente per la SM. Infine, in altri studi clinici è stato evidenziato che le infezioni virali respiratorie e gastrointestinali, che possono precedere l'inizio della malattia, hanno una frequenza molto variabile, dal 5 al 50 per cento. Oltre all'ipotesi "**infettiva pura**" esiste una teoria che spiegherebbe la latenza tra un'eventuale infezione e l'insorgenza della patologia: è l'ipotesi del "**mimetismo molecolare**". Un'opinione assai condivisa è che la riattivazione della patologia sia legata all'attivazione di una reazione autoimmune, in grado di danneggiare alcuni componenti della mielina. Nel siero e nel liquor dei pazienti con SM si riscontrano specifici anticorpi (IgG) diretti contro proteine mieliniche, tra cui, la **MBP**. Queste IgG, insieme ai **linfociti T** che interagiscono con la MBP e altri proteolipidi mielinici, aumentano nelle fasi attive della malattia. In parallelo a queste osservazioni si è osservato che numerose sequenze polipeptidiche di virus quali l'EBV, il virus dell'influenza A, l'HPV e l'HSV 6 (Tait AR, Straus SK, 2008; Wolfson C, Talbot P, 2002; Salvetti M, et al., 2009) hanno sequenze aminoacidiche simili a quelle della MBP. Si tratta, come detto prima, del **mimetismo molecolare**, comune ad altre malattie a patogenesi immunitaria, tra cui la sindrome di Guillain-Barré o la degenerazione cerebellare subacuta.

Berger et al. (2003) hanno evidenziato una relazione fra l'evoluzione clinica della SM e la presenza di anticorpi sia contro la MBP sia contro la **glicoproteina della mielina degli oligodendrociti (MOG)**. Gli stessi ricercatori hanno segnalato che l'assenza di tali anticorpi, riscontrata nel 38 per cento della popolazione da loro studiata, identificava un gruppo di pazienti con prognosi migliore. È stato anche dimostrato che la MBP e la MOG sono in grado di attivare **linfociti TCD41** che a loro volta, attivano i linfociti B. Questi ultimi rilasciano molecole di adesione alla membrana e citochine infiammatorie, che a loro volta sono in grado di alterare la **barriera emato-encefalica (blood brain barrier BBB)** e di indurre necrosi sia degli assoni sia degli oligodendrociti (French-Constant C., 1994).

Nella maggior parte delle teorie sulla **patogenesi immunitaria** della SM è inclusa un'alterazione della **BBB** evidenziata dall'adesione dei linfociti alle cellule endoteliali. Studi di risonanza magnetica (MR) nelle fasi precoci della patologia suggeriscono che la maggior parte delle lesioni sono precedute da una distruzione focale della BBB che facilita l'ingresso delle **cellule T autoreattive nel SNC** (Kermode AG et al., 1990). Recentemente, in modelli sperimentali su animali di **encefalomielite autoimmune sperimentale (EAE)**, è stato dimostrato che la rottura della BBB è innescata da cellule T di memoria esprimenti CCR-6. L'effetto istopatologico di questi meccanismi infiammatori è il danno alla guaina mielinica con formazione della placca demielinizzante. Come già riportato nel primo modulo, si ribadisce che il principale effetto della **demielinizzazione** è l'ostacolo alla conduzione del segnale elettrico da un nodo di Ranvier al successivo: si determina così un deficit della trasmissione elettrica che è alla base di gran parte delle disfunzioni delle fibre centrali e periferiche nelle malattie demielinizzanti, deficit che provoca la comparsa dei segni e dei sintomi propri della SM.

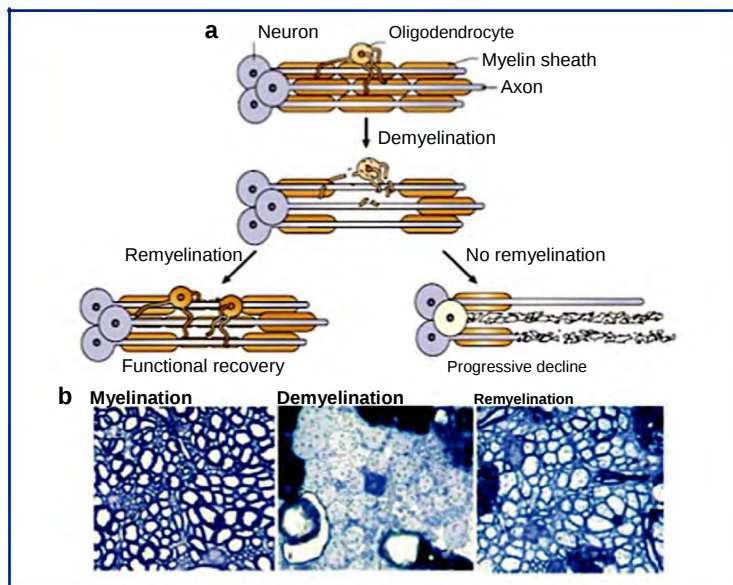
Nonostante tutte le nuove informazioni, che si vanno accumulando negli anni, i meccanismi immunitari della SM non sono ancora completamente noti. Degna di nota è la dimostrazione, derivante da studi neuropatologici del processo di **rimielinizzazione** nell'ambito delle lesioni da SM: quando si verifica si producono fibre finemente mielinizzate che formano le cosiddette **placche ombra**. A livello istologico nelle aree di demielinizzazione si evidenzia anche una distruzione degli oligodendrociti. Alcune di queste cellule tuttavia sopravvivono, anche se con capacità proliferative ridotte, insieme a elementi precursori, gli OPCs, che si differenziano in oligodendrociti maturi, responsabili del rivestimento mielinico degli assoni (Prineas JW, et al. 1993). Un'altra conferma del ruolo centrale degli oligodendrociti nella patogenesi della SM ci viene dagli studi biotipici e autotipici di Barnett e Prineas: in sette casi su dodici sono state evidenziate lesioni con oligodendrociti apoptotici in assenza di risposte infiammatorie o di attivazione macrofagica (figura 2).

FATTORI DI RISCHIO

Come è stato prima riportato, numerosi dati epidemiologici suggeriscono l'intervento di fattori ambientali nella genesi della SM. I fattori ambientali proposti come possibili fattori di rischio della SM sono vari. Oltre ai microorganismi, illustrati in precedenza vanno considerati anche l'avvelenamento da **metalli pesanti**, l'inquinamento industriale, l'igiene personale, l'**alimentazione**, il puerperio e i **traumi fisici**.

Un fattore ambientale che sta riscontrando grande interesse è l'alimentazione (Pasquinelli S, Solaro C. 2008): le diverse abitudini alimentari

Destino dei neuroni demielinizzati



Fonte: Nature Reviews /Neuroscience vol 9,839 November 2008

Figura 2

sembrano fornire spiegazioni soddisfacenti per la distribuzione non omogenea della SM nelle diverse aree geografiche.

Il ruolo dell'**alimentazione** nella SM è motivo di attenzione da parte dei ricercatori. Le infiammazioni del SNC sono attivate e tenute attive dai mediatori dell'infiammazione prodotti dall'acido arachidonico. La quantità effettiva di acido arachidonico presente nel corpo dipende dall'apporto esterno tramite l'**alimentazione**. Per questo motivo i soggetti affetti da SM dovrebbero limitare il più possibile l'assunzione di alimenti contenenti acido arachidonico (carne, insaccati, uova, altri prodotti animali) per evitare di favorire l'insorgenza di nuovi focolai di infiammazione. Inoltre si dovrebbero preferire alimenti vegetali contenenti una grande quantità di pigmenti, sostanze odorose e aromi che possono rinforzare il sistema immunitario e proteggere il corpo dai radicali liberi. È da preferire anche il pesce in quanto contiene elevate quantità di acido eicosapentanoico (EPA) dal forte effetto antinfiammatorio. Nel 2014, alcuni ricercatori hanno dimostrato una importante associazione tra le **corrette abitudini alimentari** e una migliore qualità della vita nonché un livello di disabilità più basso per i soggetti affetti da SM (Hadgkiss et al, 2014).

Il possibile ruolo dei **traumi** nella comparsa della SM è difficile da valutare. In alcuni studi è stato osservato che l'incidenza dei traumi, entro un periodo di tre mesi precedenti l'insorgenza della SM, è leggermente aumentato in rapporto a un gruppo di controllo di pazienti ospedalizzati. Tuttavia uno dei più significativi studi prospettici sulla relazione tra i traumi fisici e SM è quello di Sibley et al. (1991), eseguito su 170 pazienti affetti da SM e su 134 controlli per un periodo medio di 5 anni e non ha dimostrato alcuna significativa correlazione con gli episodi traumatici sia sull'incidenza delle esacerbazioni sia sulla progressione della SM.

Numerosi sono gli studi presenti in letteratura scientifica che evidenziano la stretta correlazione tra il **fumo di sigaretta** e l'insorgenza della malattia (ODD Ratio ≈1,5) con un rischio maggiore negli uomini (O'Gorman C et al, 2014).

BARRIERA EMATO-ENCEFALICA (BEE)*: STRUTTURA E FUNZIONI

La costanza della composizione chimica e delle proprietà fisiche del sangue e degli altri liquidi biologici si realizza (con il termine "autoregolazione cerebrale" di solito si fa riferimento al controllo del flusso sanguigno nell'encefalo) per mezzo di meccanismi **omeostatici che sono** essenziali per la vita degli individui; tra questi meccanismi, nel sistema nervoso centrale, la barriera emato-encefalica gioca un ruolo chiave.

Nel **Sistema Nervoso (SN)** si distinguono quattro compartimenti liquidi con funzioni diverse, ma fondamentali, nella rete dei sistemi di auto-controllo biologico degli organismi (vedi *schema*).

Compartimenti di liquidi nel SN

Liquido intra-cellulare o citosol: (nutrienti, ioni, proteine e prodotti del catabolismo); sede di molte vie metaboliche.	Liquido interstiziale: bagna neuroni e glia; nessun rapporto metabolico diretto tra sangue e neuroni.	Liquido cefalo-rachidiano (LCR): prodotto nei plessi corioidei dei ventricoli cerebrali, diffonde in direzione caudale; ha funzione protettiva e nutritiva del cervello e del midollo spinale.	Sangue: molte sostanze non passano liberamente dal sangue verso il LCR e interstiziale per la presenza della BEE.
--	--	---	--

Il **sistema circolatorio**, negli organismi superiori, serve anche a garantire gli scambi di sostanze che avvengono a livello dei **capillari**, tra sangue e liquido interstiziale. Tali scambi sono regolati da specifici meccanismi fisici e chimici, ma anche da meccanismi che consentono di aumentare il flusso sanguigno nei vasi.

I **capillari** che si trovano nei **differenti tessuti** sono diversamente selettivi, ma tutti sono permeabili all'O₂, al CO₂, al glucosio e a piccoli ioni come Na⁺ e Cl⁻. Per quanto riguarda altre sostanze, vi sono forti differenze da tessuto a tessuto: i **capillari del cervello**, per esempio, lasciano passare poche categorie di sostanze, mentre i capillari del tratto digerente, per l'assorbimento di sostanze nutritive e dei reni, per quanto riguarda i prodotti di rifiuto, sono meno selettivi.

La **barriera emato-encefalica (Blood Brain Barrier, BBB)** è caratterizzata da due importanti proprietà delle cellule endoteliali dei capillari cerebrali, che rendono selettivo il passaggio di molecole dal sangue al cervello e viceversa:

- presenza di **giunzioni serrate** tra le cellule endoteliali, a differenza del resto dei capillari dell'organismo formati da **endotelio fenestrato**;
- mancanza di sistemi di trasporto mediati da vescicole.

Per raggiungere il liquido interstiziale cerebrale e il LCR, le diverse molecole devono attraversare la membrana plasmatica delle cellule endoteliali cerebrali e la loro diffusione dipenderà soprattutto dalla loro solubilità nei **lipidi di membrana**. Nell'attraversamento della barriera sono favorite le molecole liposolubili (per esempio alcool, caffeina), mentre le molecole idrosolubili (per esempio glucosio, amino-acidi, ioni) necessitano di trasportatori e canali ionici specifici.

Nella costituzione della BEE, un ruolo fondamentale è svolto dalle cellule gliali, somiglianti a stelle, gli **astrociti**.

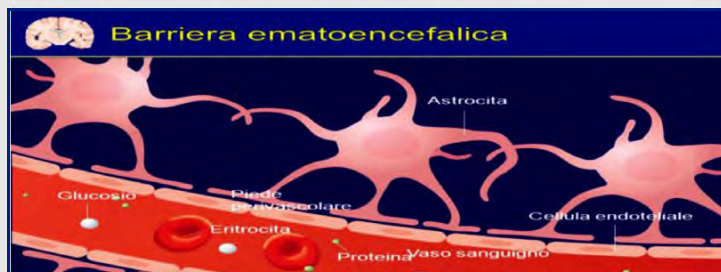
Queste particolari cellule di neuroglia, di origine ectodermica, sono caratterizzate da processi **fibrosi** e **protoplasmatici**.

Gli **astrociti fibrosi** sono presenti soprattutto nella **sostanza bianca cerebrale** e sono dotati di processi citoplasmatici lunghi, sottili e ramificati contenenti numerose strutture fibrillari. Gli astrociti protoplasmatici sono presenti nella sostanza grigia.

Gli **astrociti**, con i loro prolungamenti, detti anche pedicelli, circondano i capillari che irrano il SNC, avvolgendo l'endotelio in modo da formare una vera e propria barriera detta, appunto, BEE (vedi *figura sotto*), in modo da rendere selettivi i vasi del tessuto cerebrale.

In conclusione, la BEE è una struttura anatomica funzionale interposta tra sangue e parenchima nervoso che regola selettivamente il passaggio di sostanze chimiche dal sangue verso il cervello e viceversa, proteggendo il SN da avvelenamenti e intossicazioni da vari agenti.

Questo meccanismo cellulare di **filtro**, a livello cerebrale, fu scoperto dal Nobel Paolo Ehrlich, alla fine del XIX secolo. Questo scienziato, con l'uso di coloranti, iniettati sperimentalmente negli animali, osservò che il pigmento anilina colorava qualsiasi organo di un animale, eccetto il cervello. Con esperienze successive, iniettando, direttamente il pigmento nel fluido spinale, fu riscontrata la colorazione del cervello e non del resto del corpo. Queste ricerche hanno indicato l'esistenza della "barriera" tra le strutture cerebrali ed extracerebrali.



ANATOMIA PATOLOGICA

Il termine **Sclerosi Multipla** deriva dalle multiple aree di demielinizzazione visibili alle osservazioni macroscopiche di cervelli prelevati da soggetti affetti dalla patologia. Queste lesioni, chiamate placche (da cui anche l'altro nome della malattia, **sclerosi a placche**) per la loro chiara delimitazione rispetto al tessuto circostante, hanno un colore grigio-rosa e vengono rinvenute principalmente a livello delle aree periventricolari, nel tronco encefalico, nel cervelletto, a livello dei nervi ottici e del chiasma ottico e nel midollo spinale, quasi sempre confinate a livello della sostanza bianca (Marik C, et al., 2007). Esse sono facilmente distinguibili dalla restante sostanza bianca e hanno misure variabili da 1-2 mm fino a qualche centimetro.

Nella fase acuta di demielinizzazione, all'interno delle lesioni, è presente infiltrazione di cellule mononucleari (principalmente linfociti T e macrofagi) con successiva perdita di mielina.

Nella fase cronica della malattia, all'interno delle placche, oltre alla demielinizzazione, si può osservare danneggiamento degli assoni e dei neuroni. All'esame **macroscopico** le placche più recenti appaiono di colorito rosaceo e sono molli ed edematose (**placca acuta attiva**). Con il passare del tempo ai segni di flogosi si associa la degradazione della mielina (**placca cronica attiva**). Nella fase successiva si osserva un'evoluzione di tipo cicatriziale con intensa gliosi astrocitaria reattiva (**placca cronica silente**), caratterizzata da consistenza più dura rispetto al parenchima circostante, colore grigiastro e contorni ben definiti (Raine C.J., 1978).

Il danno principale, a livello del SNC, è quindi rappresentato dalle zone di demielinizzazione che si generano dalla confluenza di piccole aree di demielinizzazioni perivenose. Bisogna ricordare che la mielina è la sostanza fondamentale della guaina mielinica che riveste gli assoni delle cellule neuronali del SNC ed è

fondamentale per la trasmissione dell'impulso nervoso. La mielina è prodotta ►

dagli oligodendrociti ed è composta da lamelle sovrapposte di sostanza lipidica (Hagemeyer K et al., 2012).

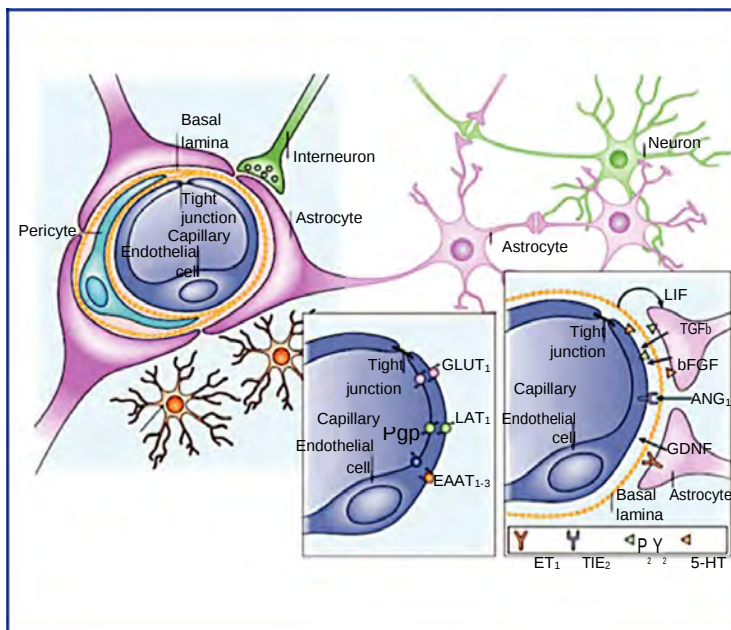
In una analisi microscopica di Lucchinetti C et al. (2000) su 83 campioni biop-tici e autoptici provenienti da cervelli di pazienti con SM, classificati in vari differenti sottogruppi istologici, la maggior parte delle risposte infiammatorie era caratterizzata da un'ampia deposizione perivenulare di immunoglobuline e complemento, a sostegno di una patogenesi umorale. In alcuni pazienti, l'infiammazione era presente solo nella porzione periferica delle placche con una marcata apoptosi degli oligodendrociti e, infine, in altri si evidenziava una perdita completa degli oligodendrociti in assenza di apoptosi e rimielinizzazione.

Studi sperimentali su animali hanno evidenziato che stress acuti sono in grado di distruggere la BBB, accorciano i tempi di induzione dell'EAE (Karagkouni A et al., 2013).

Anche in studi clinici è stato visto che il danno alla BBB, osservato con la RM, si verifica prima dell'insorgenza di sintomi clinici e persiste per tutto il corso della malattia (Kermode AG, et al. 1990) (figura 3).

Infine un'osservazione ormai consolidata da numerosi lavori conferma la pre-senza, sia nelle placche recenti sia in quelle di vecchia data, nelle aree dove gli assoni sono ancora integri, di meccanismi di riparazione della mielina, che ven-gono chiamati **processi di rimielinizzazione**. Questi meccanismi di riparazione, nei soggetti con SM, non riescono a ricostruire completamente la guaina mielinica e a ristabilire la normale conduzione degli impulsi elettrici (Prineas JW and Connell F. 1979)

Costituenti cellulari della BBB



Fonte: Nature Reviews/Neuroscience vol 7 ,41 January 2006)

Figura 3

TEST

IL RISCHIO DI SVILUPPARE LA SCLEROSI

MULTIPLA: a) Subisce un incremento avvicinandosi ai Poli

- b) Subisce un incremento avvicinandosi all'Equatore
È indipendente dalla latitudine
È maggiore in Africa

PER "MIMETISMO MOLECOLARE NELLA SCLEROSI MULTIPLA" SI INTENDE CHE:

C'è un coinvolgimento dell'autoimmunità
È difficile diagnosticare la sclerosi multipla
La presenza di anticorpi specifici (IgG) rende difficile la diagnosi
Le IgG si legano agli oligodendrociti

L'ALTERAZIONE DELLA BLOOD BRAIN BARRIER (BBB) NELLA SCLEROSI MULTIPLA È DETERMINATA DA:

Citochine
Virus e batteri
Agenti chimici
Tutte le precedenti

NELLA PATOGENESI DELLA SCLEROSI MULTIPLA UN RUOLO DETERMINANTE È SVOLTO DA:

Fattori ambientali e predisposizione genetica
Solo dai fattori ambientali
Alimentazione
Agenti chimici

LE PLACCHE, TIPICHE LESIONI DELLA SCLEROSI MULTIPLA, SI TROVANO CONFINATE:

Nell'encefalo
Nel midollo spinale
Nel cervelletto
Tutte le precedenti

NELLA PATOGENESI DELLA SCLEROSI MULTIPLA a)

- La riattivazione dei virus, dopo anni di latenza, può giocare un ruolo significativo
b) Il virus di Epstein Barr (EBV) è uno dei maggiori indiziati
Le risposte A e B sono sbagliate
Le risposte A e B sono corrette

MODULO 3

Sclerosi Multipla: sintomatologia clinica e differenti decorsi della malattia

ABSTRACT

Vengono illustrati in questo modulo i sintomi più comuni della Sclerosi Multipla, sia nella fase di esordio sia durante il periodo di stabilizzazione e sono altresì elencate le varie forme di malattia in relazione al decorso. Oltre ai disturbi motori e sensitivi, viene dato risalto alla presenza di deficit cognitivi che possono manifestarsi anche nelle prime fasi di malattia

Pietro Biagio Carrieri¹, Giuseppe Orefice¹ Dipartimento di Neuroscienze, scienze riproduttive e odontostomatologiche, Università Federico II, Napoli

SEGNI E SINTOMI

La Sclerosi Multipla (SM) determina l'insorgenza di un'ampia varietà di segni e sintomi clinici, in quanto le lesioni demielinizzanti tipiche della malattia, le cosiddette placche, possono colpire differenti aree dell'encefalo, del midollo spinale o i nervi ottici. A seconda della sua localizzazione, una placca può causare un deficit motorio o sensitivo a carico di un arto, oppure una diplopia, oppure un disturbo della coordinazione motoria, anche se nessun segno o sintomo può essere considerato patognomonico della malattia. Nella *tabella 2* e nella *figura 1* sono riportate le aree del Sistema Nervoso Centrale (SNC) maggiormente coinvolte e la relativa sintomatologia.



Frequenza percentuale dei sintomi
e segni di esordio della SM

Deficit motorio	34,1% - 40%
Neurite ottica	22% - 31,7%
Turbe sensitive	21% - 48,3%
Tronco-encefalo	17% - 22,6%

Tabella 1

In 2/3 dei casi i sintomi si presentano isolati nelle prime fasi della malattia e alcuni di questi sintomi hanno una frequenza maggiore rispetto ad altri, specie all'esordio (*tabella 1*). In circa il 70 per cento dei soggetti la sintomatologia si manifesta in modo acuto, mentre nei restanti casi i sintomi assumono un andamento lentamente progressivo. La maggior parte degli studi attribuisce ai **disturbi motori, visivi e sensitivi**, con prevalenza per questi ultimi, la modalità più comune di esordio della malattia.

SINTOMATOLOGIA DI ESORDIO

L'età di esordio più comune è tra i 18 e i 45 anni, anche se sono presenti forme precoci, nell'infanzia e nell'adolescenza, oppure tardive, oltre i 45 anni di età. La maggior parte dei pazienti che svilupperanno una SM, clinicamente definita (SMCD), presenta, come modalità di esordio, un disturbo neurologico acuto o subacuto, della durata di almeno ventiquattro ore, compatibile con una lesione demielinizzante di una specifica area del SNC. Sono descritte di seguito le aree del SNC più frequentemente colpite con i relativi sintomi.

Disturbi motori

La frequenza di un deficit motorio, da lesione della via piramidale (*box nella pagina a fianco*) in corso di SM, è molto elevata. Il disturbo motorio si può manifestare con ipostenia a entrambi gli arti inferiori (**paraparesi**), oppure

Sintomi e segni principali della SM

Sistema interessato	Sintomatologia
Nervo ottico	Neurite ottica retrobulbare
Via motoria	Deficit di forza degli arti; spasticità
Vie sensitive	Disturbi soggettivi e oggettivi delle sensibilità; segno di Lhermitte; atassia sensitiva
Cervelletto e vie cerebellari	Atassia, nistagmo, parola scandita
Tronco-encefalo (FLM)*	Oftalmoplegia internucleare
Vie vegetative	Disfunzioni sfinteriche e sessuali
Corteccia cerebrale	Deficit cognitivi

* FLM: Fascicolo Longitudinale Mediale

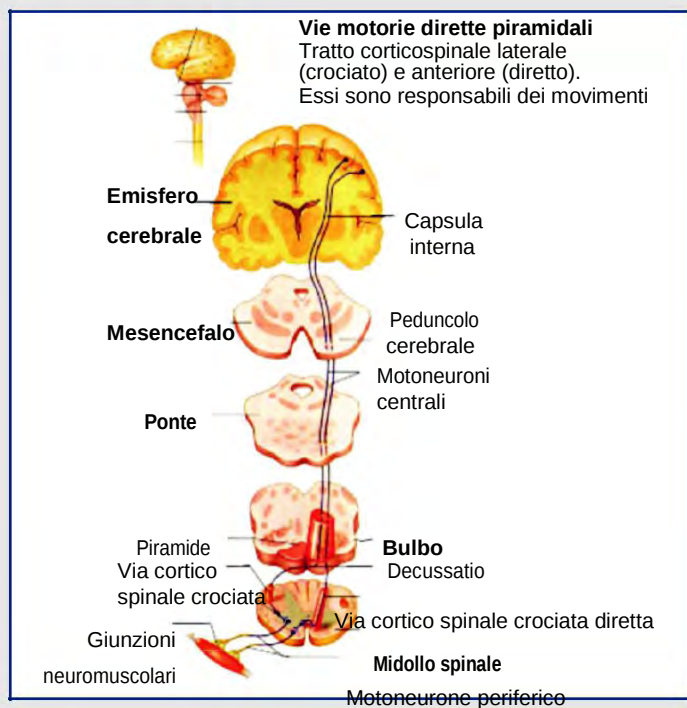
Tabella 2

SNC: VIE MOTORIE CORTICO-SPINALI O SISTEMA PIRAMIDALE

Gli impulsi motori somatici, inviati dall'area motoria del cervello, raggiungono le strutture periferiche attraverso due differenti neuroni di moto: il **primo**, detto anche primo motoneurone di moto o motoneurone centrale, e il **secondo**, detto secondo motoneurone o motoneurone periferico.

Il motoneurone centrale, sia a livello del tronco-encefalo sia a livello del midollo spinale, si mette in contatto con il motoneurone periferico e, in questo modo, gli impulsi provenienti dall'area motoria raggiungono la periferia e, in particolare, la muscolatura volontaria determinandone la contrazione.

Nello specifico, l'insieme degli assoni che prendono origine dal motoneurone centrale, collocato nella corteccia motoria dell'encefalo, costituiscono la **via piramidale** che si incrocia in massima parte (circa l'85 per cento) nel bulbo formando il **fascio piramidale crociato**. Questo spiega perché gli emisferi cerebrali controllano il lato opposto del nostro corpo. Solo una piccola parte delle vie piramidali, corrispondente a circa il 15 per cento, resta dallo stesso lato, costituendo il **fascio piramidale diretto** (figura sotto)



Principali segni e sintomi della Sclerosi Multipla

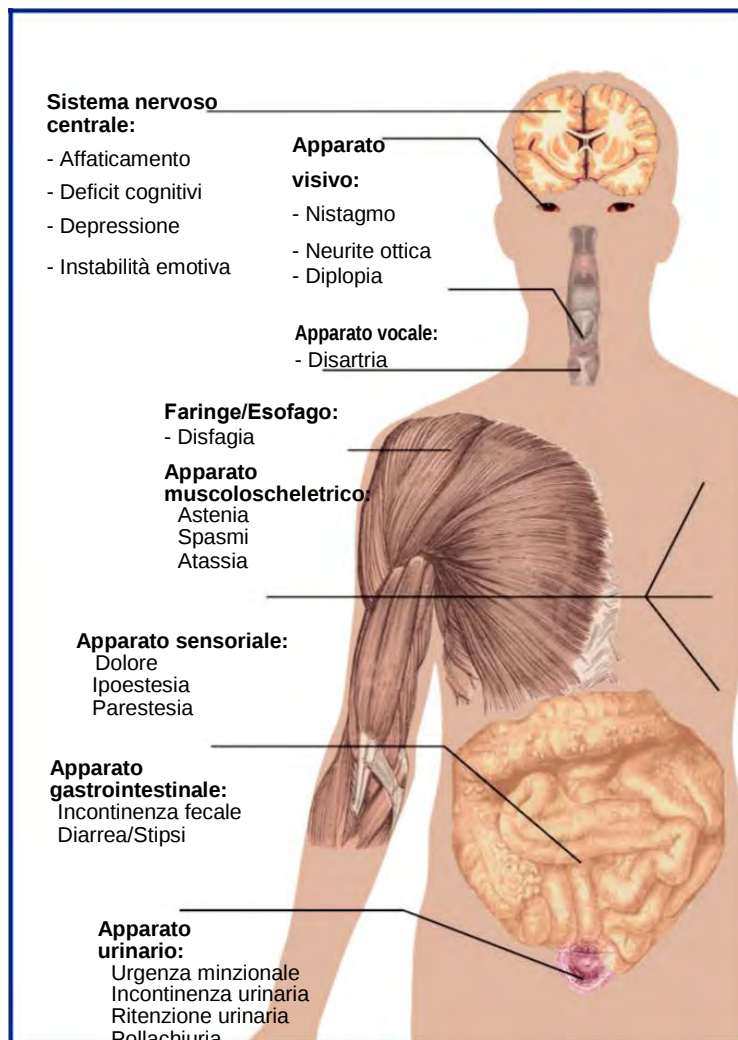


Figura 1

agli arti di uno stesso lato (**emiparesi**) o più raramente a un solo arto (**monoparesi**). I disturbi motori sono particolarmente evidenti nelle forme progressive di SM: la comparsa di una **paraparesi spastica progressiva** è la modalità di esordio più comune della forma primaria progressiva. All'esame obiettivo neurologico si rilevano riflessi tendinei molto vivaci, clono del piede e segno di Babinski. Talora compare precocemente anche spasticità che diventa più frequente nella fase di stabilizzazione della malattia.

Disturbi sensitivi

Sono molto frequenti sin dall'esordio della malattia, ma variabili nella loro presentazione. Sono causati da un interessamento della via spino-talamica, dei cordoni posteriori del midollo spinale o delle zone di ingresso delle radici posteriori dei nervi spinali. Possono essere sia di tipo **soggettivo** (parestesie sotto forma di formicolio o di sensazione di intorpidimento di un arto, oppure di costrizione a cintura o di corsetto nella regione toraco-addominale), sia di tipo **oggettivo** come ipoestesia tattile, disestesie, deficit della sensibilità profonda con riduzione della sensibilità vibratoria specie degli arti inferiori.

Il **segno di Lhermitte** consiste in una sensazione di scossa elettrica che si propaga lungo il rachide fino agli arti inferiori, indotta dai movimenti di fles-sione del capo. Questo sintomo, legato al coinvolgimento dei cordoni po-steriori del midollo cervicale, è abbastanza frequente in corso di SM, anche se non è specifico per questa affezione, potendosi riscontrare in altre pato-logie che coinvolgono il midollo cervicale.

Neurite ottica retrobulbare (NOR)

una delle modalità di esordio più frequente. Si manifesta con una riduzione dell'acuità visiva riferita come sensazione di nebbia, associata spesso a dolo-ri nei movimenti dei globi oculari, specie verso l'alto. Il deficit visivo può essere particolarmente grave fino all'**amaurosi** completa. L'esame del fondo oculare è per lo più normale; può essere invece alterata la percezione dei colori con una discromatopsia dell'asse verde-rosso. All'esame del campo visivo si riscontra uno scotoma centrale o paracentrale. Dopo circa 3-4 settimane, il 50 per cento dei pazienti va incontro a recupero completo dell'acuità visiva, mentre nel restante 50 per cento c'è un notevole miglioramento. Una alte-razione del potenziale evocato visivo, con aumento della sua latenza, si può riscontrare anche in caso di guarigione clinica completa. Il reperto oftalmo-scopico di pallore temporale della papilla è invece un esito tardivo della malat-tia. Il numero di soggetti con NOR che svilupperanno una SM è molto variabile nelle diverse casistiche. È del 30 per cento dopo cinque anni, in studi condotti negli Usa, mentre in Australia è del 40 per cento dopo una media di tredici anni di malattia. In Italia il tasso di conversione è del 13 per cento dopo due anni, del 30 dopo quattro e giunge quasi al 50 dopo dieci (Ghezzi et al., 2000).

Interessamento del tronco-encefalo

Un sintomo di più frequente riscontro è costituito dalla **diplopia**: si può realiz-zare per interessamento dei nervi oculomotori (III, IV e, più frequentemente, VI) oppure per un danno a carico del fascicolo longitudinale mediale (FLM) con oftalmoplegia internucleare (*figura 2*).

Una **nevralgia del trigemino** può verificarsi nell'1-2 per cento dei casi e può associarsi a un disturbo obiettivo della sensibilità nel territorio d'innerva-zione del nervo trigemino. La comparsa in un soggetto di giovane età di una nevralgia trigeminale deve far sospettare una SM. Il **VII nervo cranico** (nervo facciale) può essere invece interessato da una paralisi periferica, mentre la comparsa di vertigini e di ipoacusia è espressione di un danno a carico del-VIII nervo cranico (nervo acustico) (*figura 2*).

Mielite trasversa

Rappresenta una modalità più rara di esordio rispetto alla neurite ottica. Si manifesta con paraparesi o paraplegia simmetrica o asimmetrica, parestesie, perdita della sensibilità profonda alle estremità inferiori, oppure deficit sensitivo con livello **metamerico** in relazione alla sede della lesione a carico del midollo spinale (*figura 3*). Possono essere presenti anche disfunzioni sfinteriche e segno di Babinski bilaterale. Spesso i disturbi sono di lieve en-tità con prevalenza dei sintomi sensitivi.

Disturbi cerebellari

L'interessamento del cervelletto o dei peduncoli cerebellari è un disturbo molto frequente sia all'esordio sia nell'ulteriore decorso della malattia. Si manifesta con atassia statica e dinamica (andatura atassica cerebellare), dismetria, tremore intenzionale, nistagmo e disartria. La classica **triade di**

Base encefalo con l'origine dei nervi cranici

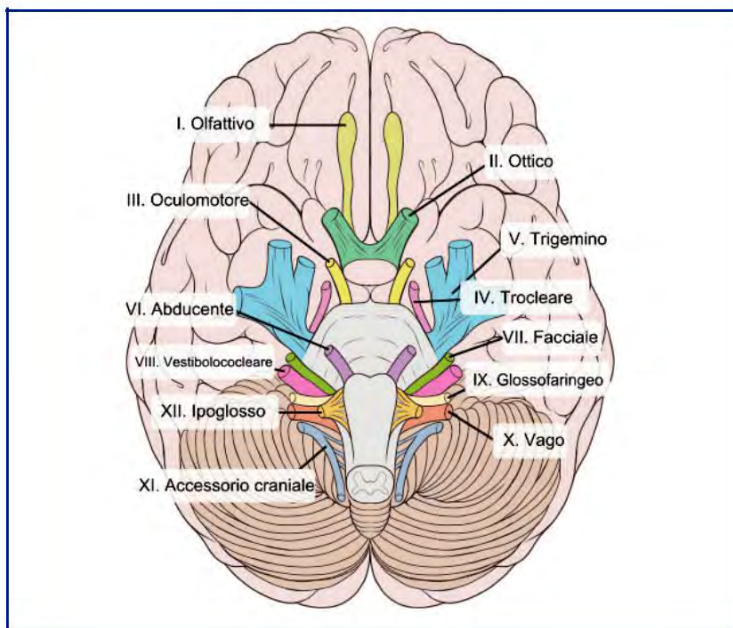


Figura 2

Charcot (uno dei primi autori a descrivere la malattia), caratterizzata da tremore intenzionale, parola scandita e nistagmo, è espressione di un dan-no cerebellare e si può osservare nelle fasi avanzate della malattia. Per il frequente e contemporaneo coinvolgimento in fase avanzata anche del sistema piramidale è comune riscontrare nei soggetti con SM un'andatura atasso-spastica.

Disturbi sfinterici e sessuali

La disfunzione vescicale si verifica in circa il 75 per cento dei pazienti duran-te il corso della malattia e può essere permanente in circa il 50 per cento dei casi. La minzione imperiosa (urgenza minzionale) è il disturbo sfinterico di più frequente riscontro, presente, a volte, anche in fase di esordio. Essa è causata da una **iperreflessia** del **muscolo detrusore** per perdita dell'inibizione centra-le sui centri midollari, oppure da **dissinergia sfinterico-vescicale**. Durante la malattia possono anche comparire nicturia, pollachiuria, ritenzione urinaria e incontinenza. Oltre al danno funzionale, questi disturbi espongono il pa-ziente al rischio di infezioni ripetute delle vie urinarie e col progredire della patologia anche il controllo vescicale peggiora. **A livello intestinale** è molto frequente la stipsi, mentre rara è l'incontinenza fecale. In circa il 40 per cento dei pazienti con SM si riscontrano disturbi dell'erezione, mentre nella donna sono più frequenti l'anorgasmia e la ridotta sensibilità dell'area perineale. Una diminuzione della libido è frequente in ambo i sessi.

Disturbi cognitivi

Un declino cognitivo è stato riscontrato nel 40-70 per cento dei pazienti sia in fase di esordio della malattia sia in fase tardiva (Chiaravalloti e DeLuca, 2008). Le funzioni cognitive maggiormente compromesse sono l'attenzio-ne, la memoria a lungo termine, la velocità di elaborazione delle informazioni, le funzioni visuo-spaziali e quelle esecutive. I deficit cognitivi sono più spesso

associati alla evoluzione clinica e alla gravità della malattia. Nelle forme di SM **recidivante-remittente (RR)**, vi è una minore compromissione cognitiva rispetto alle forme progressive.

Nel 10-20 per cento dei pazienti si può riscontrare una franca demenza sottocorticale. Sono stati anche descritti casi di SM a espressione puramente cognitiva, senza segni neurologici focali. Diversi studi hanno correlato i disturbi cognitivi a vari parametri encefalici come la perdita assonale, il volume cerebrale, il carico lesionale o alterazioni della sostanza bianca apparentemente normale.

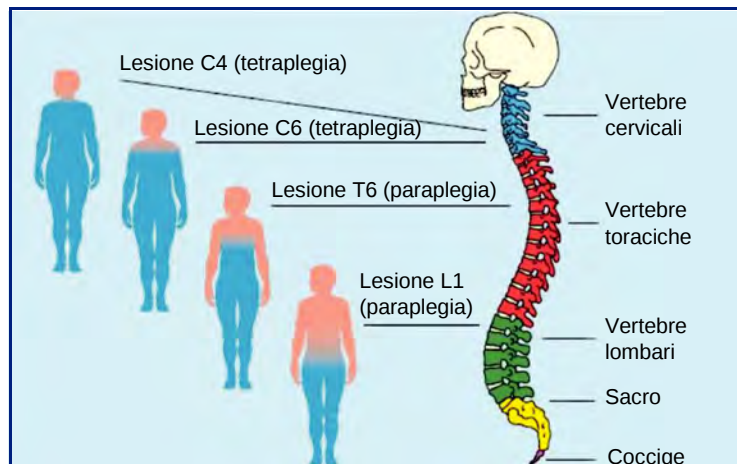
Disturbi psichici

La depressione del tono dell'umore è segnalata in circa il 60 per cento dei pazienti con SM. Essa si può riscontrare sia in fase iniziale di malattia sia in fase avanzata. Nel primo caso si tratta il più delle volte di una forma reattiva, mentre nel secondo caso essa è correlata a una disconnessione tra le aree corticali e sottocorticali causate da placche a carico della sostanza bianca frontale e parietale. Anche il **disturbo bipolare** è frequente nei pazienti con SM e, a volte, può precedere l'esordio della malattia. L'euforia descritta nella SM è caratterizzata da una sensazione di ottimismo che contrasta con il grado di disabilità: è più frequente nelle fasi avanzate della malattia ed è correlabile alle lesioni del lobo frontale e/o dei nuclei della base.

Disturbi parossistici

Possono essere di natura motoria, sensoriale o visiva di breve durata, con tendenza a ripetersi in modo stereotipato. Sono presenti in una percentuale oscillante tra il 4 e il 17 per cento dei pazienti con SM e sono causati da una diffusione eptica dello stimolo tra assoni adiacenti demielinizzati. Possono consistere in spasmi tonici, in parestesie, in nevralgia del trigemino, o in sensazioni dolorose o urenti. **Crisi epilettiche** sia di tipo focale che generalizzate possono riscontrarsi nell'1-8 per cento dei casi e sono correlate alla presenza di placche a livello corticale.

Differenti livelli lesionali con indicazione della sintomatologia motoria e sensitiva conseguente



Fonte: Carrieri et al., in press - Ed. Mediserve, Napoli-Milano

Figura 3

Fatica

Sintomo noto anche come astenia o *fatigue*, è presente in percentuale del 75-90 per cento dei pazienti con SM e può comparire in qualunque fase della malattia. La fatica può essere definita come una sensazione soggettiva di eccessiva stanchezza o di mancanza di energia fisica e/o mentale, non in relazione all'attività fisica espletata o al livello di disabilità, ma in grado di interferire in maniera significativa con le attività della vita quotidiana, sia fisiche sia mentali. Può essere presente anche quando il paziente è a riposo, esacerbata dal caldo e a sua volta può causare un aggravamento degli altri sintomi. La sua patogenesi è ancora sconosciuta, anche se viene ipotizzato un alterato controllo neurologico dell'attivazione muscolare.

SEGNI E SINTOMI NELLA FASE DI STABILIZZAZIONE DELLA MALATTIA

Dopo l'esordio, la SM può manifestarsi con differenti decorsi clinici come illustrato nel paragrafo seguente.

Per quanto riguarda invece le differenti strutture del SNC interessate, si può identificare, in metà circa dei pazienti, un quadro clinico, che potremmo definire di tipo misto o generalizzato, con segni di compromissione dei nervi ottici, del tronco encefalico, del cervelletto e del midollo spinale, soprattutto a carico dei cordoni posteriori e dei fasci piramidali.

Il secondo quadro più comune, riscontrabile in una percentuale che va dal 30 al 40 per cento dei casi, è la forma spinale, caratterizzata da deficit motori, spasticità e alterazioni della sensibilità profonda agli arti inferiori.

Un altro 5 per cento di casi presenta una forma cerebellare o ponte-bulbo-cerebellare, con atassia e disartria.

Una delle più comuni manifestazioni cliniche della SM, specie nella forma progressiva, è la **paraparesi spastica**, contraddistinta da compromissione più o meno grave della forza a carico degli arti inferiori, accompagnata da spasticità. Un sintomo molto frequente in questa fase di malattia è infatti proprio la **spasticità** che può essere presente sino all'84 per cento dei soggetti affetti (Rizzo et al, 2004). È più comune nei muscoli degli arti inferiori ed ha un effetto negativo sulla deambulazione. La spasticità è legata all'interessamento del **primo neurone di moto** ed è contraddistinta da una resistenza opposta all'allungamento muscolare in condizione di rilassamento. È accompagnata da vivacità dei riflessi tendinei, ipostenia, dolore, cloni, spasmi e la sua presenza può favorire la comparsa di ulcere da compressione.

DISTURBI COGNITIVI NELLA SM

soprattutto nella fase di stabilizzazione della SM che possono manifestarsi o aggravarsi i deficit cognitivi, con ampia variabilità tra un individuo e l'altro. I deficit cognitivi non sarebbero correlati né alla presenza di disabilità fisica, misurata tramite la **scala EDSS** (*Expanded Disability Status Scale*), che misura il grado di disabilità, né alla durata di malattia. L'eventuale sviluppo di disfunzioni cognitive è probabilmente legato a fattori individuali e alla localizzazione delle lesioni (Rogers e Panegyres, 2007). La presenza di una compromissione cognitiva può essere dimostrata in tutte le forme di SM, sia *relapsing-remitting* sia *progressive*, e in tutte le fasi, sia in quelle più precoci sia in quelle più avanzate (Langdon 2011). Recenti evidenze hanno documentato la presenza di disfunzioni cognitive in un consistente numero di pazienti già all'esordio della malattia o nelle sue primissime fasi e perfino in soggetti con una sindrome clinicamente isolata, con percentuali variabili tra il 27 e il 45 per cento (Amato et al, 2010).

I disturbi della sfera cognitiva possono influenzare negativamente tutti gli aspetti della vita quotidiana tra cui la possibilità di costruire una famiglia, la vita sociale, l'opportunità di trovare e mantenere un impiego, la capacità di sottoporsi in maniera efficace alle terapie farmacologiche e/o riabilitative. Tutti questi fattori possono, nel complesso, incidere pesantemente sulla qualità della vita (Rogers e Panegyres, 2007).

I processi cognitivi più frequentemente interessati nel corso della SM sono:

- la *memoria a lungo termine*, intesa come la capacità di apprendere nuove informazioni e di richiamarle in un secondo momento. Le funzioni mnestiche sono le più coinvolte nella SM, potendo essere alterate nel 40-60 per cento dei pazienti (Rao et al., 1991). Il richiamo delle informazioni è particolarmente difficoltoso nei soggetti affetti da questa malattia.

- Il *processing speed*, ovvero la velocità nel ritenere e manipolare nuove informazioni. La sua riduzione sembra essere una delle più importanti caratteristiche del profilo neuropsicologico dei soggetti affetti da SM.

- Le *funzioni esecutive*, ovvero l'insieme di abilità cognitive richieste per comportamenti complessi e finalizzati a uno scopo, come la capacità di programmare, di prevedere gli esiti di un comportamento, di organizzazione delle abilità. Le funzioni esecutive sono coinvolte anche nell'astrazione e nella fluency verbale. Drew et al (2008) hanno dimostrato la presenza di tali deficit nel 17 per cento dei soggetti affetti.

Processi cognitivi non coinvolti risultano, al contrario, la ripetizione e le abilità verbali semplici, come la denominazione e la comprensione. Il deficit cognitivo globale con lo sviluppo di una vera e propria demenza è invece più raro nella SM (Chiaravalloti e De Luca 2008). Più di recente, anche con l'ausilio di particolari tecniche di RM, è stato dimostrato l'interessamento della sostanza grigia in corso di SM, oltre a una correlazione tra danno a carico della sostanza grigia, compromissione cognitiva e disabilità fisica (Messina e Patti, 2014).

DECORSO CLINICO

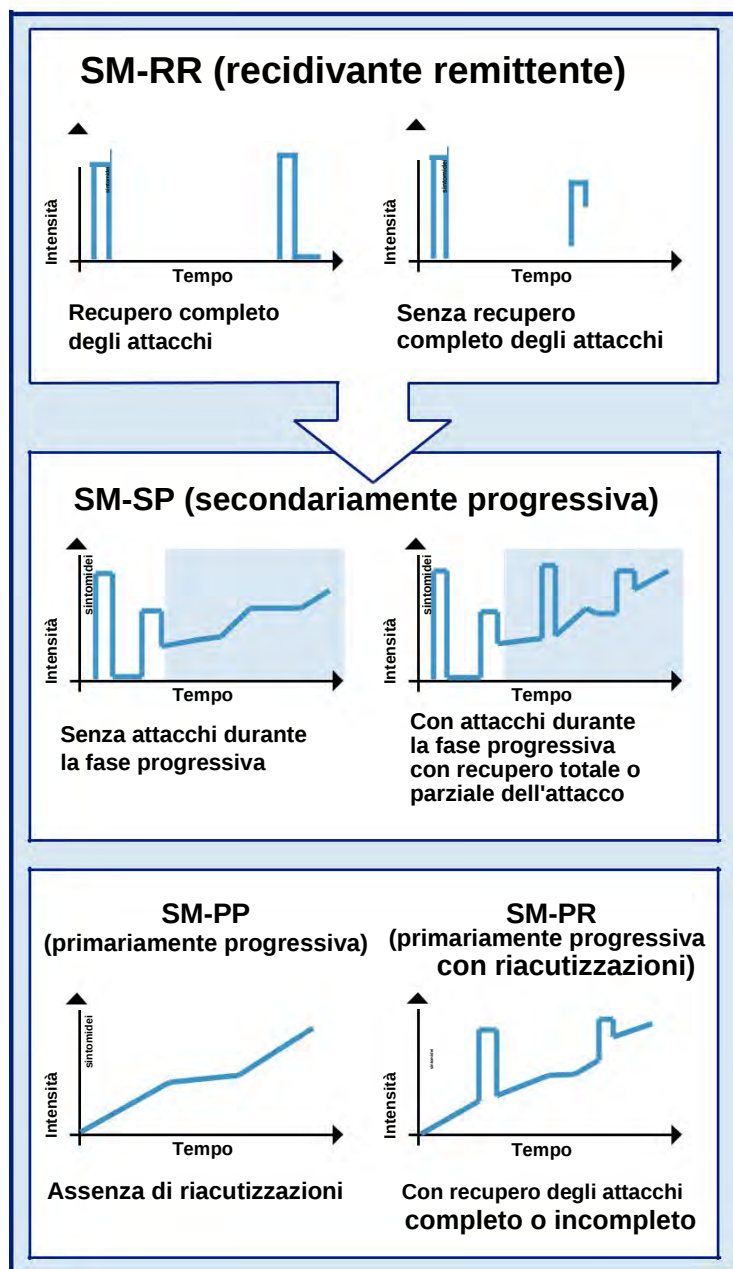
La fenomenologia clinica della SM è caratterizzata da due elementi fondamentali: la **ricaduta** (in inglese **relapse**) e la **progressione**. Per ricaduta s'intende la comparsa di nuovi sintomi neurologici, oppure la ricomparsa di un sintomo in precedenza regredito, oppure il peggioramento di quelli già esistenti, della durata di almeno 24 ore, non correlabile ad altra patologia. Per progressione s'intende, invece, un peggioramento lento e graduale del quadro clinico.

Sebbene il decorso clinico della SM sia molto variabile, è possibile classificare l'andamento della malattia nelle seguenti forme (figura 4):

- SM recidivante-remittente o *relapsing-remitting* (SM-RR),
- SM secondariamente progressiva (SM-SP),
- SM primariamente progressiva (SM-PP),
- SM progressiva con ricadute (SM-PR),
- SM benigna.

Forma SM-RR: è la forma clinica più frequente e interessa il 65-80 per cento dei pazienti, caratterizzata all'inizio da **ricadute** cliniche (dette anche attacchi o recidive) e da successive **remissioni**. La sintomatologia neurologica si può risolvere completamente, specie nelle fasi iniziali della malattia, o parzialmente, nell'arco di alcune settimane. Le successive ricadute si verificano a intervalli irregolari e non vi è progressione di malattia nell'intervallo tra le ricadute. La durata dei periodi intercritici è molto variabile, da mesi ad anni; nella maggior parte dei pazienti, la frequenza delle ricadute è inferiore a una all'anno e tende a ridursi nel decorso della malattia.

Sclerosi Multipla: varianti cliniche



Differente andamento temporale della SM. Un certo numero di casi della forma recidivante-remittente evolve in una forma secondariamente progressiva, dopo una fase transizionale

Figura 4

Forma SM-SP: in circa il 20-30 per cento dei pazienti la SM-RR evolve nel giro di dieci anni verso la forma SM-SP, caratterizzata dal progressivo peggioramento della sintomatologia neurologica, con o senza interposte ricadute, dopo un periodo variabile di decorso recidivante-remittente.

Forma SM-PP: il 5-10 per cento dei pazienti presenta sin dal suo esordio una forma SM-PP, caratterizzata da esordio lento e insidioso, privo di ricadute e una progressione della disabilità continua e lineare, con occasionali *plateau*. L'età di esordio delle forme SM-PP è, in genere, superiore di circa dieci anni rispetto a quella delle forme SM-RR. La presentazione clinica più

comune è una paraparesi spastica progressiva, spesso asimmetrica, asso-ciata ad atassia sensitiva per danno midollare progressivo. In alcuni casi si può osservare un'atassia cerebellare anch'essa progressiva.

Forma SM-PR: un 10 per cento dei pazienti, presenta una forma di malattia caratterizzata da andamento progressivo *ab initio* con ricadute. In questa forma, nell'ambito di un andamento progressivo, si verificano delle ricadute con parziale recupero della sintomatologia neurologica. I periodi compresi tra le ricadute sono caratterizzati da una progressione continua della disabilità.

Forma benigna: sempre nell'ambito della SM-RR, esiste un sottogruppo di SM, che va sotto il nome di "forma benigna" e che rappresenta circa il 10 per cento di tutte le forme di SM. È caratterizzata da un intervallo molto ampio tra una ricaduta e quella successiva e da una disabilità minima anche a distanza di molti anni dall'esordio della malattia (EDSS < 3 dopo dieci anni di malattia). Ricordiamo infine la cosiddetta **Sindrome Clinicamente Isolata o CIS** (*Clinical Isolated Syndrome*), caratterizzata da un singolo sintomo neurologico, causato da un'unica lesione demielinizante, oppure da più sintomi neurologici legati a lesioni demielinizzanti contemporanee. Questa forma può rimanere invariata nel tempo o trasformarsi in SM.

FATTORI PROGNOSTICI

I fattori, favorevoli o sfavorevoli, che all'esordio della malattia possono far ipotizzare la possibile evoluzione della malattia, sono elencati nella *tabella 3*.

Fattori prognostici nella SM

FAVOREVOLI	SFAVOREVOLI
Genere femminile	Genere maschile
Esordio in giovane età	Esordio in età avanzata
Esordio monosintomatico	Esordio polisintomatico
Recupero completo dopo il primo attacco	Recupero incompleto dopo il primo attacco
Bassa frequenza di ricadute nelle fasi iniziali di malattia	Alta frequenza di ricadute nelle fasi iniziali di malattia
Livello di disabilità di media entità raggiunto in tempi lunghi	Livello di disabilità di media entità raggiunto in tempi brevi

Tabella 3

GLOSSARIO

- ♦ **Afasia:** alterazione o perdita della capacità di usare il linguaggio, oppure di comprendere il linguaggio scritto e parlato, come conseguenza di una lesione cerebrale, in assenza di difetti della fonazione o dell'articolazione delle parole. Può essere di tipo motorio, con difficoltà a tradurre il pensiero in linguaggio, oppure sensoriale con impossibilità a comprendere il significato delle parole. L'*afasia nominum* è invece la difficoltà a trovare il nome o la parola corretta per definire una persona o un oggetto; la parola corretta viene sostituita da un termine *passé-partout* come *coso*, *cosa* o con frasi descrittive.
- ♦ **Amaurosi:** perdita completa della vista senza alterazione dei mezzi visivi
- ♦ **Andatura atasso-spastica:** misto di andatura atassica e spastica che si osserva talvolta nella Sclerosi Multipla e nelle patologie del midollo spinale.
- ♦ **Astenia:** sensazione di mancanza di forze.
- ♦ **Atassia:** difficoltà nella deambulazione che risulta possibile solo con base di appoggio allargata e barcollamento (cosiddetta andatura da ubriaco). Difficoltà nel mantenere la postura o la posizione eretta o di eseguire movimenti o di deambulare in assenza di paralisi.
- ♦ **Clono del piede:** rapida successione di contrazioni dei muscoli estensori e flessori del piede. È un segno di lesione piramidale.
- ♦ **Depressione del tono dell'umore:** alterazione del tono dell'umore con sensazione di tristezza e pessimismo, riduzione di interesse per le attività lavorative o ludiche, sentimenti di autosvalutazione e disistima. Viene distinta una forma maggiore (più grave) da una forma distimica o reattiva (più lieve).
- ♦ **Diffusione efaptica:** condizione di un impulso nervoso attraverso un'efapsi. Efapsi: punto di contatto laterale tra fibre nervose (diverso dalla sinapsi) attraverso cui gli impulsi vengono condotti direttamente attraverso le membrane nervose da una fibra all'altra.
- ♦ **Diplopia:** percezione di due immagini per un solo oggetto.
- ♦ **Disartria:** disturbo dell'articolazione della parola dovuto a un'alterata coordinazione dei muscoli fonatori, per interessamento centrale (come nelle paralisi pseudobulbari), periferico (da coinvolgimento degli ultimi nervi cranici) o cerebellare. Il paziente è in grado di formulare frasi complesse, ma le parole possono risultare incomprensibili. Nel caso della Sclerosi Multipla la disartria è soprattutto di natura cerebellare: cosiddetta parola scandita
- ♦ **Expanded Disability Status Scale (EDSS, Scala di Invalidità Espansa):** è una scala che ha lo scopo di valutare il livello di disabilità delle persone con Sclerosi Multipla; va da 0, corrispondente a un esame neurologico normale, a 10. Il punteggio si ottiene sommando i punteggi parziali dei diversi sistemi funzionali legati all'attività del sistema nervoso (piramidale, cerebellare, sfinterica eccetera).

- ♦ **Emiparesi:** paresi limitata a una metà del corpo.
- ♦ **Ipertonia:** aumento del tono muscolare; può essere di tipo piramidale da interessamento delle vie cortico-spinali, con coinvolgimento dei muscoli antigravitari (spasticità), come nell'ictus, oppure extrapiramidale con interessamento contemporaneo dei muscoli flessori ed estensori (rigidità), come nella malattia di Parkinson.
- ♦ **Ipoestesia o anestesia:** riduzione o assenza della sensibilità.
- ♦ **Ipostenia:** stato di affaticamento fisico.
- ♦ **Lesioni demielinizzanti o placche:** aree del tessuto nervoso in cui si è innescato un processo infiammatorio con successiva demielinizzazione.
- ♦ **Malattia autoimmune:** condizione patologica provocata da una reazione immunitaria diretta contro costituenti propri dell'organismo che vengono erroneamente "identificati" come agenti estranei e pericolosi. La Sclerosi Multipla è una malattia autoimmune a carico del sistema nervoso centrale
- ♦ **Nicturia:** minzione notturna.
- ♦ **Nistagmo:** movimenti rapidi e involontari dei globi oculari che possono essere orizzontali, verticali, rotatori, oppure misti di due varietà.
- ♦ **Paralisi o Plegia:** assenza della motilità muscolare volontaria; la paralisi centrale è legata all'interessamento del primo neurone di moto; nella paralisi periferica è coinvolto il secondo neurone di moto. Emiplegia è l'interessamento degli arti di uno stesso lato, paraplegia è l'interessamento degli arti inferiori.
- ♦ **Paraparesi:** paresi o parziale paralisi a carico degli arti inferiori.
- ♦ **Paresi:** riduzione della motilità muscolare volontaria.
- ♦ **Parestesia:** disturbo soggettivo della sensibilità superficiale che viene avvertito come formicolio, addormentamento o punture di spillo.
- ♦ **Rigidità:** ipertonia muscolare plastica che coinvolge contemporaneamente i muscoli agonisti e antagonisti; tipica della malattia di Parkinson.
- ♦ **Scotoma:** area di assenza o di riduzione visiva senza altre alterazioni del campo visivo.
- ♦ **Segno di Babinski:** la stimolazione della pianta del piede con un oggetto a punta smussa determina la dorsiflessione dell'alluce e l'apertura a ventaglio delle altre quattro dita del piede: è indice di lesione a carico delle vie piramidali. In condizione di normalità la stimolazione della pianta del piede determina una flessione plantare di tutte e cinque le dita del piede.
- ♦ **Spasticità:** aumento del tono muscolare, con accentuazione dei riflessi tendinei.
- ♦ **Segno di Lhermitte:** sensazione di scarica elettrica che percorre dall'alto in basso la colonna vertebrale e gli arti inferiori, provocata dalla flessione del capo.
- ♦ **Tono muscolare:** è la resistenza passiva alla mobilitazione degli arti. È legata all'attività delle fibrocellule muscolari.

Indicativi di una **prognosi migliore** sono l'esordio della malattia in età giovanile, ma non infantile, con sintomi sensitivi isolati o con neurite ottica retrobulbare, un lungo intervallo tra l'esordio e la seconda ricaduta, il genere femminile e l'assenza di disabilità dopo cinque anni dall'esordio.

Indirizzano, invece, verso una **prognosi peggiore** le CIS multifocali, l'esordio in età avanzata, l'interessamento dei sistemi piramidale e/o cerebellare, un alto tasso di recidive nei primi due-cinque anni di malattia, una disabilità residua a cinque anni e il genere maschile.

L'apporto della Risonanza Magnetica (RM) nella formulazione della prognosi è determinante. Può essere dato un chiaro valore predittivo del grado di disabilità in base al numero delle lesioni cerebrali presenti alla RM all'esordio.

Oltre il 50 per cento dei pazienti muore per la malattia o per complicanze associate correlate, ma la SM deve essere considerata una malattia grave più per la disabilità che comporta che per la riduzione delle aspettative di vita.

Alcuni eventi comuni nella vita dei pazienti possono influenzare il decorso della

malattia. È ormai acclarato che la frequenza delle ricadute si riduce in corso di gravidanza, specie nel terzo trimestre, mentre il **puerperio** tende ad associarsi a un maggior numero di ricadute. I contraccettivi orali, al contrario, non sembrano avere alcuna influenza sul decorso della malattia. Relativamente alle **vaccinazioni** i dati non sono univoci; tuttavia, in linea teorica, considerando che le malattie virali possono favorire una ricaduta, ogni caso dovrà essere singolarmente valutato, anche in funzione del tipo di vaccinazione, delle condizioni generali del paziente, della terapia in corso e del rischio di malattia in assenza della protezione fornita da quel determinato vaccino. Per quanto riguarda la necessità di **interventi chirurgici**, non sussistono controindicazioni per il tipo di anestesia, sia generale, sia peridurale.

Anche la **temperatura corporea** può svolgere un ruolo nell'andamento della malattia: infatti, un aumento della temperatura corporea si associa a un peggioramento transitorio della sintomatologia (fenomeno di Uhthoff) o a un'accentuazione dell'affaticamento fisico.

TEST

CHE COS'È LA SPASTICITÀ?

- a) Un aumento del tono muscolare
- b) Una riduzione della forza agli arti di un emilato
 - Uno sbandamento durante la marcia
 - Una sensazione di mancanza di forza

CHE COS'È UNA SCLEROSI MULTIPLA DI TIPO SECONDARIAMENTE PROGRESSIVA?

Una forma di Sclerosi Multipla di tipo progressivo dopo una iniziale forma recidivate-remittente
 Una forma di Sclerosi Multipla progressiva sin dall'esordio
 Una forma di Sclerosi Multipla con un deficit di forza progressivo
 Una forma di Sclerosi Multipla che si manifesta con progressivo coinvolgimento cerebellare

CHE COS'È LA SINDROME CLINICAMENTE ISOLATA O CIS?

Una patologia caratterizzata da più sintomi neurologici legati a lesioni demielinizzanti contemporanee.
 Una forma di sclerosi multipla di tipo benigno
 Una forma di patologia demielinizzante che non progredirà mai verso la sclerosi multipla
 Un singolo episodio demielinizzante in corso di sclerosi multipla

FATTORI CHE POSSONO FAR IPOTIZZARE UN ANDAMENTO FAVOREVOLE DELLA MALATTIA SONO:

Genere femminile, esordio in giovane età, esordio monosintomatico
 Genere maschile, esordio in giovane età, esordio monosintomatico
 Genere femminile, recupero incompleto dopo il primo attacco, esordio in giovane età
 Genere femminile, esordio in età avanzata, esordio polisintomatico

QUALE AFFERMAZIONE È VERITIERA?

In corso di gravidanza si osserva un minor numero di ricadute
 In corso di gravidanza vi è un incremento delle ricadute
 Nel puerperio vi è un minor numero di ricadute
 I contraccettivi orali sono controindicati in corso di sclerosi multipla

QUALI SONO I TRE SEGNI TIPICI IN CORSO DI LESIONE CEREABELLARE?

Atassia, nistagmo, parola scandita
 Atassia, paraparesi, vertigini
 Paraparesi, urgenza minzionale, afasia
 Afasia, spasticità, emiparesi

MODULO 4

Sclerosi Multipla: criteri e tecniche diagnostiche, scale di valutazione di disabilità

ABSTRACT

In questo modulo vengono espone le tecniche strumentali e di laboratorio utili nella diagnosi di Sclerosi Multipla. Vengono in particolare sottolineate l'importanza oggi assunta dalla Risonanza Magnetica nella diagnosi della malattia e le nuove conoscenze sulla distribuzione all'interno del Sistema nervoso centrale delle lesioni demielinizzanti e sulle tecniche di *imaging* più promettenti. Il modulo termina con l'illustrazione delle principali scale di valutazione della malattia sia in termini di disabilità sia di qualità di vita

Pietro Biagio Carrieri¹, Giuseppe Orefice¹,
Maria Petracca^{1,2}, Matilde Inglese²

¹Dipartimento di Neuroscienze,
scienze riproduttive e odontostomatologiche,
Università Federico II, Napoli

²Department of Neurology, Radiology
and Neurosciences, Mount Sinai School
of Medicine, New York, NY USA

CRITERI DIAGNOSTICI

La diagnosi di **Sclerosi Multipla (SM)** è di natura clinica e si basa su un'accurata anamnesi, un attento esame obiettivo e sull'esecuzione di una serie di test paraclinici di supporto come la **Risonanza Magnetica (RM)**. Altri test sono rappresentati dall'esame del liquor e dallo studio dei potenziali evocati, in particolare quelli visivi (PEV). I PEV, che possono dimostrare un ritardo nella conduzione nervosa delle vie ottiche, quale esito, per esempio, di una neurite ottica retro-bulbare, hanno perso negli ultimi anni molto della loro importanza. Attualmente i criteri diagnostici più utilizzati per la diagnosi di SM sono quelli di McDonald et al. (2001), rivisti nel 2005 e nel 2011.

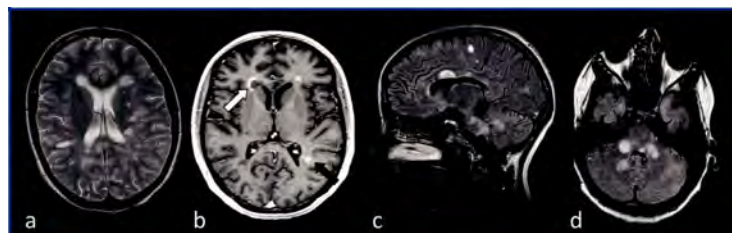
RISONANZA MAGNETICA (RM): DIAGNOSTICA CONVENZIONALE

Grazie alla sua estrema sensibilità nell'individuare le lesioni tipiche della SM, la RM è il test paraclinico più utilizzato a supporto della diagnosi di SM. Tali lesioni, visibili come iperintensità nelle sequenze T2 pesate e/o in FLAIR (*fluid at-tenuated inversion recovery*), rappresentano il correlato neuro-radiologico di un evento infiammatorio focale. Sebbene esse non siano patognomoniche, alcuni aspetti morfologici e di sede risultano tipici della SM, come la distribuzione prevalentemente peri-venosa dei *foci* intracerebrali. La forma ovoidale

tipica delle lesioni peri-vascolari, adiacenti al corpo calloso e perpendicolari all'asse maggiore dei ventricoli laterali (le cosiddette *Dawson fingers*). Sedi tipiche di localizzazione delle lesioni nell'ambito della sostanza bianca sono quelle **infratentoriale, peri-callosa, iuxta-corticale e temporale** (figura 1). Le lesioni captanti il mezzo di contrasto (viene utilizzato il **gadolinio** come mezzo di

contrasto), visualizzate nelle sequenze T1 pesate dopo contrasto, riflettono la presenza di un'alterata permeabilità delle barriera emato-encefalica e possono precedere lo sviluppo di lesioni visibili in T2 e/o i sintomi clinici. Il *pattern* di captazione del mezzo di contrasto è variabile e può apparire omogeneo, ad anello o nodulare. In fase iniziale, le lesioni appaiono generalmente nodulari, per poi evolvere in una forma ad anello o ad arco. Il trattamento steroideo in fase acuta può modificare il loro aspetto o abolire la captazione di mezzo di contrasto. La captazione del mezzo di contrasto aumenta la specificità della diagnosi di SM in

Sedi tipiche di localizzazione delle lesioni demielinizzanti in corso di SM



In (a) tipica distribuzione periventricolare di lesioni demielinizzanti su una immagine pesata in T2. In (b) la corrispondente immagine pesata in T1 dopo mezzo di contrasto mostra un pattern di captazione del mezzo di contrasto nodulare (freccia nera) e ad arco (freccia bianca). In (c) e (d) tipica distribuzione delle lesioni nell'ambito del corpo calloso e del peduncolo cerebellare su una immagine FLAIR.

Figura 1

Criteri RM per la disseminazione spaziale e temporale

	Disseminazione nello spazio	Disseminazione nel tempo
McDonald 2001	♦ ≥3 dei seguenti: - 9 lesioni in T2 o 1 lesione Gd+ (captante il gadolinio - Gd); - ≥3 lesioni periventricolari; - ≥1 lesione in fossa cranica posteriore; - ≥1 lesione juxtacorticale; ♦ 1 lesione midollare può sostituire 1 lesione encefalica.	♦ 1 lesione Gd+ dopo ≥3 mesi dall'esordio clinico; ♦ 1 nuova lesione in T2 rispetto a una RM praticata ≥3 mesi dall'esordio clinico.
McDonald 2005	♦ ≥3 dei seguenti: - 9 lesioni in T2 o 1 lesione Gd+; - ≥3 lesioni periventricolari; - ≥1 lesione in fossa cranica posteriore; - ≥1 lesione juxtacorticale; ♦ 1 lesione midollare può sostituire 1 lesione sottotentoriale.	♦ 1 lesione Gd+ dopo ≥3 mesi dall'esordio clinico; ♦ 1 nuova lesione in T2 rispetto a una RM praticata ≥30 giorni dall'esordio clinico.
McDonald 2010	♦ ≥1 lesione in ≥2 sedi tipiche: - periventricolare - juxtacorticale - fossa cranica posteriore - midollo spinale	♦ 1 nuova lesione in T2 su una RM di <i>follow-up</i> indipendentemente dall'intervallo temporale rispetto alla prima RM

Tabella 1

presenza di multiple **iperintensità** in T2, in quanto la contemporanea presenza di lesioni captanti e non captanti rende improbabili altre diagnosi. Circa il 65-80 per cento delle lesioni captanti appaiono ipointense in fase acuta nelle immagini T1 pesate pre-contrasto, per poi evolvere in lesioni isointense alla sostanza bianca apparentemente normale al termine delle prese di contrasto. Una percentuale compresa tra il 14 e il 41 per cento delle lesioni ipointense rimane tale anche al termine della fase acuta: queste lesioni vengono definite **buchi neri** e rappresentano la combinazione di demielinizzazione e di perdita assonale.

Il **midollo spinale** è un'altra sede tipica di localizzazione delle lesioni infiammatorie della SM e il suo interessamento gioca un ruolo fondamentale nello sviluppo della disabilità clinica. All'analisi *post mortem*, circa l'86 per cento dei pazienti affetti da SM hanno lesioni del midollo spinale; esse sono più frequenti nella porzione cervicale e generalmente occupano meno della metà della sezione trasversa del midollo e non si estendono per più di due segmenti vertebrali in lunghezza. In fase acuta le lesioni midollari possono causare ri-gonfiamento del midollo stesso e captare il mezzo di contrasto. Classicamente la diagnosi di SM richiede l'evidenza di **lesioni del SNC disseminate** nello spazio (**DIS**) e nel tempo (**DIT**), vale a dire più di un episodio clinico con il coinvolgimento di più di un'area cerebrale. Circa due terzi dei pazienti che presentano un singolo episodio di sospetta natura demielinizzante, come nella CIS (Sindrome Clinicamente Isolata), mostrano alla RM lesioni della sostanza bianca indistinguibili da quelle proprie della SM. Poiché la presenza di tali lesioni aumenta la probabilità di sviluppare una SM clinicamente definita, specifiche caratteristiche per la dimostrazione della disseminazione spaziale e temporale (DIS e DIT) sono state incluse nei criteri diagnostici per la SM a partire dal 2001 (McDonald et al.). Secondo questa prima versione dei criteri di McDonald, la RM così come l'analisi del liquor e l'esecuzione dei PEV contribuiscono alla diagnosi, consentendo l'individuazione di **tre categorie di SM**:

- ♦ **SM possibile;**
- ♦ **SM;**
- ♦ **non SM.**

Per quanto riguarda la disseminazione spaziale, i criteri di McDonald assorbiti nei criteri RM di Barkhof-Tintore che richiedono la presenza di **tre dei seguenti quattro elementi**:

- ♦ almeno una lesione captante mezzo di contrasto o 9 lesioni iperintense in T2;
- ♦ almeno una lesione sottotentoriale;
- ♦ almeno una lesione juxtacorticale;
- ♦ almeno tre lesioni periventricolari.

Una lesione midollare può sostituire una qualunque lesione cerebrale. Per quanto riguarda la **DIT**, la presenza di una nuova lesione captante mezzo di contrasto in una RM cerebrale praticata a tre mesi di distanza dal primo evento clinico è indicativa di un nuovo episodio infiammatorio a carico del SNC, poiché la finestra di captazione del gadolinio è generalmente inferiore alle sei settimane. Se nella RM praticata a tre mesi non ci sono lesioni captanti, ma una nuova lesione in T2, è necessario ripetere una nuova RM dopo altri tre mesi per dimostrare la presenza di una ulteriore lesione in T2 o di una lesione captante (*tabella 1*).

Nella SM primariamente progressiva (PP), in presenza di bande oligoclonali liquorali, la DIS può essere dimostrata dalla RM o dalla presenza di un PEV alterato e la DIT dalla RM o dalla progressione clinica della disabilità in modo continuo per un anno. La sensibilità e specificità dei criteri di McDonald del 2001 raggiungevano rispettivamente il 47 e il 91 per cento. Alla luce di studi successivi, i **criteri sono stati rivisitati nel 2005** (Polman et al, 2005); rispetto al 2001 nei nuovi criteri multiple **lesioni spinali** possono sostituire un pari numero di lesioni encefaliche e le lesioni midollari vengono equiparate a quelle **infratentoriali**. Per la DIT inoltre, i criteri 2005 considerano valida l'insorgenza di una nuova lesione in T2 a distanza di più di 1 mese dall'esordio clinico (*tabella 1*). Per la diagnosi di **SM Primariamente Progressiva** è necessaria la progressione clinica per un anno, associata a due dei seguenti criteri:

- ♦ DIS dimostrata da almeno 2 lesioni midollari o 9 lesioni cerebrali in T2;
- ♦ 4-8 lesioni encefaliche più anomalie dei PEV;
- ♦ presenza di bande oligoclonali liquorali.

La sensibilità e la specificità dei criteri di McDonald, rivisti nel 2005, raggiunsero rispettivamente il 60 e l'88 per cento.

I criteri diagnostici sono stati ulteriormente rivisti nel 2010 (Polman et al. 2010), allo scopo di consentire una diagnosi più precoce di SM. In quest'ultima versione dei criteri di McDonald, la DIS può essere confermata dalla presenza di una lesione in T2 in almeno 2 delle 4 sedi tipiche: juxtacorticale, periven-tricolare, fossa cranica posteriore e midollo spinale. La simultanea presenza di lesioni captanti e non captanti alla RM basale è sufficiente per comprovare la DIT. Inoltre, una nuova lesione in T2, identificata su una seconda RM e praticata a qualunque distanza di tempo dal primo episodio clinico, può essere utilizzata per confermare la DIT (tabella 1).

Sempre secondo i criteri diagnostici del 2010, la diagnosi di SM PP richiede la progressione clinica per un anno (determinata in modo prospettico o retro-spettivo) più due dei seguenti criteri:

- DIS encefalica basata sulla presenza di ≥ 1 lesione in T2 in almeno 1 area tipica (periventricolare, juxtacorticale, infratentoriale);
- DIS midollare evidenziata da ≥ 2 lesioni in T2 nel midollo;
- bande oligoclonali e/o aumento dell' IgG index nel liquor.

La sensibilità e specificità dei criteri di McDonald 2010 raggiungono rispettivamente il 72 e l'87 per cento.

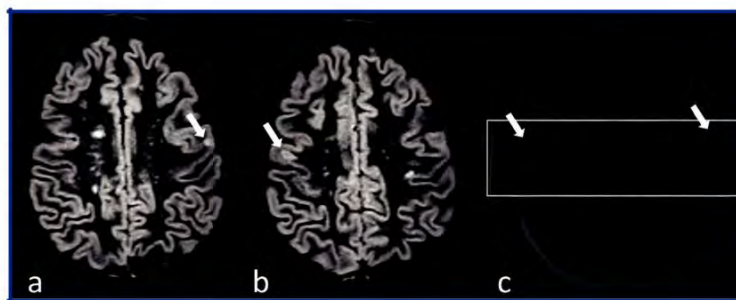
LESIONI CORTICALI E RISONANZA MAGNETICA

Sebbene la SM sia tradizionalmente considerata una patologia della **so-stanza bianca**, nel corso dell'ultima decade il coinvolgimento della **sostanza grigia** è diventato via via più evidente. L'interessamento della sostanza grigia è presente fin dagli stadi più precoci e si accumula con il progredire della patologia.

Poiché sia la demielinizzazione focale sia quella diffusa della sostanza grigia sono difficilmente rilevabili con le tecniche di RM convenzionale i primi resoconti sull'esteso coinvolgimento della sostanza grigia derivano da **analisi immunoistochimiche**. All'esame istopatologico la patologia della sostanza grigia è caratterizzata da demielinizzazione focale, attivazione microgliale con scarso infiltrato infiammatorio, infiltrazione di linfociti e deterioramento della barriera emato-encefalica. Lesioni della **sostanza grigia** sono frequentemente descritte negli studi *post mortem*, ma a causa della loro dimensione, delle loro caratteristiche di rilassamento e dell'effetto di volume parziale del liquor, esse non vengono generalmente colte nelle sequenze T2 pesate dei comuni **scanner clinici**. Recentemente sono state sviluppate nuove metodiche di RM per migliorare l'identificazione delle **lesioni corticali**, tra cui la **Double Inversion Recovery (DIR)** che, attenuando il segnale della sostanza bianca e del liquor, aumenta la sensibilità nella visualizzazione delle lesioni della sostanza grigia. Come già riportato nel modulo precedente, diversi studi hanno dimostrato l'associazione del carico **lesionale corticale** con la **disabilità fisica** e la **compromissione cognitiva**, evidenziandone la rilevanza clinica, che sembra essere superiore all'impatto del carico lesionale della sostanza bianca e dell'atrofia cerebrale globale. Recentemente è stato anche riportato che l'accuratezza della dimostrazione della DIS

aumentata quando viene presa in considerazione la presenza di lesioni corticali alla RM basale di pazienti con CIS. Nonostante l'elevata specificità, la DIR è meno sensibile nella identificazione delle lesioni corticali rispetto all'analisi istopatologica. In ogni caso, l'uso combinato della DIR e di altre sequenze come la **Phase Sensitive Inversion Recovery (PSIR)** aumenta la sensibilità e l'accuratezza dell'identificazione delle lesioni corticali. Recenti

Nuove tecniche di RM encefalica



Lesioni corticali evidenziate su una immagine DIR (a, b) e PSIR (c): le frecce indicano rispettivamente una lesione intracorticale e una lesione leucocorticale.

Figura 2

studi hanno dimostrato che la PSIR offre una migliore risoluzione spaziale e una più elevata sensibilità rispetto alla DIR, ma tali rilievi mancano allo stato di conferma istopatologica *post mortem* (figura 2).

TECNICHE AVANZATE DI RM QUANTITATIVA

In pazienti con SM clinicamente definita, l'associazione tra lesioni **visibili in T2** e manifestazioni cliniche della patologia è, nel migliore dei casi, modesta. Ciò è dovuto alla relativa mancanza di specificità della RM convenzionale agli eterogenei substrati patologici della SM e alla mancanza di sensibilità al danno microscopico diffuso del tessuto cerebrale apparentemente normale. Queste limitazioni sono in parte superate da tecniche quantitative, metaboliche e funzionali di RM che consentono di analizzare e quantificare il livello di danno al di fuori delle lesioni focali della sostanza bianca.

Misurazione del volume cerebrale

La riduzione del volume cerebrale è ormai riconosciuta come un'importante caratteristica della patologia, che inizia allo stadio di CIS per poi continuare lungo tutto il decorso della malattia: in tal senso misure dell'atrofia cerebrale globale e regionale si sono dimostrate molto utili per lo studio della progressione della SM. In particolare, l'atrofia della sostanza grigia è maggiormente associata con la disabilità neurologica e il deterioramento cognitivo rispetto agli altri parametri RM (volume delle lesioni in T2 e T1 e atrofia della sostanza bianca). Sebbene l'atrofia della sostanza grigia sia emersa come un promettente **marker** per la neurodegenerazione, i suoi substrati patologici non sono completamente chiari. Il contributo del **danno diretto**, legato alla presenza delle lesioni corticali, e del **danno indiretto**, legato alla sofferenza della sostanza bianca, non sono ancora stati determinati in modo definitivo.

Diffusion tensor imaging (DTI)

Lo studio del parenchima cerebrale mediante **Diffusion Tensor Imaging (DTI)** consente la valutazione delle proprietà strutturali microscopiche del tessuto cerebrale. I parametri comunemente misurati sono:

- **mean diffusivity (MD)**, che riflette l'integrità cellulare;
- **fractional anisotropy (FA)**, che riflette l'integrità e la direzionalità delle fibre;
- **radial diffusivity (RD)**, che fornisce una misura specifica dell'integrità della mielina;

RISONANZA MAGNETICA

La **risonanza magnetica (RM)** sfrutta le proprietà magnetiche dei protoni contenuti nelle molecole d'acqua, largamente rappresentati nel nostro organismo, per ottenere immagini di diversi organi e tessuti. Il termine nucleare con cui la RM viene talora definita non ha alcuna relazione con tecniche di Medicina Nucleare o con l'utilizzo di radiazioni ionizzanti e pertanto viene oggi abitualmente omissso, anche per ragioni di *marketing*.

Principi

La RM viene eseguita sistemando il paziente all'interno di un "tubo" nel quale si può originare un potente campo magnetico che provoca un allineamento, nella direzione dello stesso campo magnetico, dei **protoni** dei tessuti studiati e, in particolar modo, dei **protoni dell'acqua**, che sono quelli maggiormente rappresentati. Ciascun protone è caratterizzato da un movimento di rotazione su se stesso (*spin*) ed è così in grado di generare un campo magnetico "microscopico" orientato casualmente. L'applicazione di un importante campo magnetico esterno stazionario (B0) determinerà l'allineamento dell'asse di tutti i protoni lungo il campo magnetico stesso: tale allineamento potrà avvenire nella stessa direzione di B0 con basso livello energetico oppure nella direzione opposta, con livello energetico elevato. Il paziente viene successivamente irradiato con una serie di **impulsi di radio frequenze (IRF)** che provocano la risonanza dei protoni e invertono il loro allineamento. I nuclei protonici dopo ogni impulso "riemettono" energia; le riemissioni vengono misurate dal tomografo che è in grado di stabilire la localizzazione spaziale delle sorgenti delle microonde riemesse. La sospensione degli IRF determina un ripristino, nei protoni stimolati, delle condizioni pre-esistenti attraverso cessione di energia che viene così rilevata dalla sorgente degli IRF, questa volta in funzione di detettore. Lo stato di ripristino viene definito **rilassamento**. Il rilassamento dei protoni avviene con due costanti di tempo distinte, definite **T1** e **T2**. Le immagini T1 corrispondono al tempo di **rilassamento longitudinale**, tempo necessario ai protoni per ritornare alle condizioni di equilibrio iniziale, con cessione di energia. Questo tempo è molto variabile anche in relazione alle dimensioni delle molecole che si intendono studiare, oscillando tra 300 e 700 millisecondi. Nelle immagini T1 il **liquor è scuro**, i **lipidi brillanti** e il **tessuto osseo chiaro**, mentre il SNC ha un segnale di intensità intermedia (*figura A e B*). Il T2, detto anche tempo di **rilassamento trasversale**, corrisponde al tempo impiegato dai protoni per desincronizzarsi con annullamento della magnetizzazione trasversale. Nei tessuti biologici il T2 è compreso tra 50 e 150 millisecondi; i **liquidi** e i tessuti molto idratati appaiono **bianchi** brillanti nelle immagini relative e il tessuto osseo grigio scuro (*figura C*).

Ricordiamo infine le immagini di **densità protonica (DP)**, legate appunto alla densità dei protoni con spin per unità di volume in un determinato tessuto, con una risoluzione tuttavia inferiore alle immagini T1 o T2. Nelle immagini RM l'intensità del segnale riflette non soltanto la densità dei nuclei del tessuto studiato, ma anche altri aspetti biologici, quali lo stato di idratazione, il contenuto di grassi, la viscosità, la presenza di composti paramagnetici o la temperatura; per tali motivi la RM può essere definito un **esame multiparametrico**. Inoltre, modificando alcuni parametri dello strumento diagnostico quali la frequenza, il tempo di emissione dell'impulso eccitante oppure il tempo intercorso per ottenere l'impulso in ritorno, è possibile ottenere differenti tipi di rilevazioni e selezionare il livello di contrasto dell'immagine, per determinate strutture fisiologiche o patologiche. L'*output* di un tomografo di RM risulta simile a quello degli apparecchi TC: le sezioni, rappresentanti fette dell'organo sottoposto ad esame, possono essere ottenute su piani **assiali** (*figura A e C*) e **coronali** (*figura B*), esattamente come nella TC, ma anche su piani **sagittali** (*figura D-a*), per cui la RM può essere anche definita un **esame multiplanare**. Il passaggio da un piano di acquisizione a un altro si realizza modificando l'incidenza del campo magnetico variabile e non è legato alla posizione del paziente che rimane identica per tutta la durata dell'esame. Si ovvia, così, alle difficoltà della TC nell'esecuzione di scansioni diverse da quelle assiali.

Impiego clinico

La RM è particolarmente utile nello studio dei tessuti molli e in particolare nella diagnosi delle malattie dell'encefalo e del midollo spinale, dell'addome, della pelvi, dei grossi vasi e del sistema muscolo-scheletrico sia articolazioni sia tessuti molli. L'impiego di un mezzo di contrasto (mdc) paramagnetico*, somministrato per via endovenosa, aumenta ulteriormente la sensibilità della RM, in particolare, nel riconoscimento di processi infiammatori o neoplastici. Il mdc (viene utilizzato in genere il **gadolinio**: metallo delle terre rare) modifica infatti le caratteristiche magnetiche dei tessuti studiati, potendo così determinare un aumento dell'intensità del segnale di una eventuale lesione patologica presente (*figura A*). Nello studio di una lesione occorre tener conto sia dell'aspetto morfologico, come dimensione, localizzazione o forma, sia dell'intensità del segnale rilevato che può essere isointenso, ipointenso o iperintenso, sia dell'assunzione o meno del mdc. Le alterazioni possono altresì essere distinte in diffuse o focali. La RM in corso di Sclerosi Multipla è diventata di fondamentale importanza ed è utilizzata per:

- ♦ diagnosi;
- ♦ monitoraggio dell'attività di malattia;
- ♦ monitoraggio dell'evoluzione della malattia;
- ♦ monitoraggio della efficacia terapeutica.

Un'altra applicazione della RM è l'**angioRM** che consente di visualizzare i grossi tronchi arteriosi e venosi, per esempio quelli del distretto cerebrale intra- ed extra-cranico, senza

necessità di somministrazione di contrasto sfruttando il contrasto spontaneo esistente fra nuclei in movimento nel flusso ematico e nuclei statici (*figura D-b*).

Vantaggi:

- ♦ Non utilizzazione di radiazioni ionizzanti, ma solo di onde elettromagnetiche a bassa frequenza per le quali non è stato dimostrato rischio per l'uomo.
- ♦ Ottima risoluzione per i tessuti molli.
- ♦ Potere di risoluzione molto elevato.
- ♦ Possibilità di differenti sequenze, ciascuna con informazioni aggiuntive.
- ♦ Possibilità di scansioni multiplanari con migliore risoluzione spaziale.

Svantaggi

- ♦ Tempi lunghi di esecuzione.
- ♦ Reperibilità solo in alcune strutture sanitarie con costi abbastanza elevati.
- ♦ Minore sensibilità rispetto alla TC nello studio delle strutture ossee e nel riconoscimento di lesioni emorragiche in fase acuta.
- ♦ Valutazione talora complessa o non univoca delle immagini.

Controindicazioni

La RM è controindicata in pazienti portatori di *pacemaker* cardiaco, protesi metalliche, pompe di infusione interne, neurostimolatori, protesi auricolari, in quanto questi dispositivi possono subire gravi danni se sottoposti all'azione del campo magnetico. Occorre tuttavia segnalare che negli ultimi anni vengono sempre più spesso impiegati materiali RM compatibili. Analogamente possono costituire controindicazione all'esame la presenza di schegge o di *clips* metalliche all'interno del corpo che possono anche determinare artefatti con perdita di informazioni. La RM è controindicata in gravidanza specie nelle prime dodici settimane. Il mdc impiegato in RM, in quanto non iodato, è meno allergizzante di quello usato nella TC, ma è consigliabile la preparazione antiallergica in soggetti predisposti; il mdc è sconsigliato in caso di insufficienza renale o epatica.

Differenti apparecchiature RM

Sulla base dell'intensità del campo magnetico generato, le apparecchiature RM vengono distinte ad alto campo (≥ 1.5 Tesla), a medio campo (0.5-1 Tesla) o a basso campo (<0.5 Tesla). Le apparecchiature RM possono essere anche differenziate in **chiuse** o **aperte** a seconda della loro configurazione. Le apparecchiature cosiddette chiuse, apparentemente simili a quelle TC, presentano una maggiore profondità del tubo in cui viene inserito il paziente e ciò può ingenerare in soggetti predisposti crisi claustrofobiche. In questi casi possono essere consigliate apparecchiature con configurazione aperta che risultano tuttavia meno efficienti perché generano campi magnetici di minore intensità.

È detto paramagnetico perché dotato di proprietà magnetiche e in grado di esaltare il contrasto tra i tessuti

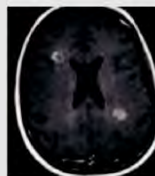


Figura A RM in T1 su piano assiale. Si osservano due lesioni iperintense dopo mdc

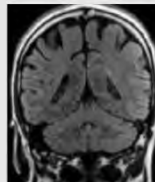


Figura B Immagine in T1 su piano coronale



Figura C RM in T2 su piano assiale. Si osservano numerose lesioni paraventricolari superintense

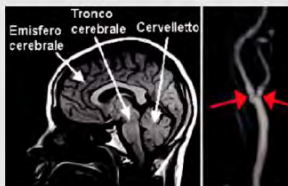


Figura D a) Immagine RM in sezione sagittale dell'encefalo. Oltre alle strutture cerebrali sono ben riconoscibili anche le cavità nasali e orali. Angiografia RM (AngioRM). È evidente un restringimento arteriosclerotico nel punto di biforcazione dell'arteria carotide comune.

- *axial diffusivity* (AD), che correla con il danno assonale.

Anomalie dei suddetti parametri sono state descritte in tutti i **sottotipi clinici di SM**, dimostrando che la demielinizzazione e il danno assonale si verificano nell'ambito delle lesioni e, in misura minore, a carico del tessuto cerebrale apparentemente normale, sin dagli stadi più precoci della patologia, diventando più evidenti con il progredire della stessa.

ESAME DEL LIQUOR

Il **liquor**, o **liquido cefalo-rachidiano**, è prodotto a livello dell'encefalo dai plessi corioidei collocati nei ventricoli laterali. Ha la funzione di proteggere l'encefalo contro eventuali sollecitazioni esterne, come traumi cranici di modesta entità, e di veicolare sostanze come ormoni e neurotrasmettitori, contribuendo altresì alla eliminazione di scorie tossiche e di metaboliti.

In corso di SM due sono le indagini più importanti: l'indice delle immunoglobuline G o **IgG index** e l'**elettroforesi delle proteine liquorali**. L'IgG index è un semplice rapporto tra IgG e albumine liquorali e sieriche, che permette di eliminare l'influenza di IgG provenienti dal sangue circolante: il valore ottenuto rappresenta la produzione intratecale di IgG, che in corso di SM deve risultare superiore al valore assoluto di 0.7.

Attraverso l'elettroforesi delle proteine liquorali è possibile riscontrare in corso di SM la presenza di alcune bande, denominate **oligoclonali**, nella zona gamma del tracciato elettroforetico. Anche se la positività dell'indagine si colloca tra l'87 e il 95 per cento dei casi di SM, si tratta tuttavia di un reperto non patognomonico per la SM, potendo riscontrarsi anche in altre patologie infiammatorie del sistema nervoso.

opportuno ricordare che sia le indagini liquorali sia quelle strumentali, come la RM, devono essere sempre considerate nel contesto della sintomatologia clinica.

SCALE DI VALUTAZIONE

Con l'affermarsi della medicina basata sull'evidenza (*Evidence-based medicine*, medicina basata su prove di efficacia), un problema importante nella pratica quotidiana è diventato quello della **"misurazione"** del danno neurologico mediante la somministrazione di scale affidabili e sensibili. La notevole variabilità clinica e le diverse modalità di progressione della SM rendono necessario l'utilizzo di scale di valutazione clinica che permettano di fornire una stima del grado di disabilità neurologica del paziente in un determinato momento della sua storia clinica, di valutare l'evoluzione clinica della malattia e di riconoscere o una sua progressione o eventuali riacutizzazioni della malattia.

Il comune denominatore di queste scale è la rispondenza ai principi basilari richiesti per la loro adozione nella pratica clinica, ovvero:

- **Validità:** una scala valutativa deve misurare ciò per cui è stata concepita e destinata.
- **Attendibilità:** riferita alla capacità della scala, in assenza di cambiamenti, di fornire misurazioni costanti e coerenti.
- **Semplicità:** la scala deve essere sempre uno strumento molto semplice e comprensibile per la maggior parte dei clinici.
- **Appropriatezza:** la scala deve rispondere ai requisiti della funzione considerata, a qualsiasi livello.

La maggior parte delle scale di valutazione nella SM sono state ideate per studi terapeutici, al fine di determinare l'efficacia o meno di un determinato farmaco nel modificare il decorso della malattia.

SCALE DI VALUTAZIONE DELLA DISABILITÀ

• Scala EDSS (*Expanded Disability Status Scale*)

La scala di valutazione della disabilità più accreditata e più utilizzata nei *trials* clinici è la **Expanded Disability Status Scale (EDSS)** di Kurtzke (tabella 2) (figura 3) proposta nel 1983. Essa si basa sulla valutazione di alcuni **"sistemi funzionali"**: funzioni piramidale, sensitiva, cerebellare, del tronco-encefalo, visiva, sfinterica e cognitiva.

A ogni sistema funzionale è assegnato un punteggio in relazione all'entità della sua compromissione clinica (0 nessuna compromissione; 5-6 massima compromissione). Alla fine, in base ai vari punteggi assegnati ai vari sistemi funzionali, si ricava un punteggio unico, compreso tra 0 (assenza di disabilità) e 9,5, che indica il grado di disabilità massima della persona affetta da SM. Il punteggio 10 corrisponde al decesso per SM (figura 4).

A seconda del punteggio ottenuto, i pazienti possono essere classificati in **tre gruppi diversi: il gruppo A** (disabilità compresa tra 0 e 3,5), **il gruppo B** (4,0-6,5) e **il gruppo C** (7,0-9,5). Semplificando, i soggetti del gruppo A hanno una disabilità lieve o nulla e sono in grado di condurre una vita sociale e lavorativa autonoma, quelli del gruppo B mostrano una disabilità moderata e un graduale deterioramento funzionale, mentre quelli del gruppo C hanno una disabilità grave o gravissima, con margini di autosufficienza ridotti o minimi.

Sebbene la scala EDSS sia stata oggetto di molte critiche per la sua scarsa precisione e per l'elevato numero di sistemi funzionali considerati, essa è stata considerata la più adatta a evidenziare la presenza e l'entità del grado di disabilità nel paziente con SM ed è tuttora ampiamente utilizzata specie nei *trial* clinico-terapeutici, dove rimane un elemento di riferimento.

SCALA MSFC (*Multiple Sclerosis Functional Composite*)

I limiti della scala di Kurtzke spinsero la **National Multiple Sclerosis Society** degli Stati Uniti a formare un gruppo di lavoro per sviluppare un nuovo strumento. Così nel 1999 fu pubblicata una nuova scala di valutazione, la **Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC)** che fornisce una valutazione mirata e sensibile della disabilità nei pazienti con SM. La MSFC comprende la combinazione di tre differenti misure:

- la valutazione motoria **dell'arto superiore** (destrezza della mano),

Scala EDSS

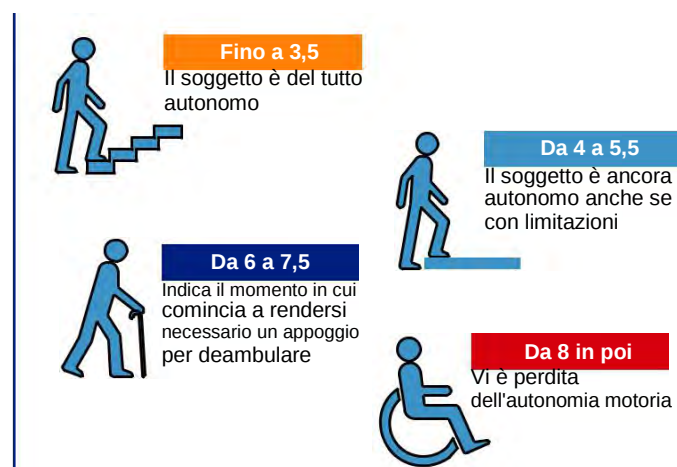


Figura 3

Scala EDSS. Classificazione dell'insieme dei deficit neurologici prodotti dalla SM secondo Kurtzke (Expanded Disability Status Scale, valori da 0 a 10)

0,0	Paziente con obiettività neurologica normale
1,0	Paziente pienamente deambulante, disturbo minimo in un sistema funzionale
1,5	Nessuna disabilità, lievi disturbi in più di un sistema funzionale
2,0	Paziente con lieve disabilità in un sistema funzionale
2,5	Paziente con lieve disabilità in più di un sistema funzionale
3,0	Paziente con disabilità moderata in un sistema funzionale, o con lieve disabilità in tre o quattro sistemi funzionali, ma totalmente autonomo
3,5	Paziente con disabilità moderata in due sistemi funzionali e lieve disabilità in uno o due sistemi funzionali, ma totalmente autonomo
4,0	Paziente autonomo, deambulante senza aiuto e senza sosta, per circa 500 metri, con attività quotidiana di 12 ore nonostante le limitazioni
4,5	Paziente autonomo, con minime limitazioni nell'attività completa quotidiana e deambulazione possibile, senza soste e senza aiuto, per circa 300 metri
5,0	Paziente non del tutto autonomo, con modeste limitazioni nell'attività quotidiana e deambulazione possibile, senza soste e senza aiuto, per circa 200 metri
5,5	Paziente non del tutto autonomo, con evidenti limitazioni nell'attività quotidiana e deambulazione possibile, senza soste e senza aiuto, per circa 100 metri
6,0	Il paziente necessita di assistenza saltuaria o costante da un lato (bastone, grucce) per percorrere 100 metri senza fermarsi
6,5	Il paziente necessita di assistenza bilaterale costante, per camminare 20 metri senza fermarsi
7,0	Il paziente non è in grado di camminare per più di 5 metri, anche con aiuto, ed è per lo più confinato sulla sedia a rotelle, riuscendo però a spostarsi da solo
7,5	Il paziente può solo muovere qualche passo. È obbligato all'uso della sedia a rotelle e può aver bisogno di aiuto per trasferirsi dalla stessa
8,0	Il paziente è obbligato a letto non per tutta la giornata o sulla carrozzella. Di solito ha un uso efficiente di uno o di entrambi gli arti superiori
8,5	Il paziente è essenzialmente obbligato a letto. Mantiene alcune funzioni di auto-assistenza, con l'uso discretamente efficace di uno o entrambi gli arti superiori
9,0	Paziente obbligato a letto e dipendente. Può solo comunicare e viene alimentato
9,5	Paziente obbligato a letto, totalmente dipendente
10	Morte dovuta alla SM

Tabella 2

Gradi di disabilità nei pazienti con SM

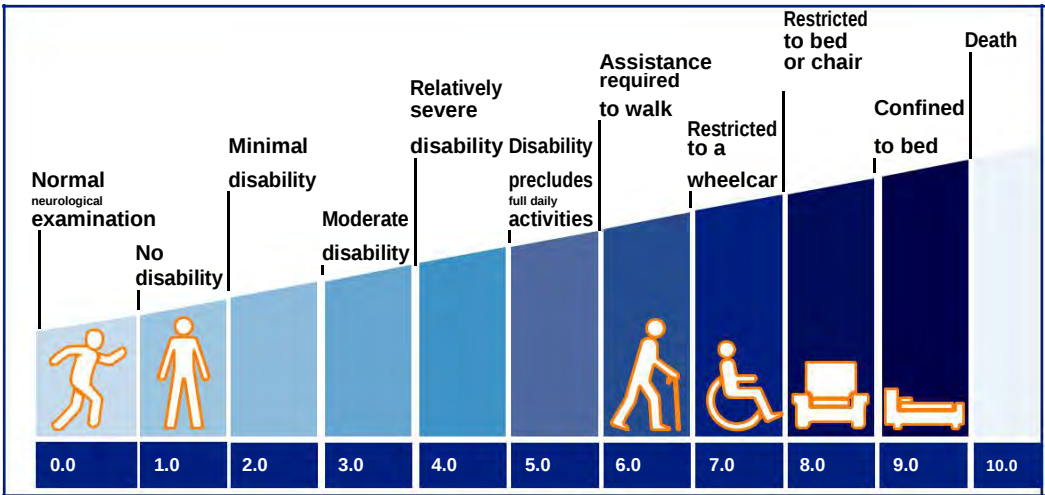


Figura 4

mediante il 9-Hole Peg Test (9-HPT) il cui risultato è dato dal tempo che il paziente impiega per inserire 9 pioli in una tavoletta di legno;

- ♦ la valutazione della **deambulazione** (funzione arto inferiore), mediante il **Timed 25 Foot Walk** che permette di misurare i tempi di deambulazione su un percorso di 8 metri;
- ♦ un test cognitivo che valuta l'**attenzione**, il **Paced Auditory Serial Attention Task** (PASAT3, versione 3 secondi).

Anche la **MSFC** non è scevra da critiche. È stato, infatti, sottolineato il fatto che funzioni importanti, quale quelle visiva e sfinterica, non sono prese in considerazione.

SCALA NRS (Neurological Rating Scale)

Un'altra scala di valutazione proposta è la **Neurological Rating Scale (NRS)**, composta da **22 item** che valutano i differenti deficit neurologici. Il punteggio ►

Ambulation Index

Soggetto asintomatico, pienamente attivo
Andatura normale; si valuta la fatica che interferisce con le attività sportive impegnative
Andatura indipendente o squilibrio episodico; il soggetto è in grado di deambulare per 25 metri in 10 secondi o meno.
Andatura indipendente; il soggetto è in grado di deambulare per 25 metri in 20 secondi o meno.
Andatura con supporto unilaterale (bastone o unica stampella); il soggetto è in grado di deambulare per più dell'80 per cento del tempo e di percorrere 25 metri in 20 secondi o meno.
Supporto bilaterale (bastoni, stampelle, deambulatori); il soggetto è in grado di deambulare per 25 metri in 20 secondi o meno, oppure, con supporto unilaterale, per 25 metri in più di 20 secondi
Supporto bilaterale con possibilità di deambulare per 25 metri in più di 20 secondi. Occasionale uso di sedia a rotelle*
Andatura limitata con supporto bilaterale; il soggetto è tuttavia in grado di deambulare per 25 metri. Può utilizzare la sedia a rotelle per la maggior parte delle attività
Soggetto costretto alla sedia a rotelle, in grado di passare dalla sedia al letto o viceversa in modo indipendente
Soggetto costretto alla sedia a rotelle, non in grado di passare dalla sedia al letto o viceversa in modo indipendente
L'uso di una sedia a rotelle può essere determinato dallo stile di vita del paziente o da una sua particolare motivazione. Si prevede che il paziente di grado 7 utilizzerà una sedia a rotelle più frequentemente rispetto al paziente dei gradi 5 o 6.

Tabella 3

oscilla da 0 a 100; più basso è il punteggio, maggiore è la disabilità del soggetto. La NRS ha il vantaggio di rispecchiare molto l'esame neurologico ed è stata proposta in particolare per la valutazione delle ricadute della malattia. La principale critica è il sistema di valutazione, alquanto arbitrario, delle varie funzioni colpite. Così, mentre le turbe cognitive sono sottovalutate, i disturbi visivi, cerebellari, motori e sensitivi sono tenuti in maggiore considerazione; inoltre la riproducibilità inter e intra-osservatori non è molto elevata.

SCALA DI VALUTAZIONE DELLA DEAMBULAZIONE

Anche la valutazione della deambulazione è un parametro spesso utilizzato nel *follow-up* del soggetto con SM, in quanto il peggioramento della deambulazione può correlare con una evoluzione negativa della malattia. Per valutare la deambulazione si utilizza l'**Ambulation index** (tabella 3), che considera il tempo impiegato dal soggetto a percorrere 25 metri. Un altro test impiegato è il **Time Walking Test** che comprende sia un test di velocità sulla distanza breve, sia un test di resistenza. Per il primo test si cronometra il tempo impiegato a percorrere una distanza prestabilita (8 m); per il secondo si valuta la distanza percorsa in sei minuti.

SCALA DI VALUTAZIONE PER LA FATICA

L'astenia o fatica (in inglese *fatigue*) è un sintomo spesso presente nel paziente con SM, anche nelle prime fasi della malattia e contribuisce ad aggravare la disabilità del paziente. La scala maggiormente utilizzata per la valutazione e quantificazione della fatica è la **Fatigue Severity Scale (FSS)**, proposta da Krupp nel 1989. La scala comprende nove item, a ognuno dei quali si assegna un punteggio che varia da 1 a 7 (tabella 4). Più elevato è il punteggio, maggiore è lo stato di affaticamento del paziente.

Fatigue Severity Scale - Questionario

Durante la scorsa settimana, ho scoperto che:	Punteggio						
1. La mia motivazione è più bassa quando sono affaticato	1	2	3	4	5	6	7
2. L'esercizio peggiora la mia fatica	1	2	3	4	5	6	7
3. Mi affatico facilmente	1	2	3	4	5	6	7
4. La fatica interferisce con la mia attività fisica	1	2	3	4	5	6	7
5. La fatica mi causa problemi frequenti	1	2	3	4	5	6	7
6. La fatica impedisce la mia attività fisica	1	2	3	4	5	6	7
7. La fatica interferisce con lo svolgimento di determinate mansioni e responsabilità	1	2	3	4	5	6	7
8. La fatica è tra i miei tre sintomi più disabilitanti	1	2	3	4	5	6	7
9. La fatica interferisce con il mio lavoro, la famiglia o la vita sociale	1	2	3	4	5	6	7

Il punteggio viene realizzato calcolando le medie delle risposte alle domande (sommando tutte le risposte e dividendo per nove)

Tabella 4

Scala di Ashworth, per la valutazione della spasticità

	Nessun aumento del tono muscolare
	Aumento lieve del tono con "sensazione di gradino" quando l'arto è spinto in flessione o in estensione
1+	Lieve aumento del tono con fenomeno di "presa", seguito da una minima resistenza per tutta la rimanente escursione articolare
	Aumento più evidente del tono: l'arto può comunque essere facilmente flessso
	Aumento marcato del tono: i movimenti passivi risultano difficoltosi
	Arto rigido in flessione o in estensione

Tabella 5

SCALA DI QUANTIFICAZIONE DELLA SPASTICITÀ

La scala maggiormente utilizzata è quella di **Ashworth** (Bohannon e Smith, 1987). Con questa scala si valutano i diversi gradi di spasticità, con un punteggio variabile da 0 (tono normale) a 4 (spasticità grave) (tabella 5). La scala di Ashworth è semplice, di facile applicazione e ha un alto grado di affidabilità.

SCALA DI VALUTAZIONE PER LA QUALITÀ DI VITA

Un'altra tipologia di scale di valutazione utilizzate nei soggetti con SM è quella che studia la loro qualità di vita. Sono scale utilizzate in studi control-lati per valutare l'efficacia di nuovi farmaci o in corso di trattamenti riabilitativi. Una scala molto usata è la **MSQoL-54** (tabella 6); essa consta di 54 *item* di cui 36 provenienti da un'altra scala usata, la SF-36, mentre 18 sono gli *item* aggiuntivi che esplorano i campi relativi ai pazienti con SM. La scala MSQoL-54 è costituita da due parti: **salute fisica e salute menta-le** (De Pascale, 2013). Il punteggio finale, che varia da 0 a 100, è dato dalla somma dei punteggi ottenuti rispettivamente per la salute fisica e per

Scala MSQoL-54, per la valutazione della qualità di vita

Scala della salute fisica	Scala della salute mentale
Funzione fisica	Preoccupazione per la salute
Percezione dello stato di salute	Generale qualità di vita
Energia/Fatica	Benessere emotivo
Ruolo limitazione fisica	Ruolo limitazione emotiva
Dolore	Funzione cognitiva
Funzione sessuale	
Funzione sociale	

Tabella 6

quella mentale. I punteggi più alti sono espressione di una migliore qualità di vita dei pazienti.

Questa scala ha il vantaggio di fornire sia una valutazione generica sia una specifica della qualità della vita nei pazienti con SM.

In conclusione, si può affermare che nella pratica clinica routinaria, **la scala EDSS rimane quella maggiormente usata**, sebbene la valutazione clinica del paziente con SM non possa limitarsi a quest'unica scala. In prospettiva di un *follow-up* clinico sistematico, occorre necessariamente abbinare all'EDSS la valutazione di altri parametri, come lo studio della deambulazione o della qualità della vita del paziente, allo scopo di un ottimale inquadramento clinico.

TEST

QUAL È IL CRITERIO BASE PER LA DIAGNOSI DI SCLEROSI MULTIPLA CERTA?

Dimostrazione della disseminazione spaziale e temporale delle lesioni demielinizzanti

Dimostrazione della presenza di lesioni demielinizzanti captanti il gadolinio

Dimostrazioni di almeno dieci lesioni demielinizzanti nella regione periventricolare

Dimostrazione di lesioni demielinizzanti encefaliche in associazione alla presenza di bande oligoclonali alla elettroforesi del liquor

QUAL È LA SCALA DI DISABILITÀ PIÙ UTILIZZATA IN CORSO DI SCLEROSI MULTIPLA?

Scala EDSS (*Expanded Disability Status Scale*)

Scala MSFC (*Multiple Sclerosis Functional Composite*)

Scala NRS (*Neurological Rating Scale*)

Scala di Valutazione della Deambulazione (*Ambulation index*)

QUALE DELLE SEGUENTI AFFERMAZIONI È VERA? a)

Le lesioni encefaliche possono colpire sia la sostanza bianca sia la sostanza grigia encefalica

b) Le lesioni demielinizzanti colpiscono solo la sostanza bianca encefalica

c) Le lesioni demielinizzanti non vanno incontro a regressione spontanea

Le lesioni demielinizzanti causano sempre la comparsa di deficit neurologici

LA RIDUZIONE DEL VOLUME CEREBRALE

Può essere presente anche nelle fasi iniziali della Sclerosi Multipla

Può presentarsi solo nelle fasi avanzate della Sclerosi Multipla

Non è correlata con la Sclerosi Multipla

Non è misurabile con le tecniche di *imaging* attualmente disponibili

L'IMPIEGO DELLA RM ENCEFALO NELLA DIAGNOSI DI SCLEROSI MULTIPLA

Deve essere sempre considerata nel contesto della sintomatologia

Da sola permette la diagnosi di SM

Deve essere sempre supportata dallo studio dei potenziali evocati

Può essere eseguita senza il ricorso al mezzo di contrasto

LA RISONANZA MAGNETICA

Sfrutta le proprietà dei protoni presenti nelle molecole d'acqua

Utilizza radiazioni ionizzanti

Non richiede l'impiego di radio-frequenze

Può dare immagini solo sagittali e assiali

MODULO 5

La terapia farmacologica della Sclerosi Multipla (SM)

ABSTRACT

In questo modulo vengono esaminati i farmaci utilizzati in corso di sclerosi multipla: nelle ricadute, nella prevenzione e nel trattamento dei sintomi. In particolare, per quanto riguarda i farmaci utilizzati in corso di cronicità, viene posta attenzione alla loro efficacia, all'esame dei meccanismi d'azione e alla valutazione degli effetti collaterali. Nella parte finale del modulo vengono considerati i farmaci approvati, ma non disponibili in Italia e alcune molecole innovative ancora in sperimentazione. Un breve cenno infine all'impiego delle cellule staminali nella sclerosi multipla

Valentina Orlando², Pietro Biagio Carrieri¹, Vincenzo Iadevaia², Enrica Menditto², Giuseppe Orefice¹, Nicola Salvatore Orefice¹, Daria Putignano²

¹Dipartimento di Neuroscienze, scienze riproduttive e odontostomatologiche, Università Federico II, Napoli

²Dipartimento di Farmacia, Università Federico II, Napoli

ASPETTI GENERALI DELLA TERAPIA PER SM

Come già visto nei moduli precedenti, la Sclerosi Multipla (SM) è una malattia su base autoimmune, cronica e spesso invalidante, principale causa di disabilità da patologia neurologica acquisita nel giovane adulto. È una malattia autoimmune del Sistema nervoso centrale (SNC) e come tutte le patologie autoimmuni colpisce più le donne che gli uomini. Le lesioni tipiche della malattia possono riscontrarsi sia a carico dell'encefalo sia del midollo spinale e sono caratterizzate da distruzione di mielina, da cui il termine di lesioni demielinizzanti, e da degenerazione neuronale e assonale.

Sulla base del decorso clinico possono riconoscersi differenti forme di malattia:

- **recidivante remittente (RR);**
- **secondariamente progressiva (SP);**
- **primariamente progressiva (PP);**
- **progressiva con ricadute (PR).**

Esiste infine una forma particolare di SM che può restare invariata per tutta la vita o rappresentare l'esordio di una manifestazione di tipo RR: denominata **sindrome clinicamente isolata (Clinically Isolated Syndrome - CIS)**, è contraddistinta da un singolo sintomo neurologico, determinato da un'unica lesione demielinizzante, oppure da più sintomi neurologici per lesioni demielinizzanti multiple contemporanee.

Anche se negli ultimi anni sono stati raggiunti traguardi significativi, a tutt'oggi i meccanismi alla base della patologia non sono completamente conosciuti e una terapia farmacologica in grado di determinarne la completa remissione non è stata ancora messa a punto.

I farmaci attualmente disponibili possono tuttavia modificare favorevolmente il decorso della malattia, riducendo la frequenza e la gravità delle recidive e, di

conseguenza, l'impatto di eventuali deficit neurologici. Il trattamento farmacologico della SM prevede **tre differenti campi di applicazione**:

- **il trattamento delle recidive;**
- **il trattamento cronico per la prevenzione delle recidive;**
- **il trattamento dei sintomi.**

La scelta dell'approccio terapeutico è affidata a un neurologo, con elevato grado di esperienza specifica, che provvederà a individuare la terapia farmacologica più adeguata sulla base degli aspetti peculiari del singolo paziente.

I principali elementi di valutazione nel processo decisionale sono:

- le caratteristiche cliniche e gli indicatori prognostici del singolo paziente;
- il profilo di efficacia e di sicurezza dei farmaci;
- gli effetti collaterali e la tollerabilità dei farmaci, al fine di ottimizzare l'aderenza alla terapia;
- lo stile di vita, l'attività lavorativa, il contesto familiare e sociale del paziente e l'eventuale desiderio di maternità.

Nella valutazione del farmaco da somministrare occorrerà altresì tener presente la immunogenicità della molecola per il possibile sviluppo di anticorpi contro il farmaco in grado di ridurre l'efficacia.

Nell'ambito di un approccio multidisciplinare, spesso si renderà necessario, nel decorso della malattia, l'intervento di più figure professionali (infermiere con competenze specifiche per la SM, fisiatra, urologo, fisioterapista, terapista occupazionale, logopedista, psicologo, infermiere della riabilitazione, foniatra, assistente sociale). Per alcune terapie farmacologiche specifiche sarà necessario il ricorso anche ad altri specialisti, quali il cardiologo, l'oculista e il dermatologo.

TRATTAMENTO DELLE RECIDIVE

Le recidive da SM consistono nella comparsa di un nuovo sintomo neurologico o nell'aggravamento di un sintomo preesistente della durata di almeno 24 ore, non attribuibile ad altra causa. Alcuni pazienti con SM possono presentare fluttuazioni dei sintomi o segni di malattia di modesta entità con spontanea re-gressione nel corso di alcuni giorni: in questi casi non sarà necessario il ricorso al trattamento farmacologico.

I primi tentativi di **terapia delle recidive**, negli anni Cinquanta, sono stati effettuati utilizzando l'**ormone adrenocorticotropo (ACTH)**. L'ACTH, che stimola la produzione endogena del cortisone da parte della corteccia surrenalica, per circa venticinque anni ha rappresentato il trattamento di riferimento nelle ri-acutizzazioni della SM.

CORTICOSTEROIDI

In caso di recidiva con significativo deficit neurologico, la terapia standard è attualmente rappresentata dai corticosteroidi e il **metilprednisolone (MP) ad alte dosi** è il trattamento di prima scelta. Il MP è un **glucocorticosteroide**

(GCS) sintetico che differisce dall'idrocortisone per la presenza di un gruppo *metil* in posizione 6 e di un doppio legame in posizione 1,2: questa variazione strutturale riduce gli effetti mineralo-corticoidi e aumenta la durata d'azione. Dopo somministrazione endovenosa (e.v.) il farmaco all'80-90 per cento si lega a una proteina, la **Corticosteroid-Binding Globulin (CBG)**.

Alle concentrazioni raggiunte dal MP ad alte dosi una piccola quantità di GCS è presente in forma libera e solo questa frazione è in grado di entrare all'interno delle cellule e interagire con recettori specifici. Anche il superamento della **Barriera Emato-Encefalica (BEE)** richiede alte dosi di GCS e il picco viene raggiunto dopo almeno sei ore dalla somministrazione del MP.

Il farmaco viene poi metabolizzato e inattivato a livello epatico ed escreto principalmente per via renale e/o biliare e parzialmente nel latte materno. Il recettore intracellulare a cui il corticosteroide si lega è associato a proteine stabilizzanti, quali le **Heat Shock Protein (HSP) 90**. L'interazione tra corticosteroide e recettore forma un complesso instabile che provoca la dissociazione della HSP 90 e di altre proteine. In tal modo il complesso steroide-recettore è in grado di penetrare nel nucleo dove si lega alle sequenze regolatrici genetiche, modificando la trascrizione da parte della RNA polimerasi II e dei fattori di trascrizione a essa associati. Questi fattori di trascrizione sono ampiamente implicati **nella regolazione di fattori di crescita e delle citochine pro-infiammatorie** e mediano le azioni anti-infiammatorie e immunosoppressive dei corticosteroidi (*figura 1*).

Il MP è in grado di ridurre la durata delle ricadute e la morbilità a breve termine e determina un miglioramento del quadro clinico con un recupero funzionale maggiore in relazione alla tempestività del trattamento cortisonico. In considerazione degli spiccati effetti sulla concentrazione, distribuzione e funzione dei leucociti periferici e a causa degli **effetti soppressivi sulle citochine infiammatorie**, sulle chemochine e su altri mediatori lipidici e glicolipidici dell'infiammazione, il MP è in grado di ridurre in maniera drastica le manifestazioni dell'infiammazione e questo spiega la sua importanza nella terapia delle recidive da SM.

In breve il MP possiede:

- ♦ un notevole effetto antiinfiammatorio, anche sino a cinque volte superiore all'ACTH;
- ♦ un numero inferiore di effetti collaterali;
- ♦ una durata d'azione quasi doppia.

Meccanismo d'azione dei glucocorticoidi

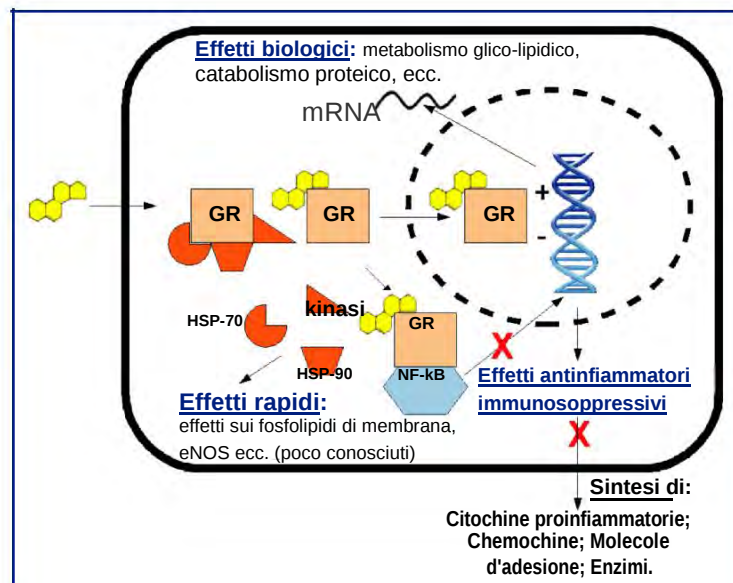


Figura 1

Gli attuali schemi terapeutici riconosciuti in campo internazionale prevedono che il MP venga somministrato in una dose pari a **1 g per via e.v. al giorno in 500 ml di soluzione fisiologica per 3-5 giorni consecutivi**. Al trattamento e.v., può seguire un breve periodo di **terapia steroidea per os**, di solito per dieci giorni. La posologia può variare in base al peso corporeo o a eventuali patologie concomitanti. Per garantire una protezione gastrica, nel corso del trattamento cortisonico viene aggiunto un inibitore di pompa protonica. La presenza di diabete mellito, ipertensione arteriosa o ulcera peptica deve comportare particolari cautele nell'utilizzo del cortisone. È opportuno ricordare che i cortisonici non influenzano il decorso della malattia, anzi il loro impiego per lungo tempo determina la comparsa di numerosi effetti collaterali, tra cui ipostenia, dolori muscolari, demineralizzazione ossea, aumento dell'appetito e obesità.

TRATTAMENTO CRONICO PER LA PREVENZIONE DELLE RECIDIVE

I farmaci che modificano il decorso della malattia o **Disease Modifying Drugs (DMD)** rappresentano un caposaldo nel trattamento della SM e hanno l'obiettivo di prevenire o ritardare il più possibile la comparsa di ricadute, la progressione della malattia e, in definitiva, di modificare la storia naturale della SM. Negli ultimi vent'anni l'industria farmaceutica ha sviluppato farmaci sempre più efficaci che hanno modificato in maniera notevole l'andamento della SM.

L'obiettivo delle terapie DMD è di modulare l'infiammazione immuno-mediata, prevalentemente correlata ai linfociti T, che una volta attivati attraversano la BEE e avviano la cascata infiammatoria che porta alla demielinizzazione multifocale e al danno assonale.

I trattamenti DMD sono costituiti da farmaci ad attività **immunomodulante** (tra cui interferoni, glatiramer acetato, teriflunomide, natalizumab) o **immunosoppressiva** (come il mitoxantrone), ulteriormente suddivisi in trattamenti di prima e di seconda linea.

BREVI NOTE SULLE CITOCINE

Le **citochine** sono una classe eterogenea di **polipeptidi a basso peso molecolare** (compreso tra i 10 kDa e i 50 kDa), sintetizzate da diversi tipi di cellule, quali macrofagi, leucociti, cellule endoteliali o fibroblasti, in risposta a uno stimolo. Tali polipeptidi fungono da mediatori garantendo la comunicazione tra le cellule. Le citochine possono essere distinte in:

- ♦ **monochine**, prodotte da cellule fagocitiche mononucleari;
- ♦ **interleuchine**, che agiscono come mediatori fra i leucociti.
- ♦ **linfocine**, prodotte da linfociti attivati, specialmente da cellule Th.

Citochine differenti possono presentare azioni simili e dar luogo al fenomeno della **ridondanza**; al contrario una stessa citochina può determinare effetti differenti su una varietà di cellule: è il cosiddetto **pleiotropismo**. L'**effetto ridondanza** è legato alla particolare conformazione dei recettori per le citochine. Questi infatti sono etero dimeri raggruppabili in famiglie le cui sub-unità sono comuni a tutti i membri della stessa famiglia. In tal modo un recettore può rispondere a più citochine appartenenti alla stessa famiglia. Una citochina inoltre può accentuare o sopprimere la produzione o l'attività di altre citochine con effetti **sinergici** o **antagonisti**. La risposta cellulare alle citochine è in genere lenta, anche di ore, in quanto richiede la sintesi *ex novo* di proteine e di RNA messaggero.

I meccanismi di modulazione dell'attività cellulare indotti dalle citochine sono diversi e così classificabili:

- ♦ **azione autocrina**, se il recettore bersaglio è presente sulla cellula secernente la citochina;
- ♦ **azione endocrina**, se il recettore è sito in cellule distanti;
- ♦ **azione paracrina**, se il recettore è localizzato su di una cellula vicina.

A tutt'oggi la suddivisione delle citochine in famiglie segue due criteri essenziali: **strutturale o funzionale**.

In base alla suddivisione strutturale si distinguono:

- ♦ **famiglia del Tumor Necrosis Factor (TNF)** considerato il principale mediatore della risposta infiammatoria;
- ♦ **famiglia delle chemochine**, prodotte essenzialmente da leucociti e da cellule non linfoidi (endoteliali, epiteliali e fibroblasti) che stimolano la locomozione dei leucociti e ne regolano la migrazione dal circolo ai tessuti;
- ♦ **famiglia degli interferoni (IFN)**, molecole in grado di interferire con l'infezione virale, bloccandone la replicazione e la disseminazione. Gli IFN sono distinti in due differenti tipologie: **tipo I** e **tipo II**.
- ♦ **famiglia delle ematopoietine**, molecole in grado di regolare i processi ematopoietici fisiologici a livello midollare distinte a loro volta in: **interleuchine (IL)**, come **IL7, IL-3, IL-9, IL- 11;**

fattori di crescita, come **GM-CSF, M-CSF, G-CSF**, specifici per monociti (M) e granulociti (G), sintetizzati dai linfociti T attivati, macrofagi, cellule endoteliali e stromali midollari in grado di agire su cellule progenitrici del midollo osseo potenziando la produzione dei leucociti.

In base alla suddivisione funzionale le citochine si distinguono in:

- ♦ **emopoietiche**, come i fattori di crescita GM-CSF, M-CSF, G-CSF;
- ♦ **infiammatorie primarie** come IL-1 e TNF;
- ♦ **antinfiammatorie o immunosoppressive**, come IL-10 e TGF β;
- ♦ **infiammatorie secondarie**, come le chemochine;
- ♦ **dell'immunità specifica**, come IL- 2.

La complessa rete di citochine ha effetti sia **pro** che **anti-infiammatori** e uno squilibrio tra queste due differenti funzioni o una incontrollata produzione di un particolare tipo di citochina potrebbe determinare la comparsa di una patologia infiammatoria con distruzione tissutale.

Alcune citochine coinvolte nella patogenesi della SM

CITOCINE A CARATTERE PRO-INFIAMMATORIO

TNF-α: prodotto da macrofagi attivati in risposta principalmente a batteri, rappresenta un importante mediatore dell'infiammazione acuta. Media il reclutamento di neutrofili e macrofagi sul sito dell'infezione, ma agisce anche sull'ipotalamo con produzione di febbre.

IL-1: prodotta da macrofagi attivati con effetti simili a quella del TNF-α.

IL-12: secreta da macrofagi attivati e da cellule dendritiche; stimola la produzione di IFN-γ e induce la differenziazione delle cellule Th verso cellule Th1. Favorisce l'effetto citolitico delle cellule T e NK.

IFN-γ: prodotta da cellule Th1, in particolare monociti, cellule endoteliali e macrofagi, ma anche da cellule NK, porta all'attivazione di monociti e di cellule endoteliali con incremento delle classi I e II del MHC.

CITOCINE A CARATTERE ANTI-INFIAMMATORIO

IL-10: prodotta da macrofagi attivati e da cellule Th2 inibisce la produzione di alcune citochine tra cui IFN-γ con riduzione della risposta immune che viene orientata verso il tipo Th2.

IFN di tipo I: sono gli IFN-α e IFN-β prodotti da diversi tipi di cellule; hanno la funzione di inibire la replicazione virale delle cellule e di attivare le cellule NK.

TRATTAMENTI DI PRIMA LINEA

Il **trattamento di prima linea** destinato ai pazienti affetti da SM consiste nella somministrazione di farmaci **immunomodulanti**, quali l'**interferone (IFN) β**, il **glatiramer acetato (GA)**, la **teriflunomide** e il più recente **dimetil fumarato**.

IMMUNOMODULANTI

INTERFERONI

Gli **Interferoni (IFN)** sono una famiglia di proteine naturali prodotte dalle cellule eucariotiche in risposta a un'infezione virale o ad altri induttori biologici e sono stati inizialmente studiati, in quanto coinvolti nel controllo delle infezioni virali. Gli IFN esercitano la loro attività attraverso un legame con recettori cellulari di superficie ad alta affinità.

Gli IFN sono distinti in due differenti tipologie: tipo I e tipo II.

Nell'uomo sono presenti almeno tre differenti varietà di **tipo I**, **IFN-α**, **IFN-β**, **IFN-ω*** e una varietà di **tipo II**, l'**IFN-γ**.

Le tre forme principali di interferoni umani, **α**, **β** e **γ**, posseggono attività biologiche sovrapponibili, ma chiaramente distinguibili. In particolare, l'**IFN γ**, la cui concentrazione nel liquor cefalorachidiano **aumenta nelle fasi attive della SM**, stimola l'espressione degli antigeni del **complesso maggiore di istocompatibilità (MHC)** sulle cellule endoteliali dei vasi cerebrali, sulla mi-croglia e sugli astrociti, favorendo il passaggio attraverso la BEE dei linfociti T diretti contro la mielina.

Al contrario, l'**IFN β** è considerato un **antagonista dell'IFN γ** nei pazienti con SM ed esercita i suoi effetti biologici legandosi a recettori specifici presenti sulla superficie delle cellule umane. Vi è infatti un recettore per tutti i tipi di IFN I e un recettore differente per l'IFN γ. Dopo alcuni tentativi iniziali e, in particolare, dopo l'inatteso incremento di ricadute a seguito della somministrazione di IFN

* Ci sono 5 tipi di IFN I negli esseri umani: IFN-α (con 13 sottotipi), IFN-β, ε, κ, e ω. (Reder e Feng J Interferon Cytokine Res. 2014)

in alcuni soggetti affetti da SM, fu chiaro che l'IFN γ giocava un ruolo nella induzione di ricadute in corso di SM. Fu pertanto focalizzata l'attenzione sull'IFN β , dapprima come forma naturale e poi come forma ricombinante, e furono avviati negli anni Novanta numerosi studi sperimentali. L'IFN β ha dimostrato, sin dai primi trial clinici, un favorevole impatto sulla malattia documentato sia dalla riduzione del numero di ricadute, sia dai dati della RM (*The IFNB Multiple*

Sclerosis Study Group Neurology, 1993).

Anche nelle **forme secondariamente progressive**, l'IFN β e, in particolare, nella forma 1b, ha mostrato una certa efficacia nel ritardare la comparsa della disabilità, anche in assenza di nuove ricadute. Tale ritardo nella progressione della malattia diveniva apparente dopo nove mesi di trattamento

(Polman CH, et al. *Mult Scler.* 1995;1).

Attualmente sono disponibili in commercio **due differenti tipi di IFN**

β : una forma denominata **1a** e un'altra **1b**.

La forma 1a, identica a quella naturale, è un prodotto ricombinante glicosilato ottenuto da ovario di criceto, di cui esistono due differenti tipologie: una utilizzata per via intramuscolare (i.m.), e un'altra per via sottocutanea (s.c.).

La forma 1b è invece un prodotto ricombinante non glicosilato, ottenuto da *Escherichia coli*, in cui la serina è sostituita dalla cisteina nella posizione 17.

I principali meccanismi d'azione dell'IFN β sono:

- ♦ decremento dell'attivazione dei linfociti T attraverso un legame con i recettori IFN (Bongioanni P, *Arch Neurol.* 1999);
- ♦ miglioramento dell'attività delle cellule T suppressor (Noronha A, *Ann Neurol.* 1990);
- ♦ modulazione dell'espressione MHC (Arnason BG, *Clin Immunol Immunopathol.* 1996);
- ♦ attività nella produzione di citochine e, in particolare, soppressione della produzione di IFN γ e incremento della produzione di interleuchina (IL)-10 (Carrieri PB, *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2008).

L'IFN- β è disponibile in tre diverse formulazioni farmaceutiche:

- ♦ **IFN β - 1a da 30 mcg** per via i.m. una volta a settimana;
- ♦ **IFN β - 1a da 22 e 44 mcg** per via s.c. tre volte a settimana;
- ♦ **IFN β - 1b da 250 mcg** per via s.c. a giorni alterni.

A seguito della somministrazione i.m. o s.c. la massima concentrazione plasmatica del farmaco viene raggiunta mediamente in dieci ore. La biodisponibilità è superiore al 40 per cento e il metabolismo avviene soprattutto a livello epatico e renale.

Le reazioni avverse più frequenti sono:

- ♦ sindrome simil-influenzale, caratterizzata da cefalea, dolori muscolari, rialzo febbrile;
- ♦ eritema, edema e dolore e, in rari casi, anche necrosi nel sito di iniezione;
- ♦ incremento degli enzimi epatici e raramente anche leucopenia e linfopenia, nei mesi successivi all'inizio del trattamento.

GLATIRAMER ACETATO

Il **glatiramer acetato (GA)** è un copolimero sintetico a lungo studiato come farmaco in grado di modificare il decorso della SM. Questo prodotto venne sintetizzato in Israele, presso l'Istituto Weizmann, nell'ambito di uno studio sulla **Encefalite Autoimmune Sperimentale (EAE)**, una particolare forma di demielinizzazione del SNC, ottenuta sperimentalmente nell'animale mediante l'impiego di componenti mielini antigenici o di frammenti peptidici. In particolare furono sintetizzati, come potenziali encefalitogeni, 11 diversi copolimeri, indicati con un numero progressivo da 1 a 11, ognuno dei quali

composto da aminoacidi scelti in modo da simulare la composizione della proteina basica della mielina. Tuttavia nessuno dei copolimeri sintetizzati fu in grado di indurre la EAE nell'animale da esperimento, ma al contrario alcune delle sostanze sintetizzate furono in grado di prevenire la comparsa di EAE. Tra queste, il copolimero designato col numero 1, composto da una miscela di quattro aminoacidi, glutamina, lisina, alanina e tiroxina, si dimostrò il più efficace nel ridurre la comparsa della EAE e a esso fu attribuito il nome di **Glatiramer acetato**, dalle prime lettere dei 4 aminoacidi utilizzati.

Furono successivamente condotti, in soggetti affetti da SM, vari studi controllati contro placebo che dimostrarono l'efficacia del GA nel prevenire la comparsa di recidive. Nei soggetti trattati con GA si notava anche una minore tendenza alla progressione della disabilità, rispetto ai pazienti trattati con placebo, ma senza che venisse raggiunta la significatività statistica (Johnson KP, et al. *Neurology.* 1995; Johnson KP, et al. *Neurology.* 1998).

Per quanto riguarda il **meccanismo d'azione**, il GA modifica molti processi immuni, provocando tra l'altro l'induzione di cellule T suppressor, lo shift Th1-Th2 nella risposta delle cellule T e la migrazione di cellule Th2 all'interno del SNC con produzione di citochine a carattere antinfiammatorio (Boster A, et al. *Ther Adv Neurol Disord.* 2011; Vieira PL, et al. *J Immunol.* 2003).

Nella maggior parte dei pazienti trattati con GA, i principali effetti collaterali segnalati sono modesti e consistono in reazioni nel sito di iniezione e, occasionalmente, in senso di costrizione toracica con dispnea, ansia e sudorazione, quasi a simulare un attacco di panico. Il GA è disponibile in commercio in soluzione iniettabile da 20 mg/ml per la somministrazione s.c. quotidiana. Anche se non sono stati eseguiti studi farmacocinetici in pazienti affetti da SM, i dati ottenuti *in vitro* o i dati limitati raccolti da volontari sani hanno rivelato che, somministrato per via s.c., il GA

rapidamente assorbito e gran parte della dose è rapidamente degradata in frammenti più piccoli già nel tessuto sottocutaneo. Più di recente è stata introdotta in commercio anche la soluzione iniettabile da 40 mg per la somministrazione s.c. tre volte alla settimana sempre per i soggetti con SMRR.

TERIFLUNOMIDE

La **teriflunomide** è un **farmaco DMD, immunosoppressore ad azione selettiva**, che viene assunto per via orale una volta al dì ed è approvato, anche in Italia, per il trattamento di pazienti adulti con SMRR.

La teriflunomide è efficace nel ridurre le recidive di malattia e la progressione della disabilità nei pazienti con SMRR, come dimostrato in due studi:

- ♦ la **Teriflunomide Multiple Sclerosis Oral (TEMPO)**;
- ♦ la **Teriflunomide Oral in people With relapsing multiple sclerosis (TO-WER)** (O'Connor P, et al. *N Engl J Med* 2011; Confavreux C, et al. *Lancet Neurol* 2014).

In entrambi gli studi, la teriflunomide al dosaggio di 14 mg una volta al dì ha ridotto, *versus* placebo, il numero di ricadute e la progressione della disabilità. Lo stesso farmaco al dosaggio di 7 mg ha ridotto il numero di recidive, senza tuttavia alcun effetto sulla progressione della disabilità.

Si ipotizza che il meccanismo d'azione più importante sia correlato alla **inibizione della proliferazione dei linfociti attivati**. Dopo l'attivazione i linfociti subiscono:

- ♦ una divisione che comprende una **fase di sintesi** durante la quale il DNA è copiato;
- ♦ una **fase di mitosi** durante la quale vengono prodotte cellule figlie. Durante la fase di sintesi del DNA sono richieste in particolare basi pirimidiniche e puriniche.

La teriflunomide è un farmaco immunomodulatore con proprietà antinfiammatorie. Esso blocca la sintesi di pirimidina attraverso una inibizione selettiva e reversibile dell'enzima mitocondriale **diidro-orotato deidrogenasi** (DHODH), enzima che è espresso a livelli elevati proprio durante la proliferazione linfocitaria (Bar-Or A, et al. Drugs 2014). È proprio il blocco della sintesi della pirimidina, operato dalla teriflunomide, a esercitare un effetto citostatico sulla proliferazione delle cellule T e B, limitandone il loro coinvolgimento nella formazione delle placche di demielinizzazione. In conclusione, anche se l'esatto meccanismo con cui la teriflunomide esercita il suo effetto terapeutico non è completamente chiarito, esso appare comunque mediato da ridotto numero di linfociti coinvolti nel processo infiammatorio. Infatti il ridotto numero di linfociti porta a una riduzione dell'infiammazione e di conseguenza a un miglior controllo della SM. Il dosaggio consigliato è di 14 mg una volta al giorno *per os*.

Comuni eventi avversi sono: sindrome influenzale, infezioni delle prime vie aeree e delle vie urinarie, parestesie, diarrea, diradamento e assottigliamento dei capelli o alopecia, aumento degli enzimi epatici, nausea e cefalea. Sono stati riportati altresì casi di neutropenia e leucopenia. Il diradamento dei capelli è di solito limitato e scompare nel corso del trattamento: solo nel 2 per cento dei pazienti porta alla sospensione del trattamento.

Per quanto riguarda l'incremento degli enzimi epatici è opportuno un controllo dei loro valori ematici nei primi sei mesi di trattamento. La teriflunomide è controindicata nei soggetti con grave insufficienza epatica e renale e anche nelle donne in gravidanza oppure in età fertile se non usano contraccettivi affidabili.

DIMETIL-FUMARATO (BG-12)

Il dimetil-fumarato o BG-12 è un estere derivato dall'acido fumarico, dotato di proprietà antinfiammatorie e immunomodulatorie. Per quanto riguarda il meccanismo d'azione, il DMF riduce la migrazione di leucociti attivati attraverso la BEE ed ha effetti neuro-protettivi per l'attivazione di vie antiossidanti. In particolare, BG-12 agisce modulando l'attività del sistema immunitario attraverso l'attivazione della via di trascrizione del fattore nucleare Nrf 2 (fattore nucleare 2-eritroide 2- correlato).

L'efficacia del BG-12 nel trattamento della SM è stata valutata nello studio controllato contro placebo **DEFINE study** (Gold R, et al. N Engl J Med 2012), durato due anni e che ha visto l'impiego di due differenti posologie *per os* (240 mg bid e 240 mg tid). I risultati hanno dimostrato l'efficacia di entrambe le dosi del farmaco contro placebo. In particolare erano ridotti sia il tasso annualizzato di ricadute, sia la comparsa di nuove lesioni T2 o l'allargamento di precedenti lesioni T2. Per quanto riguarda la progressione della disabilità, essa era del 16 per cento nei soggetti che assumevano il BG-12 due volte al dì, del 18 in quelli che lo assumevano tre volte al dì e del 27 nel gruppo placebo. Un altro studio, sempre della durata di due anni, ha confermato l'efficacia del BG-12 nella SM RR (Fox RJ, et al. N Engl J Med 2012, **CONFIRM study**): in questo caso il BG-12 (sempre alla posologia di 240mg bid o tid) è stato confrontato sia contro placebo, sia contro glatiramer acetato (GA). Anche in questo studio si confermava la riduzione del tasso annualizzato di ricadute e del numero di lesioni alla RM sia nei due gruppi trattati con BG-12, sia nel gruppo GA, rispetto al placebo.

Il **dimetilfumarato (DMF)** viene somministrato per via orale, subisce una rapida idrolisi mediata dalle **esterasi**^{*} e viene convertito in **monometilfumarato**, suo principale metabolita attivo. Il DMF è inoltre coinvolto nel

metabolismo dell'acido tricarbossilico senza alcuna partecipazione del ci-tocromo P450 (CYP). Il legame del DMF alle proteine plasmatiche oscilla tra il 27% e il 40%. Il DMF viene eliminato per il 60% attraverso il ciclo dell'acido tricarbossilico, per il 15,5% per via renale e per lo 0,9% per via intestinale. L'emivita è di circa 1 ora.

indicato nel trattamento di pazienti adulti affetti da **RRMS**.

disponibile in **capsule** da **120 mg** e **240 mg**. Lo **schema posologico** prevede una dose iniziale di **120 mg b.i.d.** aumentata, dopo 7 giorni, a **240 mg b.i.d.** da assumere dopo i pasti.

Le **reazioni avverse** più comunemente segnalate, soprattutto nel primo mese di terapia, sono: **flushing** ed **eventi gastrointestinali**, quali diarrea, dolore addominale e nausea, linfocitopenia, aumento degli enzimi epatici.

La **prescrizione** e la **dispensazione a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN)** è sottoposta a **Nota AIFA 65**, da parte di Centri specializzati, Università e delle Aziende Sanitarie, ed è limitata a pazienti affetti da RRMS secondo quanto disposto dai criteri di McDonald, revisionati nel 2010.

IMMUNOSOPPRESSORI AUTORIZZATI PER IL TRATTAMENTO DELLA SM

MITOXANTRONE

Il **mitoxantrone** è l'unico immunosoppressore autorizzato per la cura della SM e in particolare nel **trattamento delle forme RR a rapido decorso in quelle secondariamente progressive (SP) e progressive con ricadute (PR)** o in caso di fallimento di precedenti trattamenti immunomodulanti.

Strutturalmente correlato alle antracicline, il mitoxantrone è un inibitore delle topoisomerasi II, enzimi che regolano il metabolismo del DNA, ed è in grado di ridurre l'attività infiammatoria e il numero di ricadute. Il suo meccanismo d'azione può essere così sintetizzato:

- azione immunosoppressiva sulla proliferazione dei linfociti T e B;
- riduzione della secrezione di citochine infiammatorie, come TNF- α e

IFN- γ ;

- apoptosi di monociti e di linfociti B;
- riduzione dell'attività macrofagica nei confronti della mielina.

Studi di farmacocinetica condotti sull'uomo hanno permesso di evidenziare una rapida *clearance* plasmatica e una lunga emivita. L'eliminazione

pari al 20-32 per cento della dose somministrata (6-11 per cento con le urine, 13-25 con le feci) e i due terzi del farmaco sono escreti nelle prime 24 ore. Il mitoxantrone non attraversa in quantità apprezzabile la BEE.

Il farmaco va somministrato esclusivamente per e.v. e la quantità da somministrare deve essere calcolata in base alla superficie corporea. Il dosaggio raccomandato è di **12 mg /m² di superficie corporea, ogni tre mesi**. Il trattamento è consentito sino a un **dosaggio cumulativo massimo di 140 mg/m² di superficie corporea**, a causa del rischio di **cardiotossicità**.

I **principali effetti collaterali** sono nausea, vomito, alopecia e leucopenia, ma sono stati segnalati casi di leucemia acuta correlata alla terapia e di cardiotossicità che può condurre a scompenso cardiaco. Per quanto riguarda la leucemia, in un recente lavoro è stato notato che nei pazienti esposti a un dosaggio complessivo di mitoxantrone maggiore di 60 mg/m² il rischio relativo di essere colpiti da leucemia è di 1.85, rispetto

^{*}Esterasi: sono una classe di enzimi distribuiti in modo ubiquitario nell'organismo umano che catalizzano la reazione di idrolisi del legame estereo. Partecipano a diversi processi di natura digestiva, infiammatoria e di detossificazione. Inoltre, l'idrolisi catalizzata dalle esterasi è la principale via di attivazione di molti profarmaci, somministrati sotto forma di esteri inattivi.

ai soggetti esposti a una dose totale inferiore a 60 mg/m², suggerendo per tale effetto collaterale uno stretto rapporto con il dosaggio di farmaco utilizzato (Ellis R, et al. Mult Scler. 2014).

A seguito dei suoi effetti collaterali è obbligatoria prima, durante e dopo ogni singola dose di mitoxantrone, l'esecuzione di esami ematochimici ed ecocardiografici. Inoltre, prima di ogni somministrazione di mitoxantrone, le donne affette da SM in età fertile devono sottoporsi obbligatoriamente a un test di gravidanza, anche se fanno uso di metodi contraccettivi e i risultati del test devono essere noti prima della infusione e.v.

Negli ultimi anni, l'uso del mitoxantrone si è molto ridotto a causa degli eventi avversi sopra riportati, ma anche per l'introduzione di farmaci innovativi. In considerazione della sua efficacia, ma soprattutto dei potenziali rischi, l'uso del mitoxantrone deve essere limitato ai soggetti in fase attiva di malattia dopo aver attentamente valutato nel singolo caso il rapporto rischio/beneficio (Cocco E, et al. Expert Rev Neurother. 2014).

IMMUNOSOPPRESSORI OFF-LABEL O COSIDDETTI STORICI

Vi sono alcuni immunosoppressori - **azatioprina**, **ciclofosfamide** e **meto-trexate** - per i quali non è ufficialmente riconosciuto l'utilizzo nella SM e che di conseguenza vengono prescritti come farmaci **off-label**.

AZATIOPRINA

L'azatioprina è utilizzata da molto tempo nella terapia della SM, ma la sua efficacia clinica è ancora discussa. Essa è un analogo purinico metabolizzato in 6-mercaptopurina e acido tiioinosinico e compete con i nucleotidi del DNA causando immunosoppressione. L'azatioprina agisce principalmente contro l'**attivazione**, la **proliferazione** e la **differenziazione** dei linfociti **T** e **B** (Casetta I, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2007). Anche se il suo impiego nella cura della SM non è approvato negli USA né in Europa, con l'eccezione della Germania, l'azatioprina è stata a lungo utilizzata **off-label** nel trattamento della SM. In una metanalisi Cochrane condotta nel 2007 furono inclusi cinque studi clinici contro placebo della durata di almeno un anno, per un totale di circa 700 pazienti: i risultati mostrarono che l'azatioprina era in grado di ridurre le ricadute nei primi tre anni di trattamento con una minore progressione della malattia. In un altro studio su 94 pazienti con SM RR fu confrontata l'azatioprina con IFN-β e dopo un anno di trattamento il numero di pazienti privi di ricadute con azatioprina era superiore al gruppo trattato con IFN-β (rispettivamente 77 contro 57 per cento) (Etemadifar M, et al. J Neurol. 2007).

Attualmente il suo uso viene riservato a pochi casi, tra cui i soggetti intolleranti ai farmaci come l'IFN-β o quando coesistono altre malattie autoimmuni oltre alla SM.

L'azatioprina viene somministrata per **via orale**, sotto forma di compresse, capsule o polvere per sospensione, al dosaggio di 2,5 mg/kg di peso corporeo/die. Il farmaco esercita i suoi effetti terapeutici con alcuni mesi di latenza: è infatti solo dopo 3-6 mesi di trattamento che si instaura uno stato di immunodepressione.

Dopo somministrazione orale, l'azatioprina viene ben assorbita con un picco di concentrazione plasmatica dopo 1-2 ore dall'assunzione. Si distribuisce rapidamente nell'organismo e l'emivita plasmatica è di 3-5 ore. Soltanto il 30 per cento del farmaco è legato alle proteine plasmatiche, mentre il 12,5 entra nel liquido cerebrospinale. Fino al 50 per cento della dose viene escreto nelle urine durante le prime 24 ore dalla somministrazione, di cui approssimativamente

il 10 per cento come sostanza immodificata; il 12,6 per cento della dose viene escreto con le feci in 48 ore.

I principali effetti collaterali sono: leucopenia, piastrinopenia, anemia macrocitica, nausea, vomito, diarrea, cefalea, alterazioni della funzionalità epatica, ittero colestatico, pancreatite, ipotensione. Il rischio di cancro si raddoppia per i soggetti che utilizzano azatioprina per più di cinque anni rispetto a soggetti non trattati con azatioprina, e si quadruplica se il trattamento è protratto oltre i dieci anni.

CICLOFOSFAMIDE

La **ciclofosfamide**, meno usata dell'azatioprina, è un potente immunosoppressore ad azione citotossica che si basa **sull'interazione fra i propri metabo-liti alchilanti e il DNA**. Con tale processo si ottiene la rottura e l'accoppiamento dei filamenti del DNA, nonché la formazione di *cross-link* delle proteine del DNA. Viene in tal modo ritardato il passaggio nella fase G2 del ciclo cellulare. La ciclofosfamide non è attiva nella forma in cui viene somministrata, ma deve essere convertita in un composto citotossico attivo a livello epatico. Il farmaco agisce soprattutto sulle cellule che si moltiplicano rapidamente come quelle del sistema immunitario. Sono stati effettuati diversi studi per valutare l'efficacia del farmaco nella SM, ma i risultati spesso sono contraddittori. I due soli studi prospettici controllati con la ciclofosfamide in monoterapia non hanno portato prove convincenti sul suo utilizzo nella SM (Likosky, WH, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1991; The Canadian Cooperative Multiple Sclerosis Study Group. Lancet 1991).

Uno dei maggiori problemi derivanti dall'uso di questo farmaco è l'alto numero di eventi avversi che ha portato anche se raramente all'*exitus*. Gli effetti collaterali a breve termine sono ulcerazioni della mucosa orale e gastrointestinale e suscettibilità alle infezioni. Sono descritti anche amenorrea, tossicità renale e vescicale con cistiti emorragiche e cancro vescicale, alopecia, aritmie e scompenso cardiaco, nausea, vomito, cefalea, infertilità e varie forme di neoplasie.

In considerazione dei suoi gravi effetti collaterali, la ciclofosfamide potrebbe essere utilizzata solo in alcune forme di SM particolarmente aggressive non rispondenti ad altre terapie.

Le forme farmaceutiche disponibili in commercio sono compresse o polveri per soluzione iniettabile. Prima di iniziare la terapia è necessario effettuare esami, quali elettrocardiogramma, radiografia del torace ed esami ematochimici. La ciclofosfamide e i suoi metaboliti vengono in gran parte escreti per via renale.

METOTREXATE

Il metotrexate è un antitumorale antimetabolita molto potente, antagonista dell'acido folico. Esso agisce inibendo la diidrofollato-reduttasi umana, enzima che interviene nella sintesi di macromolecole essenziali alla vita cellulare, quali DNA ed RNA. Utilizzato a dosi oncologiche ha un effetto immunosoppressivo, mentre nell'ambito delle patologie autoimmuni, come la SM, ha un effetto **antinfiammatorio** e **immunomodulante**. Pertanto il metotrexate potrebbe, teoricamente, espletare un effetto benefico sulla frequenza delle ricadute e nel ritardare la progressione della SM. Diversi studi clinici sono stati condotti, ma l'efficacia per tale patologia non è mai stata riconosciuta. In una *review* Cochrane in pazienti con forma PR, si è evidenziata una tendenza a una minore progressione della scala EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) e a una riduzione delle ricadute, ma non significativa (Gray O, et al. Cochrane Database Syst Rev 2004). Più di recente, in uno studio con IFN-β1a su 313 pazienti ►

Meccanismo d'azione del natalizumab

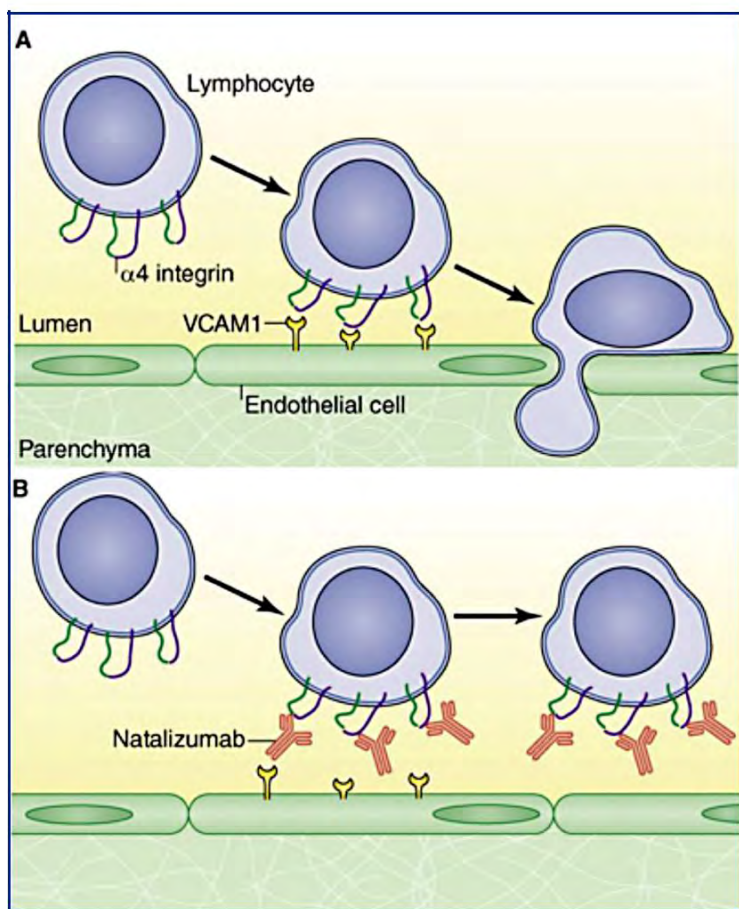


Figura 2

con forma RR non è stato dimostrato alcun significativo miglioramento nei soggetti che ricevevano basse dosi di metotrexate in associazione all'IFN- β 1a (Cohen JA, et al. Neurology 2009).

Dopo somministrazione per via orale, il metotrexate viene rapidamente assorbito dal tratto gastrointestinale e già dopo circa mezz'ora dall'assunzione può essere rinvenuto nel sangue, raggiungendo la concentrazione plasmatica massima entro 1-2 ore. La clearance plasmatica, dopo il picco iniziale, decresce secondo una curva ad andamento trifasico con un'emivita di 8-12 ore. Per dosaggi di 30 mg/m²o inferiori, l'assorbimento di metotrexate è buono e la bio-disponibilità media è pari a circa il 60 per cento. Il 50-70 per cento del farmaco somministrato si lega in maniera reversibile alle proteine plasmatiche e in particolare modo all'albumina. Il metotrexate viene eliminato dall'organismo soprattutto per via renale (90 per cento circa) e in parte tramite bile e feci. Anche se alle dosi abitualmente utilizzate nei soggetti con SM gli effetti collaterali sono modesti, occorre tuttavia ricordare la possibile comparsa di nausea, diarrea, stomatite ulcerativa, enterite emorragica e leucopenia. Segnalate altresì reazioni cutanee e infezioni opportunistiche potenzialmente fatali.

TRATTAMENTI DI SECONDA LINEA

Il trattamento farmacologico con farmaci di seconda linea viene attuato nei pazienti con SM a decorso RR, in caso di fallimento dei farmaci di prima linea o di particolare gravità della malattia. I prodotti di seconda linea presentano

una maggiore efficacia rispetto ai farmaci di prima linea, ma possono esporre il soggetto con SM a effetti collaterali potenzialmente più gravi. Sono tre i farmaci attualmente autorizzati in tali condizioni: il **natalizumab**, il **fingolimod** e l'**alemtuzumab**, di cui è stata ampiamente dimostrata l'efficacia in studi sperimentali. Nel trattamento di seconda linea rientra anche l'unico immunosoppressore autorizzato, il **mitoxantrone**.

NATALIZUMAB

Il **natalizumab** è un anticorpo monoclonale. È indicato nella SM RR nei seguenti casi:

- pazienti adulti (di età > 18 anni) che hanno avuto almeno una recidiva nell'anno precedente e che presentano almeno nove lesioni iperintense in T2 alla RM cerebrale o almeno una lesione captante gadolinio e che hanno fallito nella risposta ad un ciclo terapeutico completo e adeguato (almeno un anno di trattamento con IFN β o GA);

- pazienti adulti (di età >18 anni) che hanno avuto due o più recidive disabilitanti in un anno con una o più lesioni captanti gadolinio alla RM cerebrale.

A distanza di poco più di dieci anni dalla dimostrazione che il **blocco delle integrine α 4 β 1 (VLA4 - Very Late Antigen 4)** inibiva la migrazione dei linfociti attraverso la BEE verso l'encefalo in un modello animale, fu introdotto nel trattamento della SM il natalizumab, anticorpo monoclonale umanizzato che rappresenta una pietra miliare nella terapia di questa patologia.

Il natalizumab si lega alla **subunità α 4 delle integrine umane α 4 β 1 e α 4 β 7**, che sono altamente espresse sulla superficie di tutti i leucociti, a eccezione dei neutrofili. In questo modo il natalizumab blocca l'interazione tra la subunità α 4 e il recettore complementare e altri ligandi (osteopontina e CS-1). Viene così impedita la migrazione dei leucociti attraverso la BEE fino al tessuto parenchimale infiammato, sopprimendo in tal modo l'attività infiammatoria presente e inibendo un'ulteriore migrazione nei tessuti infiammati di cellule del sistema immunitario (figura 2).

Due sono stati gli studi alla base dell'approvazione del natalizumab nella cura della SM: **AFFIRM** (Polman CH, et al. N Engl J Med. 2006) e **SENTINEL** (Rudick RA, et al. N Engl J Med. 2006).

Nel primo studio furono reclutati un totale di 942 pazienti con SM di tipo RR e il natalizumab (300 mg ogni 4 settimane) fu valutato contro placebo. Nel secondo studio, i soggetti con SM sempre di tipo RR furono 1.171: di questi, 589 soggetti ricevevano IFN β -1a (al dosaggio di 30 μ g una volta la settimana i.m.) in combinazione con natalizumab (300 mg ogni 4 settimane) e 582 assumevano IFN β -1a più placebo. Nello studio AFFIRM, il tasso annualizzato di ricadute era ridotto dopo un anno del 68 per cento e si manteneva inalterato nel secondo anno di trattamento.

Anche nello studio SENTINEL fu dimostrata una forte riduzione del tasso annualizzato di ricadute nei soggetti con natalizumab e IFN β -1a confrontati con pazienti trattati col solo IFN β -1a.

In entrambi gli studi il natalizumab ridusse il rischio di progressione della disabilità quantificata alla scala EDSS intorno al 40 per cento. Per quanto riguarda infine i parametri RM, fu notata in entrambi gli studi un'importante riduzione dell'attività di malattia: in particolare le lesioni T2 si riducevano dell'82-83 per cento e le lesioni assuntive il gadolinio del 90 per cento.

Il natalizumab va somministrato attraverso **infusione e.v.** in una dose da **300 mg ogni quattro settimane**. Dopo somministrazioni ripetute e.v., la concentrazione sierica massima media osservata è di $110 \pm 52 \mu$ g/ml. La media delle concentrazioni di natalizumab allo **steady-state** durante il periodo di

somministrazione è compresa tra 23 µg/ml e 29 µg/ml e il tempo previsto per raggiungere lo **steady-state** è di **circa 36 settimane**.

Il trattamento va iniziato e supervisionato costantemente da un medico con esperienza nella diagnosi e nel trattamento delle malattie neurologiche. Prima di iniziare la terapia con natalizumab deve essere disponibile una RM recente (solitamente eseguita negli ultimi tre mesi) da usare come riferimento. La RM deve essere ripetuta su base annuale e i pazienti devono essere controllati a intervalli regolari per tutta la durata del trattamento.

I soggetti in trattamento con IFNβ o GA possono passare direttamente alla terapia con natalizumab, a condizione che non siano presenti segni di importanti eventi avversi legati al trattamento, come la neutropenia.

Ai pazienti devono essere fornite tutte le informazioni circa i rischi del trattamento e va loro consegnata una scheda di allerta. L'uso del natalizumab associato a un aumentato rischio di **leucoencefalopatia multifocale pro-gressiva (PML)**, un'infezione opportunistica causata dal virus JCV, che può risultare fatale o provocare grave disabilità.

I fattori di rischio associati alla PML sono: ♦

presenza di anticorpi anti-JCV nel siero;

♦ durata del trattamento con natalizumab superiore ai due anni;

♦ uso di farmaci immunosoppressori antecedente alla somministrazione del natalizumab.

La positività al test per la ricerca di anticorpi anti-JCV rappresenta il primo fattore da considerare in un algoritmo di stratificazione del rischio nei pazienti già in terapia con natalizumab o in quelli che devono iniziarla. Proprio sulla base della positività o meno di questo test lo specialista e il paziente devono attentamente valutare i rischi e i benefici del trattamento su base individuale. Altri effetti collaterali correlabili alla terapia con natalizumab consistono in infezioni alle vie urinarie, reazioni cutanee, cefalee, nausea e vomito.

FINGOLIMOD

Il primo trattamento orale approvato per la cura della SM. Le indicazioni terapeutiche e i relativi criteri di rimborsabilità prevedono l'uso del farmaco in

monoterapia nella SM RR nei seguenti casi:

♦ pazienti che non hanno risposto a un ciclo terapeutico completo e adeguato con IFNβ (normalmente almeno un anno di trattamento); i pazienti devono avere avuto almeno una recidiva nell'anno precedente, mentre erano in terapia, e presentare almeno nove lesioni iperintense in T2 alla RM cerebrale o almeno una lesione captante gadolinio;

♦ pazienti con due o più recidive disabilitanti in un anno e con una o più lesioni captanti gadolinio alla RM cerebrale o con un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto a una precedente RM recentemente effettuata.

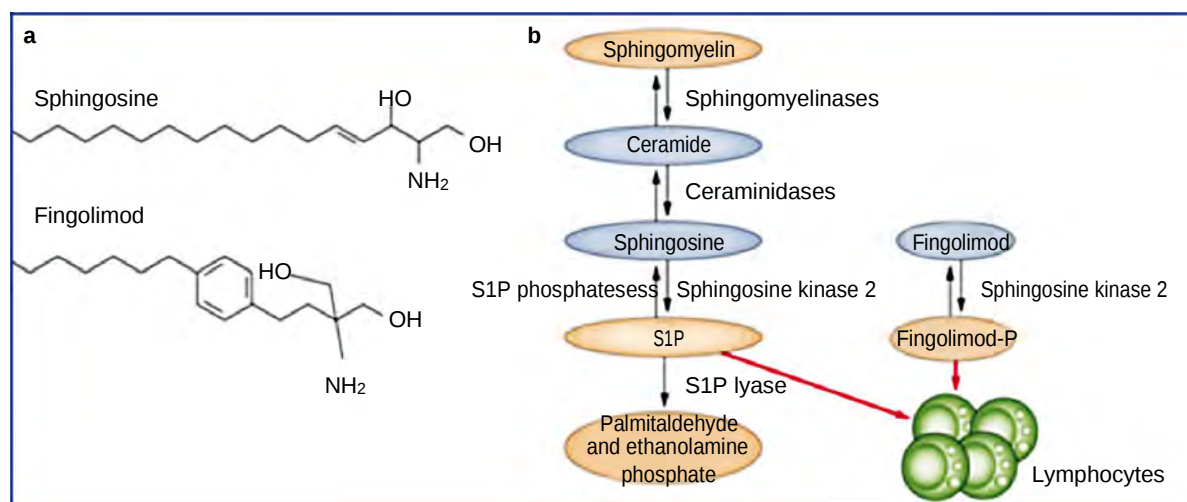
Il fingolimod è il capostipite di una nuova classe di farmaci che agiscono sul sistema immunitario: i **modulatori dei recettori della sfingosina 1-fosfato (S1PR)**. Si tratta di un profarmaco che viene attivato dalla sfingosina-chinasi. Il metabolita attivo (fingolimod fosfato), per analogia strutturale con il substrato, funge da antagonista funzionale dei recettori S1P espressi sui linfociti e riduce la quantità di linfociti circolanti, inibendo le cellule T *naïve* e *memory* in uscita dai linfonodi (figura 3). In tal modo si riduce l'infiltrazione dei linfociti patogeni, coinvolti nell'infiammazione a carico del SNC.

Il farmaco è disponibile in commercio sotto forma di **capsule rigide da 0,5 mg** da assumere *per os* quotidianamente. Entro 4-6 ore dalla prima somministrazione il numero dei linfociti nel sangue periferico si riduce del 75 per cento. Proseguendo con le somministrazioni giornaliere, il numero dei linfociti continua a diminuire per due settimane, raggiungendo un valore minimo di circa 500 cellule/microlitro (30 per cento del valore basale). Studi effettuati con fingolimod in soggetti con SM hanno permesso di evidenziare una riduzione

dopo un anno del tasso di ricadute e delle lesioni assumenti il gadolinio alla RM, confrontati con placebo o con farmaci di prima linea come IFNβ (Khatri B, et al. Lancet Neurol 2011; Radue EW, et al. Arch Neurol 2012). Il fingolimod è registrato in almeno 80 differenti nazioni: in alcune di queste, come Usa, Russia e Australia, è un **farmaco di prima linea**, mentre nelle nazioni europee e in Canada è un **farmaco di seconda linea**.

L'assorbimento di fingolimod avviene lentamente (*t*_{max} 12-16 ore) ed è esteso (≥85 per cento). La biodisponibilità assoluta apparente è del 93 per

Meccanismo d'azione del fingolimod



Fonte: Aktas et al. Nat. Rev. Neurol, 2010

Figura 3 ►

cento e l'assunzione di cibo non modifica il valore della concentrazione di picco. Il fingolimod si distribuisce rapidamente nei globuli rossi ed è presente nell'86 per cento delle cellule ematiche. Il legame del fingolimod con le proteine plasmatiche e del metabolita attivo è elevato (>99 per cento).

Il farmaco è metabolizzato mediante fosforilazione stereo-selettiva re-versibile con formazione dell'enantiomero farmacologicamente attivo (fingolimod fosfato). È eliminato mediante biotrasformazione ossidativa, catalizzata principalmente dal citocromo CYP4F2 e forse da altri isoenzimi. Circa l'81 per cento della dose viene escreta lentamente nelle urine sotto forma di metaboliti inattivi.

Prima dell'inizio del trattamento con fingolimod sono necessari i seguenti esami:

- emocromo completo e dosaggio enzimi epatici;
- test di gravidanza (deve essere negativo per poter iniziare il trattamento);
- visita oculistica (per le categorie di pazienti a rischio di sviluppare edema maculare, ovvero per i pazienti con storia di uveite o con diabete mellito);
- visita cardiologica (per le persone con cardiopatia o malattia cardiovascolare significativa);
- dosaggio degli anticorpi anti-virus varicella zoster (VZV); per i soggetti che risultassero negativi a questa indagine deve effettuarsi la vaccinazione anti-VZV prima di iniziare il trattamento.

Dopo la somministrazione della prima dose di fingolimod è necessario un monitoraggio elettrocardiografico continuo per sei ore con elettrocardiografo a dodici derivazioni, misurazione della pressione arteriosa e della frequenza del battito cardiaco ogni ora durante tutto il periodo di osservazione. Inoltre, durante la terapia con fingolimod, il medico dovrà monitorare gli enzimi epatici a scadenza regolare (dopo 1, 3, 6, 9 e 12 mesi dall'inizio del trattamento e in seguito periodicamente) e prescrivere una visita oculistica da eseguire 3-4 mesi dopo l'inizio della terapia con fingolimod.

Il fingolimod causa all'inizio del trattamento una transitoria riduzione della frequenza cardiaca e una diminuzione della conduzione atrio-ventricolare. La massima riduzione della frequenza cardiaca si osserva entro sei ore dalla somministrazione, con il raggiungimento nel primo giorno del 70 per cento dell'effetto cronotropo negativo. Con le somministrazioni successive la frequenza cardiaca ritorna ai valori basali entro un mese. La riduzione della frequenza cardiaca indotta da fingolimod può essere annullata dalla somministrazione parenterale di atropina o isoprenalina.

Le reazioni avverse più frequenti sono influenza, sinusite, cefalea, diarrea, lombalgia, innalzamento degli enzimi epatici e tosse, ma possono insorgere effetti collaterali più importanti come aritmie cardiache transitorie ed edema maculare di solito entro i primi sei mesi. Raramente sono stati segnalati casi più gravi come asistolia o bradicardia prolungata; è stato segnalato un caso di morte inattesa forse a seguito di aritmia ventricolare. A dosaggio più elevato di quanto attualmente consigliato (1,25 mg), sono stati segnalati due casi di infezione herpetica fatale.

ALEMTUZUMAB

L'alemtuzumab è un anticorpo monoclonale umanizzato che ha come obiettivo una glicoproteina presente sulla superficie di linfociti e monociti maturi, la CD52, espressa anche da altre cellule come macrofagi e timociti. L'alemtuzumab distrugge le cellule che esprimono la CD52 in vario modo, come la lisi mediata dal complemento o l'apoptosi. È indicato nel trattamento di pazienti adulti con RRMS ed è disponibile in fiale da 12 mg, somministrabili per infusione endovenosa lenta.

L'impiego in terapia dell'alemtuzumab prevede **2 cicli di trattamento**:

- **Ciclo iniziale**, 12 mg/die per 5 giorni consecutivi (dose totale di 60 mg);
- **Secondo ciclo di trattamento**, 12 mg/die per 3 giorni consecutivi (dose totale di 36 mg), somministrato 12 mesi dopo il primo ciclo di trattamento. Inoltre, nei primi 3 giorni di ogni ciclo di trattamento, al fine di prevenire eventuali reazioni di natura infiammatoria o allergica, è essenziale sottoporre il paziente ad un **pre-trattamento** a base di **corticosteroidi, antistaminici e/o antipiretici**. La **profilassi orale** per le infezioni erpetiche, invece, va iniziata a partire dal primo giorno di ogni ciclo di trattamento e continuata per almeno 1 mese dopo il trattamento.

SM: sinossi del trattamento farmacologico

• Trattamento delle recidive
• Trattamento cronico per la prevenzione delle recidive • Trattamento dei sintomi
TRATTAMENTO DELLE RECIDIVE
Cortisonici:
• Metilprednisolone (MP): antinfiammatorio/ immunosoppressore.
TRATTAMENTO CRONICO PER LA PREVENZIONE DELLE RECIDIVE CON FARMACI DM2
DI PRIMA LINEA:
• Interferone β (IFN) 1a e 1b: immunomodulatore aspecifico, antiproliferativo, antivirale
• Glatiramer acetato (GA): immunomodulatore specifico
• Teriflunomide: antimetabolita che inibisce la divisione cellulare (proliferazione linfociti attivati)
• Mitoxantrone: immunosoppressore (AIC per SM)
• Azatioprina, Ciclofosfamide, Metotrexate: immunosoppressori (farmaci storici impiego <i>off-label</i>)
• Dimetil- fumarato (BG-12): immunomodulatore
DI SECONDA LINEA:
• Natalizumab: anticorpo monoclonale /immunomodulante specifico
• Fingolimod: modulatore dei recettori della sfingosina 1-fosfato (S1PR) Profarmaco → attivato dalla sfingosina-chinasi → fingolimod fosfato
• Alemtuzumab: anticorpo monoclonale umanizzato
MOLECOLE IN FASE DI SPERIMENTAZIONE
• Daclizumab: anticorpo monoclonale umanizzato
• Laquinimod: immunomodulatore (deriva dalla linomide)
• Ocrelizumab: anticorpo umanizzato ricombinante
• Rituximab: anticorpo monoclonale chimerico
PROSPETTIVE FUTURE: TERAPIE CON CELLULE STAMINALI
• Cellule Staminali Ematopoietiche (HSC)
• Cellule Staminali Mesenchimali (MSC) •
Cellule Staminali Neurali
TRATTAMENTO DEI SINTOMI
• Spasticità: baclofen, benzodiazepine, dantrolene, tizanidina, gabapentina, cannabinoidi, tossina botulinica
• Fatica: amantadina, modafinil, 4-aminopiridina
• Tremore: propranololo, carbamazepina, primidone, clonazepam, isoniazide, gabapentin
• Dolore: gabapentin, carbamazepina, lamotrigina, topiramato, amitriptilina, pregabalin, duloxetine, oxcarbazepina
• Disturbi vescicali: alfuzosina, terazosina, tamsulosina; desmopressina, tossina botulinica, cannabinoidi
• Disturbi gastrointestinali: lassativi osmotici, glicole polietilenico, loperamide

Tabella 1

Le **reazioni avverse** più frequenti sono: porpora idiopatica trombocitopenica o ITP, patologie della tiroide, nefropatie, citopenie, immediata reazione asmatica (IAR), eruzioni cutanee, cefalea, piressia e infezioni delle vie aeree. L'attività dell'alemtuzumab nella SM è legata alla deplezione di linfociti e alla ricostituzione di nuovi T linfociti privi di cloni autoreattivi responsabili della infiammazione a carico del SNC. La loro scomparsa porta a una riduzione della neuro-infiammazione (Moreau T, et al. Lancet, 1994).

Un primo studio controllato su 334 soggetti con SM RR ha confrontato alemtuzumab e.v. a 12 o 24 mg/die contro IFN- β 1a (44 μ g s.c. tre volte /settimana) (Coles AJ, et al. N Engl J Med 2008). Lo studio mostrava una riduzione significativa del tasso annualizzato di ricadute e un decremento del carico lesionale T2 nei soggetti trattati con alemtuzumab rispetto all'IFN- β .

Inoltre i soggetti trattati con alemtuzumab presentavano all'EDSS un ridot-to accumulo di disabilità sempre nei confronti dei pazienti trattati con IFN- β . In un altro studio più recente in soggetti con SM RR, sempre contro IFN- β ,

è stato dimostrato che il 40 per cento dei pazienti che assumevano IFN- β presentava nuove ricadute contro il 22 per cento dei soggetti con alemtuzumab (Cohen JA, et al. Lancet 2012).

FARMACI IN FASE DI SPERIMENTAZIONE

Il decennio scorso è stato segnato dall'arrivo di nuovi trattamenti per la SM data l'impellente necessità di trovare terapie sempre più efficaci e con minori effetti collaterali. Attualmente molte sono le molecole in sperimentazione. Alcune di queste sono già in fase avanzata di sperimentazione e sono di seguito riportate.

DACLIZUMAB

Il **daclizumab**, anticorpo monoclonale umanizzato, controlla la proliferazione dei linfociti T, legandosi al recettore CD25 dell'interleuchina (IL)-2, molecola importante per la proliferazione e attivazione delle cellule T. In particolare, l'IL-2, che è un fattore di crescita dei linfociti T, ha il preciso compito di dare il via alla proliferazione e all'espansione clonale dei linfociti T stimolati da un antigene. Pertanto il blocco dei CD25 sui linfociti attivati determina una riduzione della proliferazione dei linfociti sia T che B. È stato dimostrato che il daclizumab esercita la sua azione nei soggetti con SM attraverso la produzione di cellule *natural killer* CD56+ con funzione regolatoria.

In Italia tale farmaco è registrato per la profilassi del rigetto acuto di trapianto renale.

Per quanto riguarda la sua efficacia nella cura della SM, il daclizumab è stato valutato in due studi. Nel primo, denominato **CHOICE**, furono arruolati 230 pazienti con SM RR tutti in trattamento con IFN- β . I pazienti furono suddivisi in maniera randomizzata in **tre diversi gruppi**: nel primo si aggiungeva alla terapia in atto con IFN- β il daclizumab al dosaggio di 2mg/kg s.c. ogni due settimane, nel secondo gruppo daclizumab al dosaggio di 1mg/kg s.c. ogni quattro settimane e nel terzo gruppo placebo. Dopo 24 settimane, in entrambi i gruppi con daclizumab, si osservava una riduzione delle lesioni alla RM del 70 per cento, rispetto al gruppo con IFN- β e placebo (Wynn D, et al., Lancet Neurology 2010).

Il secondo studio, denominato **SELECT**, è un *trial* clinico controllato contro placebo in cui 600 pazienti SM RR ricevevano il farmaco per via s.c. al dosaggio di 150 mg o di 300 mg ogni quattro settimane, oppure placebo. I risultati mostravano una riduzione del tasso annualizzato di ricadute in entrambi i

gruppi trattati con daclizumab statisticamente significativa rispetto al gruppo placebo (Giovannoni G, et al. Multiple Sclerosis 2011). Allo stato è in fase di sperimentazione II/III.

LAQUINIMOD

Il **laquinimod** è un immunomodulatore che deriva dalla *linomide*. Il meccanismo d'azione nella SM non è stato esattamente definito, ma il farmaco sembra avere un'azione pleiotropica esercitando una sottoregolazione dei linfociti Th-1 e una sovraregolazione dei Th-2. In un modello di EAE ha ridotto sia l'infiammazione sia i livelli di demielinizzazione e di danno assonale.

Il laquinimod è stato valutato in uno studio durato due anni contro placebo, denominato **ALLEGRO**, su 1106 soggetti con SM RR in cui il farmaco era somministrato *per os* al dosaggio di 0.6 mg una volta al dì (Comi G, et al. N Engl J Med 2012). I risultati mostrano una modesta regressione del tasso annualizzato di ricadute e del numero di lesioni alla RM rispetto al placebo, ma anche una riduzione del rischio di progressione della disabilità e della progressione dell'atrofia cerebrale sempre rispetto al placebo. In un secondo studio controllato contro placebo e IFN β -1a (Vollmer TL, et al. Neurol. 2014), denominato **BRAVO**, il laquinimod determinava una riduzione non statisticamente significativa del tasso annualizzato di ricadute e della progressione della disabilità: solo la riduzione dell'atrofia cerebrale risultava statisticamente significativa contro placebo. Allo stato è in fase di sperimentazione II/III.

OCRELIZUMAB

L'**ocrelizumab** è un anticorpo umanizzato ricombinante che si lega in maniera specifica alla molecola CD20+, presente sulla superficie dei linfociti B, che vengono così eliminati dalla circolazione sanguigna. L'azione dell'ocrelizumab è in parte sovrapponibile a quella del rituximab; il farmaco ha un'emivita di 23-28 giorni e porta rapidamente alla deplezione dei linfociti B.

Sono incoraggianti i risultati di uno studio di fase II che ha visto l'utilizzo di ocrelizumab nella SM. Per tale studio sono stati arruolati 218 pazienti affetti da SM RR suddivisi in quattro gruppi di trattamento che ricevevano rispettivamente placebo, ocrelizumab a due differenti dosaggi e.v., basso (600 mg) e alto (2000 mg) ai giorni 1 e 15 del mese, o IFN β -1a i.m. (30 μ g) una volta a settimana. I risultati preliminari hanno mostrato un effetto significativo dell'ocrelizumab nel ridurre l'attività della malattia: infatti per entrambi i dosaggi, ocrelizumab è risultato più efficace nel ridurre le lesioni RM rispetto a placebo e IFN β (Kappos L, et al. Lancet 2011). È in fase di sperimentazione II/III.

RITUXIMAB

Il **rituximab** è un anticorpo monoclonale chimerico (uomo/topo) che elimina i linfociti B CD20+ attraverso un effetto citotossico complemento-dipendente che promuove l'apoptosi di queste cellule. L'antigene CD20+ non è invece presente nei linfociti T e nelle plasmacellule. La somministrazione di rituximab porta pertanto a una rapida distruzione dei linfociti B CD20+ nella circolazione periferica. Dal 1997, la FDA ha approvato l'uso del rituximab per alcune forme di linfoma non-Hodgkin. In uno studio di fase II in soggetti con SMRR il rituximab ha determinato una riduzione significativa sia del numero di lesioni RM assumenti il mezzo di contrasto, sia delle ricadute contro placebo (Hauser SL, et al. N Engl J Med 2008). Allo stato non presenta indicazione terapeutica per il trattamento della SM.

Farmacoterapia della sclerosi multipla

Terapia delle recidive					
Principio attivo	Categoria Terapeutica	Indicazioni d'uso	Range posologico e vie di somministrazione		Meccanismo d'azione
Metil prednisolone	Glucocorticosteroidi (ATC IV: H02AB)	Esacerbazioni acute da SM	♦ 1 g ev pro die in 5 00 ml di soluzione fisiologica per 3- 5 giorni consecutivi	- e.v.	Modifica dei fattori di trascrizione implicati nella sintesi di fattori di crescita e citochine pro-infiammatorie con effetti antiinfiammatori e immunosoppressivi
Terapia in cronico					
Trattamenti di I Linea					
Principio attivo	Categoria Terapeutica	Indicazioni d'uso	Posologia e vie di somministrazione		Meccanismo d'azione
Interferone β 1 a	Interferoni (ATC IV: L03AB)	Sclerosi Multipla Recidivante Remittente	♦ 22 mcg 3 volte a settimana ♦ 44 mcg 3 volte a settimana ♦ 30 mcg 1 volta a settimana	- s.c. - s.c. - i.m.	♦ Decremento dell'attivazione dei linfociti T attraverso un legame con i recettori IFN ♦ Miglioramento dell'attività delle cellule T suppressor ♦ Modulazione dell'espressione MHC ♦ Attività nella produzione di citochine ed, in particolare, soppressione della produzione di IFN γ e incremento della produzione di interleuchina (IL)-10
Interferone β 1 b			♦ 250 mcg a giorni alterni	- s.c.	
Glatiramer Acetato	Altre citochine e immunomodulatori (ATC IV: L03AX)	Sclerosi Multipla Recidivante Remittente	♦ 20 mg/ml al giorno	- s.c.	Modifica i processi immuni provocando l'induzione di cellule T suppressor, lo shift Th1–Th2 nella risposta delle cellule T e la migrazione di cellule Th2 all'interno del SNC con produzione di citochine a carattere antiinfiammatorio
Teriflunomide	Immunosoppressori selettivi (ATC IV: L04AA)	Sclerosi Multipla Recidivante Remittente	♦ 14 mg una volta al giorno	- os	Inibizione della proliferazione dei linfociti attivati
Dimetil-fumarato	Altri farmaci del sistema nervoso (ATC IV: N07XX)	Sclerosi Multipla Recidivante	♦ Da 120 mg b.i.d a 240 mg b.i.d	- os	Riduce la migrazione di leucociti attivati attraverso la BEE e modula l'attività del sistema immunitario attraverso l'attivazione della via di trascrizione del fattore nucleare Nrf 2
Mitoxantrone	Antracicline e sostanze correlate (ATC IV: L01DB)	Sclerosi Multipla Recidivante Progressiva	♦ 12 mg/m ₂ ogni 3 mesi fino a un massimo di 140 mg/m ₂	- e.v.	♦ Azione immunosoppressiva sulla proliferazione dei linfociti T e B ♦ Riduzione della secrezione di citochine infiammatorie, come TNF-α e IFN-γ ♦ Apoptosi di monociti e di linfociti B ♦ Riduzione dell'attività macrofagica nei confronti della mielina.
Azatioprina	Altri immunosoppressori (ATC IV: L04AX)	Sclerosi Multipla Recidivante <i>off-label</i>	♦ 2,5 mg/kg al giorno	- os	Inibizione dell'attivazione, della proliferazione e della differenziazione dei linfociti B e T.
Ciclofosfamide	Analoghi delle mostarde azotate (ATC IV: L01AA)	Sclerosi Multipla Recidivante Remittente <i>off-label</i>	♦ 50 mg/kg/die per 4 giorni consecutivi (Krishnan et al. 2008)*	- e.v.	Interagisce con i filamenti del DNA, ritardando la fase G2 del ciclo cellulare
Metotrexate	Analoghi dell'acido folico (ATC IV: L01BA)	Sclerosi Multipla Recidivante Progressiva <i>off-label</i>	♦ 30 mg/ m ²	- os	Inibisce la diidrofolato-reduttasi umana e quindi la sintesi del DNA e RNA.
Trattamenti di II Linea					
Fingolimod	Immunosoppressori selettivi (ATC IV: L04AA)	Sclerosi Multipla Recidivante Remittente	♦ 0,5 mg al giorno	- os	Inibisce la proliferazione dei linfociti T
Natalizumab	Immunosoppressori selettivi (ATC IV: L04AA)	Sclerosi Multipla Recidivante Remittente	♦ 300 mg ogni 4 settimane	- e.v.	Inibisce la migrazione dei leucociti attraverso la BEE fino alla sede dell'infiammazione.
Alemtuzumab	Immunosoppressori selettivi (ATC IV: L04AA)	Sclerosi Multipla Recidivante	♦ 12 mg/die per 5 gg consecutivi. Dopo 12 mesi, 12 mg/die per 3 gg consecutivi	- e.v.	Distrugge le cellule che esprimono la CD 52, macrofagi e timociti.

Tabella 2

PROSPETTIVE FUTURE: TERAPIA CON CELLULE STAMINALI

Un cenno infine al trattamento con cellule staminali che potrebbe rappresentare una potenziale terapia per le patologie neuro-degenerative, tra cui le forme progressive di SM. Tra i vari tipi di cellule staminali ci soffermeremo brevemente su quelle ematopoietiche, mesenchimali e neurali.

♦ **Le Cellule Staminali Ematopoietiche (HSC)** sono cellule multi-potenti che sono state utilizzate in alcuni modelli animali e in pazienti con SM. Nella Ence-falite Allergica Sperimentale (EAE) sono riportate remissioni complete, ma nei soggetti con SM i risultati sono contrastanti.

Fassas et al. (J Neurol. 2002) su 85 pazienti con SM progressiva notarono un miglioramento di almeno **un punto** nella scala EDSS o l'assenza di progressione nel 74 per cento dei soggetti, ma cinque soggetti morirono per complicanze legate al trapianto. In uno studio retrospettivo su 183 persone con SM progressiva la mortalità fu del 5 per cento e il miglioramento o la stabilizzazione delle condizioni neurologiche furono presenti nel 63 per cento dei pazienti. (Saccardi R, et al. Mult Scler. 2006).

Tuttavia i risultati clinici appaiono contraddittori. Se è vero che le HSC hanno dimostrato effetti potenti sull'infiammazione acuta arrestando lo sviluppo di lesioni focali del SNC e il numero di ricadute, bisogna altresì riconoscere che questo trattamento non arresta il cronico peggioramento della disabilità nella maggioranza dei soggetti con SM SP, suggerendo limiti o assenza di beneficio nei processi neuro-degenerativi che causano la progressiva disabilità (Muraro PA, et al. , Results Probl Cell Differ. 2010). Occorre altresì ricordare che prima del trapianto è necessario sottoporre il paziente a un pretrattamento combinato con farmaci chemioterapici, tra cui la ciclofosfamide, o a irradiazione corporea totale: una obiezione che può essere avanzata è che il pretrattamento possa in qualche modo interferire col decorso della malattia.

♦ **Le Cellule Staminali Mesenchimali (MSC)** sono prodotte da varie sorgenti, quali midollo osseo, cordone ombelicale o sangue periferico. Possono differenziarsi in cellule endodermiche o ectodermiche. Le MSC provenienti dal midollo osseo sono risultate efficaci sia nel sopprimere la EAE cronica nell'animale da esperimento, sia nel fornire neuroprotezione (Karussis D, et al. J Neurol Sci. 2008).

Queste cellule hanno proprietà immunosoppressive e offrono un potenziale modello terapeutico nelle patologie autoimmuni. Le MSC inibiscono le risposte di tipo immune *in vitro* e prevengono l'induzione di malattia in modelli sperimentali di autoimmunità. Nelle malattie autoimmuni la persistente stimolazione antigenica recluta MSC endogene nel sito della lesione e contribuisce alla sua evoluzione fibrotica. Tuttavia la somministrazione di MSC in una patologia cronica infiammatoria come la SM può dare risultati non desiderati, in quanto tali

cellule non sono tipicamente immunosoppressive, ma agiscono sotto l'egida di molecole infiammatorie come IFN γ e TNF- α , la cui stimolazione può fare diventare le MSC cellule immuno-stimolatorie (Dazzi F, et al. Best Pract Res Clin Haematol. 2011).

♦ **Cellule Staminali Neurali.** Un cenno infine alle Cellule Staminali Neurali, anch'esse cellule multipotenti in grado di migrare entro il SNC; possono essere isolate dal SNC dell'adulto, in particolare dalla zona sottoventricolare del ventricolo laterale oppure dal midollo osseo e avrebbero funzioni neuroprotettive e immunomodulanti. Interessante la possibilità di una loro differenziazione, come dimostrato in modelli animali, in oligodendrociti e in neuroni (Ardeshiry Lajimi A, et al. Int J Hematol Oncol Stem Cell Res. 2013).

Farmaci più comunemente utilizzati nella terapia sintomatica della SM

Sintomi	Principio Attivo	Posologia
SPASTICITÀ	Baclofen	10-100 mg/die
	Baclofen (i.t.)	0.3-0.5 mg della dose orale
	Benzodiazepine	Dosaggio variabile
	Dantrolene	25-400 mg/die
	Tizanidina	4-36 mg/die
	Gabapentin	100-400 mg/die
	Cannabinoidi	5-8 puff/die
FATICA	Tossina botulinica	Dosaggio variabile
	Amantadina	100-300 mg/die
	Modafinil	100-200 mg/die
	4-Aminopiridina	8-32 mg/die
TREMORE	Fampridina	20 mg/die
	Propanololo	40-120 mg/die
	Carbamazepina	200-600 mg/die
	Primidone	250-500 mg/die
	Clonazepam	10-20 mg/die
	Isoniazide	100-200 mg/die
DOLORE	Gabapentin	300-900 mg/die
	Gabapentin	300-1200 mg/die
	Carbamazepina	400-1200 mg/die
	Lamotrigina	100-200 mg/die
	Topiramato	100-300 mg mg/die
	Amitriptilina	15-50 mg/die
	Pregabalin	150-300 mg/die
	Duloxetina	60-120 mg/die
	Oxcarbazepina	300-600 mg/die

Tabella 3

TERAPIE SINTOMATICHE

La terapia sintomatica non ha lo scopo di prevenire le ricadute della malattia, né di rallentare la sua progressione, ma di migliorare i vari sintomi che si possono presentare durante il decorso della malattia e impedire che essi aggravino lo stato di disabilità (*tabella 3*).

I segni e sintomi che si riscontrano nei pazienti con SM possono essere distinti in **primari, secondari e terziari**:

- ♦ **i primari** sono quelli correlati alla disfunzione di un determinato sistema funzionale in conseguenza del processo di demielinizzazione (per esempio paresi di un arto conseguente al danno della via piramidale; disturbi sfinterici per lesioni dei centri midollari);
- ♦ **i secondari** sono riconducibili alle complicanze che derivano da un sintomo primario, come le cistiti in conseguenza della disfunzione sfinterica;
- ♦ **i terziari** riguardano gli aspetti psicologici, economici e sociali della malattia e relative ripercussioni sulla comunità.

SPASTICITÀ

La spasticità si riscontra in circa il 75 per cento dei casi ed è, in genere, più marcata agli arti inferiori, determinando disturbi della deambulazione con andatura para-paretica. La spasticità può essere aggravata dallo stress,

dall'affaticamento e dalle infezioni; spesso si associa a dolori, crampi e ►

spasmi dolorosi agli arti inferiori, specie durante la notte, che possono interessare sia i muscoli estensori che i flessori, con conseguenti disturbi del sonno. Le infezioni delle vie urinarie e le piaghe da decubito sono complicanze frequenti della spasticità e possono aggravare ulteriormente le condizioni cliniche del paziente.

Prima di intraprendere una farmacoterapia contro la spasticità, bisogna valutare le conseguenze funzionali di una sua eventuale riduzione, poiché in un paziente con ipostenia prossimale degli arti inferiori, l'ipertono degli estensori offre la necessaria stabilità durante la stazione eretta e la deambulazione.

In caso di spasticità da lieve a moderata si possono utilizzare farmaci per via orale, quali il **baclofen** o il **dantrolene sodico**. Il primo agisce sul recettore GABA centrale e inibisce i riflessi midollari, risultando efficace nel ridurre il tono muscolare e la gravità e la frequenza degli spasmi. La dose consigliata varia da 10 a 100 mg/die.

Il **dantrolene sodico** interferisce con il rilascio di calcio dal reticolo sarcoplasmatico della muscolatura striata, agendo sul meccanismo eccitazione-contrazione a livello muscolare. È un farmaco di seconda scelta che risulta più efficace nella terapia dei crampi muscolari e del clono, piuttosto che nel trattamento della spasticità. La frequente epatotossicità e la comparsa di ipostenia agli arti ne limitano l'impiego.

Anche le **benzodiazepine**, quali il **clonazepam** e il **diazepam**, possono essere utili nella terapia della spasticità, specie se associata a disturbi del sonno. Altri farmaci, come **tizanidina** e la **clonidina**, **agonisti α-2-adrenergici** e in grado di inibire i riflessi midollari, hanno dimostrato la capacità di ridurre la gravità e la frequenza degli spasmi muscolari.

L'uso del **gabapentin** nella terapia della spasticità trova sempre più consensi, specie quando coesiste il dolore centrale.

Di recente è stato introdotto in commercio un farmaco a base di **cannabi-noidi** per il trattamento della spasticità muscolare correlata alla SM. Si tratta di uno *spray* orale contenente due estratti naturali derivati dalla pianta della *cannabis*, il **delta-9-tetraidrocannabinolo (THC)** e il **cannabidiolo (CBD)**, da somministrare a pazienti che hanno già assunto altri trattamenti per la spasticità senza ottenerne un adeguato beneficio o con eccessivi effetti collaterali. Il THC e il CBD esercitano i loro effetti sui recettori CB1 e CB2: l'attivazione dei recettori CB1 determina effetti a livello centrale, mentre i recettori CB2 esplicano la loro attività sulle cellule del sistema immunitario. La riduzione della spasticità e degli spasmi muscolari è associata al legame tra endocannabinoidi e recettore cannabinoidi e non determina ipostenia muscolare.

Nel trattamento della spasticità localizzata può essere utile la **tossina botulinica** che, iniettata nella zona della placca neuromuscolare, limita la liberazione di acetilcolina dalle vescicole presinaptiche, con riduzione dell'ipertonia e delle contratture nei gruppi muscolari trattati. A seconda della dose iniettata gli effetti durano in genere dai tre ai sei mesi, durante i quali può essere utile eseguire fisioterapia.

Nei pazienti con **grave spasticità**, poco responsiva al trattamento con farmaci per uso orale, può essere utilizzato il baclofen per via intratecale, mediante l'impianto di una micro-pompa, programmata in modo da rilasciare una dose terapeutica di farmaco nelle 24 ore. Gli effetti collaterali (sonnolenza, vertigini, nausea, depressione respiratoria) sono rari.

Infine la terapia chirurgica (rizotomia posteriore o sezione dei tendini degli adduttori) può essere utilizzata ma solo nei casi di grave spasticità, dopo che la terapia per via orale sia risultata inefficace.

IMPIEGO E REGIMI DI DISPENSAZIONE PER IL SSN (STRALCIO NOTA 65)

La Nota AIFA n.65, recentemente revisionata (G.U. del 18.03.2016, S.G. n. 65) regola la prescrizione e la dispensazione a carico del SSN, da parte di Centri specializzati, Universitari e delle Aziende Sanitarie, secondo modalità adottate dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano.

La suddetta Nota n.65 prevede per i farmaci **Glatiramer acetato**, **Interferone α-1a ricombinante**, **Interferone β-1b ricombinante**, **Teriflunomide**, **Dimetilfumarato**, **Peginterferone β-1a** le seguenti condizioni:

- Per i pazienti con **Sclerosi Multipla recidivante-remittente (RRMS)**, definita secondo i criteri di McDonald rivisti nel 2010 per la diagnosi di sclerosi multipla (Polman CH, et al. Ann Neurol. 2011):
 - Glatiramer acetato
 - Interferone α-1a ricombinante
 - Interferone β-1b ricombinante
 - Teriflunomide
 - Dimetilfumarato
 - Peginterferone β-1a
- Per i pazienti con **Sclerosi Multipla secondariamente progressiva** con malattia in fase attiva evidenziata da recidive:
 - Interferone β-1b ricombinante

EVIDENZE DISPONIBILI

Sulla base dell'ultima revisione dei criteri diagnostici di McDonald del 2010, pazienti con un attacco, evidenza clinica obiettiva di **una lesione (sindrome clinicamente isolata)** ed **evidenza clinica** o di **RMN di disseminazione spaziale e temporale** (criteri RMN di disseminazione spaziale: presenza di almeno 1 lesione in T2 in almeno 2 su 4 sedi tipiche per SM quali quella periventricolare, iuxtacorticale, infratentoriale o spinale; criteri RMN di disseminazione temporale: presenza di una qualsiasi nuova lesione in T2 riscontrata in una RMN a distanza di qualsiasi tempo dall'esordio clinico o la presenza simultanea di lesioni asintomatiche potenzianti con gadolinio e non potenzianti) soddisfano i criteri per la diagnosi di sclerosi multipla.

Per i casi di sindrome clinicamente isolata, in assenza di evidenze di disseminazione spaziale e temporale secondo quanto previsto dai criteri di McDonald del 2010 (Polman et al. Ann Neurol 2011), viene confermata la non rimborsabilità a carico del SSN anche considerando l'assenza di criteri prognostici certi e i potenziali rischi connessi all'utilizzo dei farmaci nel caso di diagnosi non confermate di SM.

FATICA

La **fatica** è uno dei sintomi più frequente e invalidante in corso di SM. Farmaco consigliato è l'**amantadina**, un agente antivirale e agonista dopaminergico, alla dose di 200 mg/die, la cui efficacia è stata dimostrata in diversi trial clinici. Gli effetti collaterali, quali ansia, insonnia e gastralgie, sono lievi; in rari casi può favorire la comparsa di allucinazioni. Il **modafinil**, farmaco ad azione simil-anfetaminica, utilizzato nella terapia della narcolessia, può essere utilizzato *off label* nella fatica SM- correlata, ma i risultati provenienti da studi clinici sono discordanti.

La **4-aminopiridina** e la **3,4-diaminopiridina**, sono molecole che agiscono bloccando i canali del potassio e migliorando, così, la conduzione attraverso gli assoni demielinizzati. Effetti collaterali sono rappresentati dai disturbi della coscienza e crisi epilettiche. Allo scopo di ridurre gli eventi avversi, è stata creata una formulazione orale di 4-aminopiridina a rilascio prolungato nota come "**Fampridina**", che alla dose di 10 mg due volte al giorno, sembra migliorare la velocità della deambulazione.

DISTURBI VESCICALI E GASTROINTESTINALI

I **disturbi vescicali** si riscontrano in circa il 75 per cento dei pazienti con SM e sono, in genere, provocati da lesioni a carico del midollo spinale. La funzione vescicale è costituita due fasi, riempimento e svuotamento, regolate da circuiti nervosi distinti. Durante la **fase di riempimento** l'attivazione del sistema nervoso simpatico determina la distensione vescicale mediante fibre

noradrenergiche e recettori beta, e la contrazione dello sfintere esterno tramite fibre adrenergiche e recettori alfa. Durante la **fase di svuotamento** (minzio-ne) l'attivazione di fibre parasimpatiche favorisce la contrazione del muscolo detrusore e il rilassamento dello sfintere uretrale. Il riflesso di svuotamento della vescica origina nel midollo sacrale ed è regolato dal centro pontino della minzione, la cui attività è a sua volta controllata da centri corticali situati a livello del lobo frontale. I disturbi urinari, pertanto, possono dipendere da **inefficienza vescicale**, per **ridotta contrazione del detrusore** e/o alterato rilassamento sfinterico (svuotamento incompleto e non frequente, presenza di residuo minzionale), oppure da **iperattività del muscolo detrusore** (urgenza minzionale, aumento della frequenza, nicturia). Infine un terzo tipo di disfunzione

vescicale è rappresentata dalla **dissinergia sfinterico-detrusione** (difficoltà nell'iniziare la minzione, getto urinario debole e interrotto, svuotamento completo impossibile).

Nell'**inefficienza vescicale** farmaci utili sono quelli che bloccano i recettori α_1 adrenergici (alfuzosina, terazosina, tamsulosina). In caso di residuo vescicale superiore a 100 ml, il trattamento di scelta è costituito dal cateterismo intermittente.

Nell'**iperattività del detrusore** si utilizzano farmaci ad azione antimuscarinica, somministrati *per os*, quali l'ossibutinina o, in alternativa la tolterodina, la duloxetine o gli antidepressivi triciclici. In caso di **nicturia** può essere utilizzato uno spray nasale a base di desmopressina. Anche l'iniezione di tossina

Criteri di McDonald-Polman (2010) (Nota AIFA n. 65- G.U. 18.3.2016-S.G. n.65)

Presentazione clinica	Dati aggiuntivi necessari per la diagnosi
2 o più attacchi ^a ; evidenza clinica oggettiva di 2 o più lesioni o di una lesione soltanto con anamnesi attendibile di un attacco precedente ^b	Nessuno ^c
2 o più attacchi; evidenza clinica oggettiva di 1 lesione	Disseminazione spaziale in RMN, dimostrata da : ♦ 1 lesione in T2 in almeno 2 su 4 regioni tipiche di SM del SNC (periventricolare, juxtacorticale, infratentoriale, del midollo spinale) ^d oppure Attendere un ulteriore attacco clinico ^a che coinvolga un sito differente del SNC
1 attacco ^a ; evidenza clinica oggettiva di 2 o più lesioni	Disseminazione temporale in RMN, dimostrata da: ♦ Presenza contemporanea di lesioni asintomatiche captanti e non-captanti Gd in qualsiasi momento oppure ♦ 1 nuova lesione in T2 e/o lesioni attive in una RM successiva in qualsiasi momento dopo quella del baseline oppure Attendere un secondo attacco clinico ^a
1 attacco ^a ; evidenza clinica oggettiva di 1 lesione ("clinically isolated syndrome-CIS")	Disseminazione nello spazio e nel tempo in RM dimostrata da: ♦ Per la disseminazione nello spazio (DIS) -- >1 lesione in T2 in almeno 2 su 4 regioni tipiche di SM del SNC (periventricolare, juxtacorticale, infratentoriale, del midollo spinale) ^d oppure -- Attendere un secondo attacco clinico ^a che coinvolga un sito differente del SNC e ♦ Per la disseminazione nel tempo (DIT) -- Presenza contemporanea di lesioni asintomatiche captanti e non-captanti Gd in qualsiasi momento oppure -- 1 nuova lesione in T2 e/o lesioni captanti gadolinio in una RM successiva effettuata in qualsiasi momento dopo quella del baseline da usare come riferimento oppure -- Attendere un secondo attacco clinico ^a
Progressione insidiosa di sintomi neurologici suggestivi di SM (PPMS)	Progressione di malattia per 1 anno (determinata in modo prospettico o retrospettivo) più 2 su 3 dei seguenti criteri ^d 1. Evidenza di DIS alla RM cerebrale (>1 lesione in T2 nelle regioni tipiche di SM: periventricolare, juxtacorticale, infratentoriale) 2. Evidenza di DIS nel midollo spinale (>2 lesioni in T2 nel midollo spinale) 3. Liquor positivo (evidenza di bande oligoclonali all'isoelettrofocusing e/o elevato indice IgG)

Un attacco (ricaduta, riacutizzazione) è definito come un evento riferito dal paziente o osservato obiettivamente, tipico di un evento demielinizzante infiammatorio acuto del SNC, attuale o anamnestic, di almeno 24 ore di durata, in assenza di febbre o infezione. L'evento dovrebbe essere documentato da un esame neurologico contestuale, ma alcuni eventi anamnestici con sintomi ed evoluzione caratteristica per la SM, ma per i quali non ci sono reperti neurologici obiettivi documentati, possono fornire una ragionevole evidenza di un precedente evento demielinizzante. Sintomi parossistici riferiti (anamnestici o attuali) dovrebbero tuttavia consistere di episodi multipli che si verificano nell'arco di non meno di 24 ore. Prima di porre una diagnosi definitiva di SM almeno un attacco deve essere corroborato da reperti all'esame neurologico, dalle risposte dei potenziali evocati visivi in pazienti che riferiscono precedenti disturbi visivi, o da una RMN compatibile con demielinizzazione nell'area del SNC coinvolta nei sintomi neurologici riferiti anamnesticamente.

Una diagnosi clinica basata su reperti clinici obiettivi di 2 attacchi è la più sicura. Una ragionevole evidenza anamnestic di un attacco nel passato in assenza di reperti neurologici documentati obiettivamente, possono includere eventi anamnestici con sintomi e evoluzione caratteristici di un precedente evento demielinizzante infiammatorio; tuttavia almeno un attacco deve essere supportato da reperti obiettivi.

Non sono necessari test aggiuntivi. Tuttavia è desiderabile che qualsiasi diagnosi di SM venga fatta con accesso a imaging basato su questi criteri. Se l'imaging o altri test (ad esempio CSF) sono stati effettuati e sono risultati negativi, è necessaria una estrema cautela prima di porre una diagnosi di SM a devono essere prese in considerazione diagnosi alternative. Non devono esserci spiegazioni migliori per la presentazione clinica e deve esserci una evidenza obiettiva a supporto di una diagnosi di SM.

Lesioni captanti gadolinio non sono necessarie; lesioni sintomatiche non vengono prese in considerazione in soggetti con sindromi tronco-encefaliche e del midollo spinale.

SM = sclerosi multipla; SNC = sistema nervoso centrale; RMN = risonanza magnetica nucleare; DIS = disseminazione nello spazio; DIT = disseminazione nel tempo; PPMS = sclerosi multipla primariamente progressiva; CSF = liquido cerebrospinale; IgG = immunoglobuline G.

botulinica per via intravesicale può essere efficace nel ridurre l'iperattività del detrusore, mentre i cannabinoidi sono risultati efficaci nel ridurre l'in-continenza da urgenza minzionale.

Nei **disturbi gastrointestinali**, quali **stipsi o incontinenza fecale**, oltre all'attività motoria e alle diete specifiche, possono essere utili i lassativi che aumentano la massa fecale e stimolano la peristalsi intestinale. Essi, però, possono causare meteorismo intestinale e flatulenza. In alternativa, possono essere utilizzati i lassativi osmotici, sostanze solubili non assorbibili, ma anche questi farmaci possono causare crampi addominali e flatulenza. Attualmente i farmaci maggiormente utilizzati sono composti isosmotici a base di **glicole polietilenico**: essi sono stati formulati per non causare variazione dei volumi dei fluidi e della concentrazione degli elettroliti e non provocano crampi o flatulenza.

Per l'**incontinenza fecale** si utilizza, in genere, la **loperamide**, un agonista oppioide. Il trattamento di scelta della **disfunzione erettile** è rappresentato dai farmaci inibitori della fosfodiesterasi-5, come il **sildenafil**; in alternativa si può ricorrere all'iniezione intracavernosa di prostaglandina E1 o di papaverina.

ALTRI SINTOMI

TREMORE

Il **tremore intenzionale** e, meno spesso, quello posturale si possono riscontrare frequentemente nel paziente con SM. I farmaci utilizzati per la terapia del tremore sono il **propanololo**, il **clonazepam**, la **carbamazepina**, il **pri-midone**, il **gabapentin** e l'**isoniazide** con risultati a volte deludenti. Nei casi particolarmente gravi, può essere tentata la talamotomia stereotassica o la stimolazione cerebrale profonda.

DOLORE

Il **dolore**, specie di tipo parossistico quali la nevralgia del trigemino o gli-spasmi tonici dolorosi, è frequente nei pazienti con SM e può manifestarsi sin dalle prime fasi della malattia. Il trattamento di prima linea è costituito da farmaci antiepilettici, quali **carbamazepina**, **oxcarbazepina**, **topirama-to**, **lamotrigina** e **gabapentin**. I disturbi sensitivi come parestesie o dise-stesie, possono beneficiare della terapia con **amitriptilina**, **gabapentin**, **pregabalin** o **duloxetina**.

DEPRESSIONE

La prevalenza della **depressione** in pazienti affetti da SM oscilla tra il 27 e il 54 per cento. Preferibili gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, quali **sertralina**, **fluoxetina**, **citalopram** o **escitalopram**. In alcuni casi può essere utile anche una psicoterapia cognitivo-comportamentale.

DISTURBI COGNITIVI

Per quanto riguarda i **disturbi cognitivi** in corso di SM, non ci sono dati a favore di un possibile effetto favorevole di farmaci inibitori dell'acetilcolinesterasi, quali **donepezil**, o della **memantina**, antagonista quest'ultima a bassa affinità del recettore NMDA (N-Metil-D-Aspartato).

In conclusione, si può affermare che il trattamento sintomatico acquista una sempre maggior importanza nel *setting* terapeutico del paziente affetto da una malattia cronica, spesso invalidante, qual'è la SM, e un adeguato trattamento dei sintomi può contribuire a migliorare la qualità della vita in molti pazienti con SM.

CONCLUSIONI

I trattamenti che modificano il decorso della SM riducono, come abbiamo visto, il tasso di peggioramento della malattia, ma non lo arrestano. Sia il trattamento farmacologico, sia la neuro-riabilitazione hanno mostrato la possibilità di alleviare il peso di alcuni sintomi, sebbene nessuno di questi due trattamenti sia in grado di influenzare la progressione della malattia. Tuttavia, mai come in questi ultimi vent'anni, vi è stato un così grande fermento nel cercare di comprendere i meccanismi più segreti alla base della SM. I dati illustrati in questo modulo offrono un quadro sull'impegno della ricerca nell'identificazione di nuovi farmaci, che vengono messi a confronto diretto con le terapie "classiche", di cui sono ben noti limiti e pregi. Farmacologicamente, emerge uno scenario incoraggiante che certamente porterà cambiamenti nella pratica clinica e consentirà, in un numero sempre maggiore di pazienti, l'individualizzazione della terapia più adeguata in base alle caratteristiche clinico-immunologiche e neuroradiologiche del singolo soggetto nei diversi stadi della malattia.

QUAL È IL FARMACO DA SOMMINISTRARE IN CORSO DI RECIDIVA DI SM?

Metilprednisolone
Metotrexate
Ciclofosfamide
Ritiximab

QUAL È IL FARMACO DI PRIMA SCELTA NEL TRATTAMENTO DELLA SPASTICITÀ?

Baclofen
Terazosina
Duloxetina
Fampridina

QUAL È L'UNICO CHEMIOTERAPICO APPROVATO PER LA SM?

Mitoxantrone
Azatioprina
Metotrexato
Ciclofosfamide

QUAL È IL MECCANISMO D'AZIONE DEL NATALIZUMAB?

Blocco delle integrine
Sequestro dei linfociti T e B nei linfonodi
Deplezione dei linfociti B CD52
Distruzione dei linfociti B CD20

QUALI SONO I FARMACI DI PRIMA LINEA NEL TRATTAMENTO DELLA SM?

Glatiramer acetato, Interferone β , Teriflunomide
Glatiramer acetato, Interferone β , Alemtuzumab
Glatiramer acetato, Interferone β , Rituximab
Interferone β , Natalizumab, Fingolimod

QUALI SONO I FARMACI PIÙ COMUNEMENTE USATI NEL DOLORE DI TIPO PAROSSISTICO IN CORSO DI SM?

Antiepilettici
Serotoninergici
Cannabinoidi
Oppioidi

MODULO 6

Terapia non farmacologica della Sclerosi Multipla

ABSTRACT

In questo modulo sono affrontati gli aspetti più significativi della terapia non farmacologica in corso di Sclerosi Multipla (SM), terapia che comprende varie tecniche, quali la riabilitazione, il *counseling*, la terapia occupazionale, la logopedia e la riabilitazione cognitiva. Vengono poi discussi i problemi legati al ruolo dell'infermiere nella cura della SM, sia durante il periodo di ricovero sia nella assistenza domiciliare, e sono fornite brevi indicazioni sui possibili riconoscimenti socio-sanitari ed economici delle persone con SM. Vengono poi illustrati il ruolo fondamentale del Servizio sanitario nazionale e dei Centri Regionali Specializzati nella dispensazione dei farmaci e i costi assistenziali della malattia. Chiude il modulo l'intervento di una esperta dell'Aism (Associazione italiana sclerosi multipla) che affronta gli aspetti sociali, familiari e psicologici e il ruolo di tale associazione a favore della persona affetta da SM

Pietro Biagio Carrieri¹, Rosa Ciaravolo², Roberto Delfino³, Anna Maria Iannicelli⁴, Enrica Menditto⁵, Giuseppe Orefice¹, Daria Putignano⁵

¹Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive e Odontostomatologiche, Università Federico II, di Napoli

²Presidente AISM - Sezione Provinciale di Napoli

³Dipartimento di Sanità pubblica - Controllo gestione A.O.U., Università Federico II, Napoli.

⁴DAI di Pediatria A.O.U., Università Federico II, Napoli

⁵Dipartimento di Farmacia, Università Federico II, Napoli

UNA PATOLOGIA COMPLESSA

La **sclerosi multipla (SM)** è una malattia complessa, con un decorso protratto nel tempo, potenzialmente disabilitante. Pertanto questa patologia richiede per la sua gestione un notevole impegno da parte sia di diverse figure professionali del campo sanitario sia delle stesse famiglie dei pazienti.

Il *counseling*, la riabilitazione, la terapia occupazionale, la logopedia, la riabilitazione cognitiva, lo yoga e la musicoterapia rientrano nel trattamento non farmacologico del soggetto con SM.

COUNSELING

L'impatto con la diagnosi di SM è sicuramente un momento difficile, poiché molti pazienti ritengono che la malattia comporti inevitabilmente lo sviluppo di una grave disabilità e il confinamento sulla sedia a rotelle. Dopo la diagnosi il bisogno di informazioni, di consigli e di rassicurazioni, in particolare sulla prognosi e sulle opzioni terapeutiche, è di primaria importanza. In questa fase può essere d'aiuto il *counseling*, termine mutuato dall'inglese *to counse*, ripreso a sua volta dal verbo latino *consulere*, traducibile in "consolare", "confortare", "venire in aiuto".

Il *counseling* è stato definito come «un processo relazionale di tipo professionale che coinvolge il **counselor** e la persona che sente il bisogno di essere

aiutata a risolvere un problema o a prendere una decisione. Questo tipo di intervento è caratterizzato da un rapporto basato sull'ascolto in cui un esperto, il *counselor*, dotato di conoscenze specifiche, di abilità e strategie comunicative finalizzate alla riorganizzazione delle risorse personali dell'individuo, facilita scelte e cambiamenti in situazioni percepite come difficili dalla persona stessa, nel rispetto tuttavia dei suoi valori e delle sue capacità di autodeterminazione» (Saffiotti et al., 2005). Il *counseling* per le persone con SM cerca di fronteggiare le incertezze e l'imprevedibilità della malattia, attraverso **un aiuto al paziente e ai suoi familiari**, basato soprattutto sulla comprensione della malattia, sul confronto con la nuova realtà che inevitabilmente la SM comporta e sull'eventuale modifica dello stile di vita. I servizi di *counseling* sono erogati da diverse figure professionali che operano in campo sanitario, in particolare da psicologi clinici.

RIABILITAZIONE

L'obiettivo del trattamento riabilitativo è quello di limitare il progredire della disabilità derivante dalla compromissione dei vari sistemi funzionali. Il primo intervento consiste nella valutazione e nella quantificazione della disabilità del paziente, al fine di attuare un progetto riabilitativo "a misura" per il singolo individuo, progetto che può essere aggiornato in funzione di eventuali modifiche

della condizione fisica. La riabilitazione va effettuata in modo individuale, poiché la malattia presenta una notevole varietà di manifestazioni cliniche. Sebbene i dati di letteratura siano concordi nel sostenere che la riabilitazione non influenzi la progressione della malattia, numerosi studi hanno evidenziato che tale tecnica può risultare utile in corso di SM in quanto riduce gli effetti della disabilità, ottimizza l'autonomia e la funzionalità in diverse aree della vita quotidiana, migliorando in tal modo la qualità di vita del paziente. Il programma riabilitativo deve comprendere anche interventi di tipo socio-sanitario, nonché il supporto psicologico, indispensabile per prevenire i disturbi affettivi, la cui comparsa può influenzare negativamente il trattamento riabilitativo.

Gli obiettivi principali del programma riabilitativo sono rappresentati dal miglioramento del movimento, attraverso il contenimento della spasticità e dei danni all'apparato articolare e muscolare a essa correlati, il contrasto di eventuali andature o atteggiamenti viziati, la prevenzione dei decubiti e il controllo delle funzioni viscerali.

Prima di intraprendere la riabilitazione neuromotoria, è opportuno sottoporre il paziente a una **valutazione cardiologica**, comprensiva di test da stress cardiovascolare, al fine di quantificare sia il rischio cardiaco sia l'intensità degli esercizi da somministrare.

Nei pazienti che lamentano **“fatica”**, è indispensabile eseguire esercizi in aerobiosi, intervallandoli con brevi pause, in modo da non far aumentare la temperatura corporea che può accentuare il sintomo **“fatica”**. La maggior parte dei pazienti con SM, nel decorso della propria malattia, sviluppa **spasticità** che non solo limita la possibilità di deambulare, ma spesso comporta disturbi del sonno, per l'insorgenza di crampi e spasmi dolorosi, e rende difficile lo svolgimento delle normali attività quotidiane. Il paziente e il suo *caregiver* dovrebbero essere istruiti sulla tipologia di esercizi da effettuare, in particolare quelli di *stretching* muscolare e quelli in grado di favorire l'escursione delle articolazioni colpite.

In presenza di **atassia** possono essere utili esercizi che sviluppino l'attenzione e il controllo visivo, di difficoltà crescente, in modo da stimolare il controllo propriocettivo.

I **problemi vescicali** sono tra i sintomi che creano maggiore disabilità: sono rappresentati sia da fenomeni irritativi (urgenza minzionale, aumentata frequenza minzionale, eccetera), sia da manifestazioni di tipo ostruttivo (esitazione, mitto ipovalido, sensazione di incompleto svuotamento, eccetera) con prevalenza dei primi. In oltre il 50 per cento dei pazienti i sintomi sono misti: in questi casi si configura la dissinergia sfintere-detrusione, caratterizzata dalla debole contrazione del detrusore frequentemente associata a contrazioni dello sfintere uretrale esterno. Tale condizione è una complicanza grave perché può predisporre al reflusso ureterale.

Il **trattamento dei disturbi minzionali** si basa innanzitutto sulla prevenzione delle complicanze a carico delle vie urinarie, nonché sulla preservazione della funzionalità renale. Può essere utile in tali casi istruire il paziente a effettuare un cateterismo intermittente oppure una riabilitazione perineale.

TERAPIA OCCUPAZIONALE

La terapia occupazionale è una disciplina riabilitativa che ha come scopi principali quelli di aiutare il paziente a svolgere nel miglior modo le attività della vita quotidiana e a raggiungere la massima autonomia possibile e la più soddisfacente integrazione sociale, lavorativa e, soprattutto, familiare. Il programma è personalizzato e basato sulle specifiche esigenze, capacità, interessi, livello culturale e *background* occupazionale.

LOGOPEDIA

Di frequente riscontro nel paziente con SM, specie nelle fasi avanzate della malattia, è la **disartria** di tipo cerebellare di cui espressione tipica è la cosiddetta parola scandita. A volte può essere presente anche disfagia sia per i solidi sia per i liquidi. La riabilitazione di questi disturbi è compito del logopedista attraverso l'utilizzo di tecniche ed esercizi di *training*.

RIABILITAZIONE COGNITIVA

La riabilitazione cognitiva può essere definita come un insieme di interventi aventi come obiettivo il recupero funzionale delle abilità di vita quotidiana del paziente. L'obiettivo primario della riabilitazione è di incrementare le capacità cognitive, al fine di permettere al paziente di rispondere nel miglior modo possibile alle richieste dell'ambiente familiare, scolastico, sociale, lavorativo. Nella SM si verificano solo di rado eventi che portano alla perdita totale delle capacità cognitive e si tratta purtroppo di situazioni spesso irrecuperabili.

Utile, al contrario, l'approccio mirato a ristabilire una singola funzione indebolita. Importante in tal senso la diagnosi precoce del disturbo cognitivo eventualmente presente e l'utilizzo precoce di strategie riabilitative.

Gli approcci utilizzati si basano su **metodiche compensatorie**, attraverso l'uso di ausili esterni, come appunti, agende o liste per pianificare le attività quotidiane, in caso di deficit della memoria. È opportuno altresì che il soggetto colpito possa sviluppare una maggiore consapevolezza delle proprie capacità per attivare un controllo attivo sulle proprie prestazioni.

Un secondo approccio sono i **sistemi riabilitativi computer-assisted**, che hanno il vantaggio di essere semplici, ripetibili e praticabili a domicilio. Questo tipo di approccio può anche migliorare l'attenzione, le funzioni esecutive e le *performance* mnestiche ed estendersi anche al sintomo fatica, all'umore e alla qualità di vita. Da alcuni studi con risonanza magnetica funzionale (fMRI), sembrerebbe potenziata anche la plasticità cerebrale (Filippi et al., 2012).

Il sistema riabilitativo *computer-assisted* ha il vantaggio di poter stimolare, in base alle necessità del singolo paziente, determinati domini cognitivi piuttosto che altri, e di poterne quantificare il miglioramento attraverso la fMRI.

YOGA

È noto che lo stress può influire sul sistema immunitario e favorire la suscettibilità a malattie a patogenesi autoimmune come la SM. È logico pensare, pertanto, che una metodica anti-stress, quale lo *yoga*, possa svolgere un ruolo positivo sul decorso di questa malattia. Lo *yoga* è una pratica olistica che comprende la meditazione, le tecniche respiratorie, la consapevolezza del proprio corpo, l'attività fisica e gli esercizi posturali. Purtroppo fino a oggi è stato pubblicato un solo studio randomizzato e controllato che ha evidenziato un miglioramento significativo della fatica in un gruppo di pazienti affetti da SM dopo sei mesi di trattamento *yoga*.

MUSICOTERAPIA

La musicoterapia consiste nell'utilizzo della musica e/o degli elementi musicali (suono, ritmo, melodia e armonia) da parte di un musicoterapeuta qualificato, allo scopo di favorire lo sviluppo di un **“contatto”** con il singolo paziente o con un gruppo di pazienti, in modo da facilitare e favorire la comunicazione, la relazione, l'apprendimento, la motricità e l'espressione. La musicoterapia mira a sviluppare le funzioni potenziali e/o residue dell'individuo in modo tale che questi possa meglio realizzare l'integrazione intra e inter-personale e di conseguenza migliorare la qualità di vita. La ricerca sulla musicoterapia ►

ha evidenziato un impatto positivo sulla gestione di alcuni sintomi, quali il dolore, la spasticità, l'equilibrio, i disturbi cognitivi, e tra questi ultimi, in particolare, l'attenzione e la memoria. Anche alcuni aspetti psicologici e la disartria, che nel paziente con SM si manifesta come “**parola scandita**”, possono essere influenzati positivamente dalla musicoterapia. Mancano purtroppo studi multicentrici e controllati, a dimostrazione della validità scientifica di questa metodica.

I BISOGNI DELL'AMMALATO E L'ASSISTENZA INFERMIERISTICA

Come abbiamo visto nei moduli precedenti, la persona affetta da Sclerosi Multipla (SM) manifesta una serie di sintomi e di segni neurologici variamente associati. Per fronteggiare questa ampia variabilità di disturbi, l'**approccio** al paziente con SM è **multidisciplinare** e molte sono le figure professionali coinvolte: oltre al neurologo e ad altri medici specialisti, tra i quali soprattutto l'urologo, anche l'infermiere, il fisioterapista, il terapeuta occupazionale, il logopedista, coadiuvati, se necessario, da uno psicologo e da un assistente sociale.

I problemi più frequenti riguardano le **sferes motoria, sfinterica e psicologica**; l'assistenza infermieristica dovrà essere sempre in relazione al quadro clinico presentato in quel momento dal paziente (Carrieri et al, 2009).

DISTURBI MOTORI

L'infermiere dovrà incoraggiare il paziente a deambulare o, a seconda del caso, a passare dal letto alla sedia, e viceversa. L'infermiere potrà anche sollecitare o effettuare semplici esercizi di **fisioterapia**, quali la mobilizzazione passiva degli arti per evitare compromissioni a carico delle articolazioni, favorite anche dalla concomitante presenza di spasticità. Nelle situazioni più gravi, con il paziente allettato per la maggior parte del tempo, l'infermiere dovrà controllare anche il trofismo cutaneo per prevenire piaghe da decubito.

DISTURBI SFINTERICI

Si dovrà attuare una cateterizzazione quando vi sia ritenzione urinaria; in alcuni casi sarà lo stesso paziente a praticare una **auto-cateterizzazione** intermittente, dopo aver ricevuto le opportune informazioni e un breve *training* da parte dell'infermiere. Nei casi di incontinenza urinaria, l'infermiere potrà suggerire al paziente di urinare a tempi prestabiliti, dopo aver introdotto una certa quantità di liquidi.

PROBLEMATICHE PSICOLOGICHE

Alcuni soggetti, almeno inizialmente, non accettano l'idea della malattia e tendono all'isolamento e al rifiuto di qualsiasi forma di aiuto, con atteggiamenti di risentimento anche nei confronti del personale sanitario. Il soggetto affetto da SM potrà trovare nell'infermiere una persona molto disponibile nei suoi confronti, specie nelle fasi immediatamente successive alla diagnosi e sarà sollecitato dall'infermiere a intrattenere relazioni normali con parenti, amici e altri degenti. Se al contrario alcune abilità fisiche risulteranno compromesse, sarà incoraggiato, anche dall'infermiere, ad accettare la sua nuova condizione, modificando il suo stile di vita in relazione a eventuali limitazioni fisiche. Anzi, in alcuni casi, il paziente troverà proprio nell'infermiere quella figura di riferimento cui potrà comunicare alcuni sintomi come parestesie, dolori, depressione del tono dell'umore,

disfunzioni sessuali o fatica che egli non ha voluto o saputo descrivere al neurologo. Nell'*équipe* sanitaria, l'infermiere può rappresentare il collegamento tra i diversi operatori e il paziente e, al contempo, essere anche un esperto di competenze, informazioni e supporto.

IL RAPPORTO INFERMIERE-PAZIENTE

Il momento della comunicazione del sospetto diagnostico e della sua definitiva conferma è uno dei momenti più importanti nella relazione che si instaura tra il soggetto con SM e l'infermiere. È questo un momento molto particolare nella vita del paziente con SM, in quanto proprio in queste circostanze la persona ammalata si sente particolarmente minacciata sia nella sua sfera socio-affettiva e nelle sue abilità, sia soprattutto nelle aspettative future, anche in considerazione della età di esordio della malattia.

L'infermiere, proprio in questo frangente, rappresenta una figura fondamentale, perché contribuisce all'instaurarsi di un rapporto basato sull'ascolto e sulla comprensione dei bisogni, anche attraverso una buona padronanza della comunicazione verbale e non verbale: l'analisi e l'osservazione del comportamento non verbale è un valido contributo alla pianificazione assistenziale.

L'infermiere, oltre a infondere sicurezza e fiducia nel paziente, coinvolgerà nella gestione della patologia anche la famiglia, in modo da favorire il ritorno del paziente alle sue abituali attività e, qualora questo risulti difficile, alla ricerca e all'identificazione di nuovi ruoli, pianificando i mutamenti e individuando ritmi a lui più consoni. Lo stesso paziente avvertirà naturalmente le difficoltà causate dalla malattia, che potranno determinare una modifica del suo stile di vita. Anche l'infermiere che si prende cura di queste persone dovrà riconsiderare il concetto di tempo e porsi egli stesso in modo tale da non far trasparire quel senso di fretta che spesso accompagna le nostre attività quotidiane (Daniels et al, 2014).

ASSISTENZA DOMICILIARE

Tradizionalmente l'assistenza domiciliare è rivolta alla popolazione anziana, ma in alcuni casi anche soggetti con SM necessitano di tale forma di assistenza. Per le particolari caratteristiche delle persone con SM, quali l'età giovanile, la presenza di depressione del tono dell'umore e i deficit sfinterici, ma con aspettative di vita maggiori rispetto ad altre patologie, sarebbe opportuno fornire agli infermieri, da parte delle strutture istituzionali, quelle informazioni e quelle dotazioni fondamentali per affrontare nel migliore dei modi questo compito, anche al domicilio del paziente. In particolare, si dovrebbero loro fornire strumenti in grado di sostenere la gestione e la trasmissione delle informazioni sulla SM, la **standardizzazione delle procedure** cliniche e la **gestione degli aspetti psico-sociali** e della **cura quotidiana**.

L'infermiere, soprattutto quello domiciliare, assume un ruolo primario nella organizzazione della attività della vita quotidiana dei soggetti con SM.

A questa figura competono una serie di compiti tra i quali l'assistenza infermieristica propriamente detta, la prevenzione delle complicanze e l'educazione terapeutica finalizzata all'autogestione della terapia farmacologica. Possiamo così sintetizzare le aree prioritarie dell'assistenza infermieristica domiciliare alla persona con SM:

- ♦ gestione dei sintomi;
- ♦ prevenzione e gestione delle complicanze; ♦ contenimento delle disabilità;
- ♦ somministrazione delle terapie farmacologiche e del trattamento preventivo immuno-modulante;

- ♦ interventi sulla qualità della vita, particolarmente rivolti alla comprensione da parte del paziente della malattia e alle sue problematiche. Considerando tali obiettivi, risulta evidente quanto sia cruciale che gli infermieri domiciliari coordinino con i loro colleghi ospedalieri e con i neurologi dei centri di riferimento il trattamento e la modalità di erogazione delle pre-stazioni assistenziali.

RICONOSCIMENTI SOCIO-SANITARI ED ECONOMICI PER LA PERSONA AFFETTA DA SM

La persona affetta da Sclerosi Multipla (SM) potrà essere sottoposta, nel corso della sua malattia, ad accertamenti medico-legali per l'ottenimento di benefici economici, di prestazioni assistenziali, anche a domicilio, e di assistenza sociale. Tali accertamenti possono riguardare anche la verifica di specifiche idoneità per l'attività lavorativa o per compiti particolari, come la guida di autoveicoli. C'è da chiarire, innanzitutto, che la SM non è inserita nelle tabelle previste nel Decreto del ministero della Sanità del 5 febbraio 1992, tuttora utilizzate nel riconoscimento delle invalidità: pertanto alla SM non è attribuibile una percentuale di invalidità minima fissa, come previsto per altre patologie. A un soggetto con SM vengono invece riconosciuti **percentuali di invalidità** in base alla presenza di deficit fisici e psichici previsti dalle suddette tabelle ministeriali. Negli ultimi anni è invalso in molte commissioni mediche l'uso della scala EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) per quantizzare il livello di invalidità nei soggetti con SM, anche in assenza di specifiche direttive ministeriali.

PROCEDURE PER OTTENERE I BENEFICI PREVISTI DALLA LEGGE

Il medico di medicina generale deve attestare la natura delle patologie invalidanti con appositi modelli di certificazione predisposti dall'Inps da inviare al suddetto ente via *web*. La richiesta per il riconoscimento dell'invalidità sarà poi presentata, sempre **via web all'Inps**, dall'interessato direttamente o con l'ausilio di strutture abilitate, come i patronati, i Caf o le associazioni di categoria.

BENEFICI PREVISTI PER I SOGGETTI CON SM CHE PRESENTANO COMPROMISSIONI PSICO-FISICHE

Invalidità civile

una condizione caratterizzata dalla presenza di infermità fisiche, psichiche o sensoriali, che comportino una riduzione permanente della capacità lavorativa non inferiore a un terzo; i soggetti con meno di diciotto anni devono invece presentare difficoltà persistenti a svolgere i compiti e le funzioni proprie dell'età.

Non sono considerati invalidi civili gli invalidi di guerra, del lavoro, per servizio, oppure i ciechi e i sordomuti, categorie per cui si applicano leggi diverse. Ai soli fini dell'assistenza socio-sanitaria e della concessione dell'indennità di accompagnamento, si considerano mutilati e invalidi civili i soggetti ultra-sessantacinquenni che abbiano difficoltà persistenti a svolgere i compiti e le funzioni proprie della loro età.

Pensione di inabilità

Spetta agli invalidi civili, di età compresa tra i 18 e i 65 anni, cui sia stata riconosciuta, dalle apposite Commissioni sanitarie, una inabilità lavorativa permanente e totale (del 100 per cento) con reddito personale inferiore a

determinate soglie stabilite annualmente. Oltre il sessantacinquesimo anno di età la pensione si trasforma in assegno sociale.

Indennità di accompagnamento

concessa agli invalidi civili con 100 per cento di invalidità che per patologie fisiche o psichiche:

- ♦ siano impossibilitati a deambulare senza l'aiuto permanente di un accompagnatore;
- ♦ non siano in grado di compiere gli atti quotidiani della vita, come alimentarsi, lavarsi o andare in bagno, in maniera autonoma e necessitano pertanto di assistenza continua.

L'indennità di accompagnamento è indipendente dall'età e dal reddito, al contrario di altre forme di beneficio pensionistico concesse agli invalidi.

Stato di handicap

Lo stato di *handicap*, definito dalla Legge 104/1992, è una condizione differente da quello di invalidità civile. L'art. 3 di tale legge infatti recita: «È persona handicappata colui che presenta una minorazione fisica, psichica o sensoriale, stabilizzata o progressiva, che causa difficoltà di apprendimento, di relazione o di integrazione lavorativa e tale da determinare un processo di svantaggio sociale o di emarginazione».

Pertanto, nel soggetto con *handicap*, l'aspetto più importante è la **difficoltà d'inserimento sociale** o di **svantaggio sociale**, causata dalla presenza di una minorazione, rispetto a una persona che si consideri normale. Al contrario, nel soggetto con invalidità civile la riduzione della capacità lavorativa non comporta l'impossibilità di un inserimento lavorativo, ma la difficoltà nel portare a termine un particolare compito.

Lo stato di *handicap* può assumere anche caratteri di gravità quando «la minorazione, singola o plurima, abbia ridotto l'autonomia personale, correlata all'età, in modo da rendere necessario un intervento assistenziale permanente, continuativo e globale».

Le Commissioni mediche, che valutano la presenza di *handicap*, sono integrate da un operatore sociale e da uno specialista della patologia da esaminare. Al contrario della invalidità civile, l'*handicap* viene vagliato con criteri medico-sociali, e non medico-legali, e non viene espresso in percentuali.

La domanda per il riconoscimento di un *handicap* segue le stesse regole previste per l'invalidità civile. Sono numerose le agevolazioni previste per i soggetti portatori di *handicap* e per i loro familiari descritte nella legge precedentemente citata.

Amministratore di sostegno

Un breve cenno infine sull'amministratore di sostegno, figura istituita con la Legge n. 6/2004 a tutela della persona che ha difficoltà nel provvedere alle proprie esigenze di ordine pratico. In particolare, si fa riferimento a un soggetto che non si trova in condizioni psico-fisiche tali da dover ricorrere all'interdizione o all'inabilitazione. L'amministratore di sostegno è nominato dal **giudice tutelare** e scelto, quando possibile, tra i familiari della persona da tutelare.

Può trattarsi di un'infermità sia fisica sia psichica, talora temporanea, con limitazioni anche solo per alcuni atti. Al contrario dell'interdizione, l'ufficio dell'amministrazione di sostegno non prevede infatti l'annullamento delle capacità del beneficiario a compiere validamente atti giuridici.

Tra i compiti dell'amministratore di sostegno rientra in particolare la cura degli interessi del disabile, ivi inclusa la riscossione dei trattamenti pensionistici. In ►

ogni caso l'assistito conserva la capacità di agire per tutti gli atti che non richie-dono la rappresentanza dell'amministratore di sostegno.

RUOLO DEL SSN E DEI CENTRI REGIONALI SPECIALIZZATI E COSTO ASSISTENZIALE DELLA MALATTIA

Il ruolo del Ssn e dei centri specializzati

Secondo i dati dell'Organizzazione mondiale della sanità il 50 per cento delle disabilità nel mondo è dovuto a problemi di tipo neurologico. Solo in Europa si stima che il 38 per cento della popolazione (circa 165 milioni di persone) soffra di disturbi di natura neurologica come epilessia, malattia di Parkin-son, malattia di Alzheimer, sclerosi multipla, ictus e cefalee: patologie con un impatto rilevante, non solo sulla vita dei pazienti, ma anche su quelle dei loro familiari, con ricadute economiche e socio-assistenziali considerevoli. Il peso delle malattie neurologiche è pari al 35 per cento della spesa sanitaria generale che, a sua volta, ammonta a oltre 380 miliardi di euro. Per questi motivi e per la diffusione e l'incidenza che hanno sulla popolazione mondiale, le malattie neurologiche vengono definite malattie sociali.

La Sclerosi Multipla (SM) incide sulle risorse economiche più dell'ictus e della malattia di Alzheimer, in quanto colpisce la popolazione giovane-adulta, creando disabilità di vario grado per una durata media di 40 anni. La gestione a lungo termine dei pazienti affetti da SM viene effettuata da un *team* multidisciplinare che comprende, oltre al neurologo, altre figure professionali come oculista, fisiatra, urologo, psichiatra, radiologo, medico di medicina generale, psicologo, infermiere e fisioterapista, come illustrato nei moduli precedenti e in questo stesso modulo. Tali professionisti operano sia nell'ambito ospedaliero sia sul territorio. È proprio attraverso l'integrazione delle differenti competenze e la partecipazione dei fruitori, dei pazienti e degli *stakeholders* che è possibile il perseguimento di obiettivi di efficienza attraverso l'utilizzo di strumenti dedicati e specifici.

La SM vive un momento di ripensamento, in quanto si tratta di patologia acuta, ma al tempo stesso cronica, in quanto alterna fasi di acuzie, a volte gravi, fasi di regressione o di stabilizzazione e fasi di progressione. Nel suo decorso, poi, la malattia può comportare la comparsa di complicazioni, quali disfagia, spasticità, ulcere da decubito, gravi deficit cognitivi, infezioni urinarie, complicanze settiche e disturbi respiratori, che configurano vere e proprie emergenze mediche. Accanto a ciò, vi è il progressivo affacciarsi di farmaci nuovi, costosi e complessi nella loro gestione, che pongono il medico nella necessità di acquisire sempre nuove conoscenze, al fine di selezionare correttamente il miglior trattamento terapeutico per il singolo paziente e di sviluppare protocolli di valutazione della risposta terapeutica e del profilo di *safety* del farmaco.

Nel mondo si contano circa 3 milioni di persone con SM, di cui 450.000 in Europa e circa 65.000 in Italia, dove si stima che ogni quattro ore una persona riceva una diagnosi per questa malattia.

In Italia esiste una rete ben organizzata di centri dedicati alla SM, nati circa quindici anni fa, presenti in Aziende ospedaliere (Ao), Aziende ospedaliere universitarie (Aou) e Aziende sanitarie locali (Asl) e riconosciuti dal ministero della Salute per la gestione dei pazienti affetti da SM in termini di diagnosi e trattamenti terapeutici.

I pazienti con sospetto clinico di SM possono essere accolti presso le strutture ospedaliere di riferimento sia in Degenza Ordinaria (DO) sia in Day Hospital/Day Service (DH/DS) per lo specifico iter diagnostico. Il ricovero

in DO solitamente è riservato alla gestione delle seguenti condizioni: ricovero diretto da Pronto Soccorso; forme maligne di malattia (forme bulbari, mieliti acute, varianti iperacute); grave deficit funzionale o particolari situazioni (distanza, condizioni familiari trattamento di una ricaduta) non compatibili con osservazione in DH/DS; eventi avversi gravi in corso di terapie; valutazione nutrizionale, gastrectomia endoscopica percutanea (PEG); valutazione spasticità con test al baclofen, impianto di pompa al baclofen; valutazione insufficienza respiratoria secondo percorso specifico.

Il ricovero in regime di DH/DS è finalizzato all'attività diagnostica, terapeutica in acuto oppure specifica a lungo termine e può essere effettuato a seguito di un ricovero in degenza ordinaria concordato con il team SM oppure a seguito di visita neurologica ambulatoriale, di una visita neurologica urgente in Pronto Soccorso o della richiesta di altro specialista o Medico di medicina generale.

Durante la prima visita in DH/DS viene di solito effettuato un colloquio preliminare volto alla presentazione dell'*équipe* medica, infermieristica di riferimento, alla conoscenza del paziente e del suo contesto familiare e lavorativo. Inoltre viene effettuata l'anamnesi e la valutazione della documentazione medica eventualmente in possesso del paziente e si programmano eventuali terapie. Il *follow-up* clinico e terapeutico viene effettuato a livello ambulatoriale presso i centri di riferimento in maniera congiunta da parte del *team* multidisciplinare.

Nel corso degli anni l'attività di questa rete di Centri si è ampiamente consolidata divenendo un modello efficace ed efficiente per la gestione e il trattamento della malattia, creando allo stesso tempo una forte competenza e specializzazione degli operatori che fa del nostro Paese uno dei punti di eccellenza mondiale nell'assistenza ai pazienti con SM. Nonostante ciò, nell'ambito della gestione territoriale nazionale e regionale della SM da parte di tali Centri si riscontrano comunque diverse problematiche legate:

- ♦ al piano di rientro del disavanzo cui sono sottoposte alcune Regioni;
- ♦ alla inappropriatezza delle prescrizioni.

Pertanto la nascita e lo sviluppo di un modello organizzativo dei Centri SM, con gli appropriati adattamenti alle realtà regionali potrebbe consentire la realizzazione di una **rete** più adeguata, in termini di efficacia ed efficienza, alle esigenze dei pazienti e dei *caregiver*. Diviene a questo punto sempre più importante una forte propulsione all'aggiornamento degli operatori in quanto le variabili di cui si deve tenere conto nelle scelte terapeutiche diventano sempre più numerose. Inoltre il modello organizzativo dei Centri SM, insieme alla costruzione di un **Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale** (PDTA), di indicatori e della messa in atto di una rete, rappresenta un valido strumento organizzativo e gestionale per contrastare le criticità del sistema a supporto delle regioni e delle aziende sanitarie. In particolare il termine **percorso** serve a definire:

- ♦ l'iter del paziente dal primo contatto con il mondo sanitario alla diagnosi e alla terapia;
- ♦ l'iter organizzativo che si realizza nella realtà aziendale dal momento della presa in carico del paziente.

I termini **diagnostico**, **terapeutico** e **assistenziale** servono a definire:

- ♦ la presa in carico globale, dalla prevenzione alla riabilitazione, della persona che ha un problema di salute;
- ♦ gli interventi multi-professionali e multi-disciplinari interessanti diversi ambiti, da quello psico-fisico a quello sociale, o rivolti al trattamento delle eventuali disabilità.

Nello specifico, la metodologia del PDTA rende possibile una programmazione e quindi successivamente il controllo, la verifica e la valutazione basata sui singoli processi produttivi.

I tagli lineari regionali e aziendali, un *budget* calcolato sullo "storico" e non rispetto a **obiettivi/programmazione** a monte, la non piena consapevolezza delle ripercussioni sociali della malattia e dei relativi costi e di conseguenza le difficoltà del Centro SM nello svolgimento delle attività routinarie (carenza di risorse umane, difficoltà nell'accesso ai farmaci, eccetera) e degli stessi farmacisti nell'approvvigionamento di farmaci e nella gestione magazzino, possono realmente essere contrastati e migliorati in termini di efficacia ed efficienza attraverso il prezioso utilizzo dei suddetti strumenti. Ciò garantisce che i risultati siano raggiunti attraverso azioni e comportamenti **appropriati**.

I costi della SM

La valutazione della valenza socio-economica di patologie come la SM è indispensabile soprattutto alla luce della "rivoluzione demografica" ovvero dell'invecchiamento delle popolazioni che ha determinato un cambiamento del quadro epidemiologico, caratterizzato dal prevalere delle patologie croniche ad alto impatto assistenziale. Questa nuova condizione di salute della popolazione ha provocato un'enorme crescita della domanda di prestazioni sanitarie, generando un rapporto "critico" tra il bisogno di salute e le risorse economico-finanziarie progressivamente insufficienti. La complessità del rapporto tra domanda (bisogno di salute) e offerta (risorse economiche disponibili) ha reso necessario definire delle priorità operando delle scelte nell'ambito dei possibili interventi da finanziare. È nata quindi la **farmaco-economia** ovvero una disciplina di applicazione dell'economia al farmaco per rispondere all'esigenza di distribuire, in modo ottimale, le risorse economico-finanziarie tra i possibili usi alternativi. È la **ricerca** che identifica, misura e confronta i costi e i benefici relativi ai farmaci e alle altre procedure terapeutiche. Nel processo allocativo delle risorse, la valutazione economica si propone quale ausilio alla decisione e non decisione essa stessa, potendo pertanto definirsi come "l'analisi comparativa dei corsi di azione alternativi in termini sia di costi sia di conseguenze". In altre parole, affinché si possa considerare completa una valutazione economica, devono sussistere le seguenti due condizioni:

- ♦ il confronto di due o più alternative;
- ♦ l'analisi sia dei costi che dei benefici associati alle alternative in questione. Un problema fondamentale delle analisi economiche degli interventi sanitari consiste infatti nella corretta quantificazione dei costi, che possono essere suddivisi in:
 - ♦ costi diretti (sanitari e non sanitari),
 - ♦ costi indiretti,
 - ♦ costi intangibili.

I **costi diretti sanitari** indicano l'insieme di risorse del sistema sanitario assorbite dalle attività di prevenzione, diagnosi, trattamento e *follow-up* della malattia; i **costi diretti non sanitari** si riferiscono, invece, alle risorse di natura non sanitaria consumate sia dal paziente che da familiari e/o terzi soggetti a causa di malattia (per esempio trasporto del paziente, eliminazione delle barriere architettoniche per pazienti disabili, i costi generati da lesioni gravi a cose o persone). Per **costi indiretti** si intendono generalmente quelli derivanti dalla perdita di produttività da parte del paziente, temporanea o permanente, provocata direttamente dalla patologia e/o

dalla necessità di esami o ricoveri. In questa tipologia di costi è opportuno inserire anche i costi dell'assistenza informale, ossia il tempo dedicato dai familiari, volontari, amici.

A tal proposito è utile ricordare che ben il 64 per cento di pazienti affetti da SM ha dovuto modificare la propria attività lavorativa a causa del maggiore senso di fatica e delle difficoltà di movimento. Di questi circa il 50 per cento ha dovuto interrompere l'attività lavorativa, il 30 ridurla, il 10 cambiarla, mentre il 9 è stato pre-pensionato e l'1 per cento licenziato. I **costi intangibili** identificano infine la peggiore qualità di vita di coloro che, in maniera più o meno diretta, sono coinvolti dalla malattia: ad esempio il disagio psico-fisico vissuto dal paziente, il dolore, l'ansia e lo stress di chi lo assiste.

La SM è una malattia ad ampio impatto socio-economico ed è caratterizzata da una forte incidenza di costi indiretti. In particolare è stato dimostrato che il 35 per cento dei costi totali è da attribuire a costi diretti sanitari e il 65 per cento a costi indiretti e intangibili. Nel 2010 il costo totale della SM in Europa è stato stimato intorno ai 14,6 miliardi di euro, ovvero l'1,8 per cento dei costi totali dovuti alle patologie cerebrali. Per quanto riguarda l'Italia, recente è la pubblicazione (Ponzio et al, 2014) di uno studio nazionale volto a valutare i costi diretti, indiretti e intangibili della SM. I risultati di tale studio hanno rivelato che in Italia i costi sociali nel 2011 hanno raggiunto oltre i 2,5 miliardi di euro con una tendenza costante dell'aumento del costo totale in relazione alla progressione della gravità della SM, alla presenza di recidive e a una peggiore qualità della vita. In particolare, un paziente con disabilità lieve costa in media 23.000 euro l'anno, mentre un paziente con disabilità grave ne costa almeno 63.000.

Il costo sociale medio annuo per paziente è di circa 38.000 euro a cui si sommano oltre 15.000 euro dovuti ai costi intangibili. I costi per riabilitazione ammontano a 3.418,4 euro (26,7 per cento dei costi sanitari) dei quali una quota considerevole dovuta al ricovero in ospedale. I costi diretti sanitari, adducibili alla spesa farmaceutica, rappresentano solo il 12 per cento dei costi totali. Secondo i dati presentati dal **rapporto Osmmed 2013**, i farmaci anti-neoplastici e immuno-modulatori (ATC L1L), di cui fanno parte i prodotti per la SM, rappresentano la terza categoria terapeutica in termini di spesa farmaceutica complessiva (3.589 milioni di euro) e la dodicesima categoria in termini di consumi pari a 13,8 DDD ogni 1.000 abitanti die. Se si considera la distribuzione della spesa in funzione delle diverse modalità di erogazione, la quasi totalità di essa (92,1 per cento) deriva dall'acquisto dei farmaci anti-neoplastici e immuno-modulatori da parte delle strutture sanitarie pubbliche (3.305 milioni di euro). Il 7 per cento della spesa è stata erogata in regime di assistenza convenzionale (252 milioni di euro), mentre il residuo 0,9 è relativo alla spesa privata sostenuta direttamente dal cittadino. La spesa *pro capite* totale per farmaci anti-neoplastici e immuno-modulatori è pari a 60,1 euro. Parte dei farmaci per la SM (il glatiramer acetato, gli interferoni e il fingolimod) è sottoposto alla Nota 65 e per essi si registra una spesa territoriale *pro capite* pari a 5,7 euro, in aumento di circa il 24 per cento rispetto al 2012. Il fingolimod si conferma tra i principi attivi, insieme agli interferoni, a maggior impatto sulla spesa e sui consumi dell'intera categoria terapeutica: nel 2013 ha registrato una spesa pro-capite pari a 1,09 euro con uno scostamento percentuale rispetto al 2012 superiore al 100 per cento.

LA PERSONA CON SM E LA SUA FAMIGLIA

Oggi si stima che siano circa 72.000 gli italiani che condividono la loro esistenza con la Sclerosi Multipla e che ogni giorno si trovano ad affrontare i ►

problemi che la malattia comporta, le difficoltà, l'ansia e soprattutto la paura per il domani. Nonostante la forza di volontà, la determinazione e la consapevolezza nel raggiungere le proprie aspirazioni, le sfide che devono essere sostenute quotidianamente risultano complesse e spesso demoralizzanti. Apprendere che tutto quanto si era programmato o anche solo sognato (una casa, la carriera, una famiglia, dei figli) potrà subire cambiamenti anche radicali provoca sentimenti di smarrimento, stress, paura, senso di impotenza che possono portare a stati di disagio, depressione e rabbia.

La reazione più comune e frequente è la **non accettazione della malattia** e delle problematiche a essa connesse, con conseguente rifiuto di tutto ciò che rappresenta la SM.

Questo stato d'animo può provocare conseguenze rilevanti nell'affrontare una terapia, nella gestione della malattia e infine anche nei rapporti sociali. Alla base di questi aspetti negativi spesso si nasconde una mancanza di informazione corretta, una conoscenza superficiale ed erronea della SM o l'impossibilità di confrontarsi con altre persone. Tutto ciò alimenta dubbi e preoccupazioni.

La SM pone tante domande e spesso comporta un forte disagio sia nella persona che deve affrontare la malattia sia nel partner, nel genitore, nei figli e in tutto il nucleo familiare. In famiglia possono cambiare i ruoli, le aspettative e gli stessi progetti futuri. Questo richiede costanti riadattamenti delle proprie abitudini e delle proprie aspirazioni, ma può essere fonte di stress e di incomprensioni anche nel rapporto di coppia più solido.

La SM può diventare il centro di ogni attenzione e di ogni pensiero, influenzando sia l'intimità sia la serenità della vita di coppia. Una mancanza di comunicazione o il timore di affrontare insieme gli aspetti della SM che coinvolgono la coppia e la famiglia sono un ostacolo importante nelle relazioni interpersonali. Spesso, la persona con SM ha difficoltà a parlare delle proprie emozioni, delle proprie paure e dell'impatto della malattia, teme di ferire il partner, i genitori o i figli e spera così di tenere lontani i problemi legati

alla malattia, aumentando invece inconsapevolmente le distanze da una corretta gestione dei disturbi.

AIMS: UN IMPEGNO A 360° CONTRO LA SCLEROSI MULTIPLA

L'impegno quotidiano dell'**Associazione italiana sclerosi multipla (Aism) onlus** è rivolto a far sì che le persone con SM e le loro famiglie abbiano il diritto a una buona qualità di vita e a una piena integrazione sociale.

Aism è l'unica organizzazione italiana che interviene a 360 gradi sulla SM: promuove ed eroga servizi a livello nazionale e locale, rappresenta e afferma i diritti delle persone con SM e sostiene, indirizza e promuove la ricerca scientifica.

Da oltre quarant'anni Aism è un utile e **concreto punto di riferimento** per circa 72.000 persone con SM e per i loro familiari. Ogni quattro ore nel nostro Paese una persona riceve una diagnosi di SM e occorre ricordare che il 50 per cento delle persone con SM sono giovani, in età compresa tra i 20 e i 40 anni, e cioè nel periodo della vita più ricco di progetti.

L'impegno dell'Aism è di promuovere l'**empowerment** delle persone che convivono con la SM attraverso risposte personalizzate ai loro bisogni. L'Aism crede fermamente che le persone con SM abbiano diritto a una buona qualità di vita e alla piena integrazione sociale e per questo è al loro fianco con progetti mirati e innovativi, dedicati in particolare alle donne, ai giovani, alle coppie e alle famiglie. Si tratta di incontri, convegni e seminari e di attività di consulenza su argomenti specifici e con pubblicazioni dedicate. Attraverso un'**informazione corretta e adeguata**, un confronto e una condivisione con altre persone e con altre famiglie che vivono la stessa malattia e l'opportunità di consultare operatori qualificati e competenti, l'Aism si colloca al fianco di chi vive con la SM con un aiuto personalizzato.

Aism è attiva sul territorio con oltre 10.000 volontari e ha come finalità l'impegno a diffondere una corretta informazione sulla SM, la sensibilizzazione dell'opinione pubblica, l'erogazione di servizi socio-sanitari adeguati, anche là dove il servizio pubblico non arriva, e infine la promozione di iniziative di raccolta fondi a sostegno della ricerca scientifica.

Aism è un'Organizzazione non lucrativa di utilità sociale (Onlus), che opera dal 1968 su tutto il territorio italiano e dal 1998 è affiancata da Fism, Fondazione italiana sclerosi multipla, anch'essa una Onlus, istituita per finanziare e promuovere la ricerca scientifica sulla SM.

Aism: numero verde e Sclerosi Multipla in età pediatrica

Attraverso il numero verde o l'email, si può accedere a un servizio di informazioni gestito da operatori ed esperti che rispondono ai quesiti più vari sulla SM e a temi a essa correlati, tra cui per esempio la conoscenza di norme, di strumenti e di procedure che permettono il rispetto dei propri diritti.

Numero verde: 800.80.30.28; email: numeroverde@aism.it; in alternativa si possono inviare le proprie richieste direttamente al sito **www.aism.it**, compilando il modulo relativo.

L'Aism promuove il Gruppo Sclerosi Multipla Pediatrica che ha l'obiettivo di fornire risposte attinenti sia alla ricerca sia alla presa in carico delle famiglie con un bambino o un adolescente con SM. Questa iniziativa coinvolge tutte le società scientifiche di riferimento, quali la Società italiana di neurologia (Sin), la Società italiana di pediatria (Sip), il Gruppo di studio di neuroimmunologia pediatrica Sip (Gsnip), la Società italiana di neurologia pediatrica (Sinp), la Società italiana di neuropsichiatria dell'infanzia e dell'adolescenza (Sinpia).

La Sclerosi Multipla in numeri

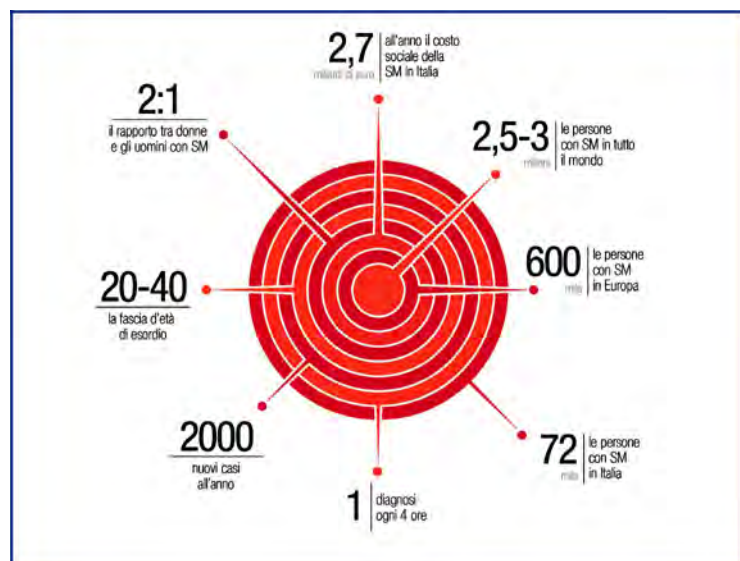
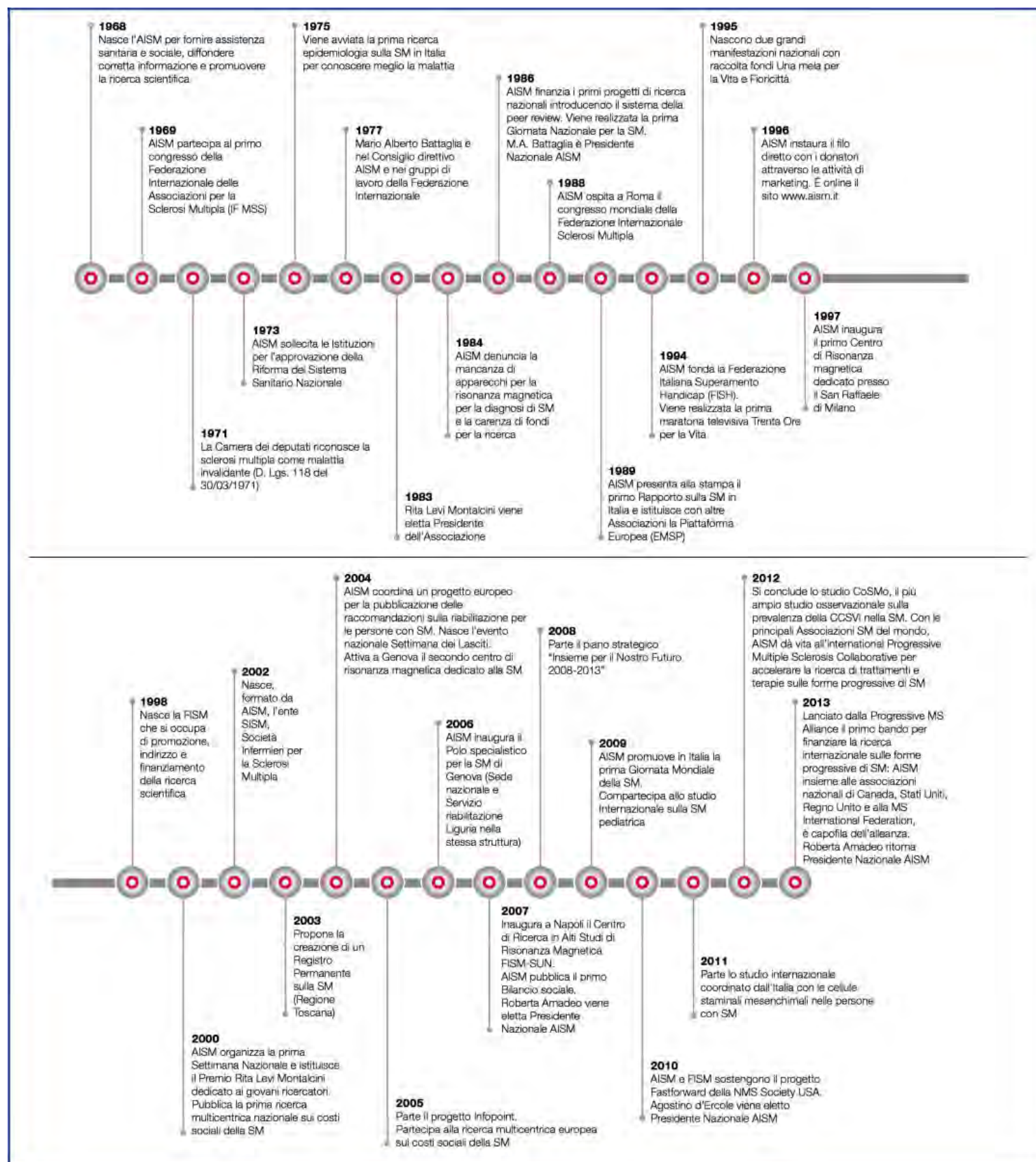
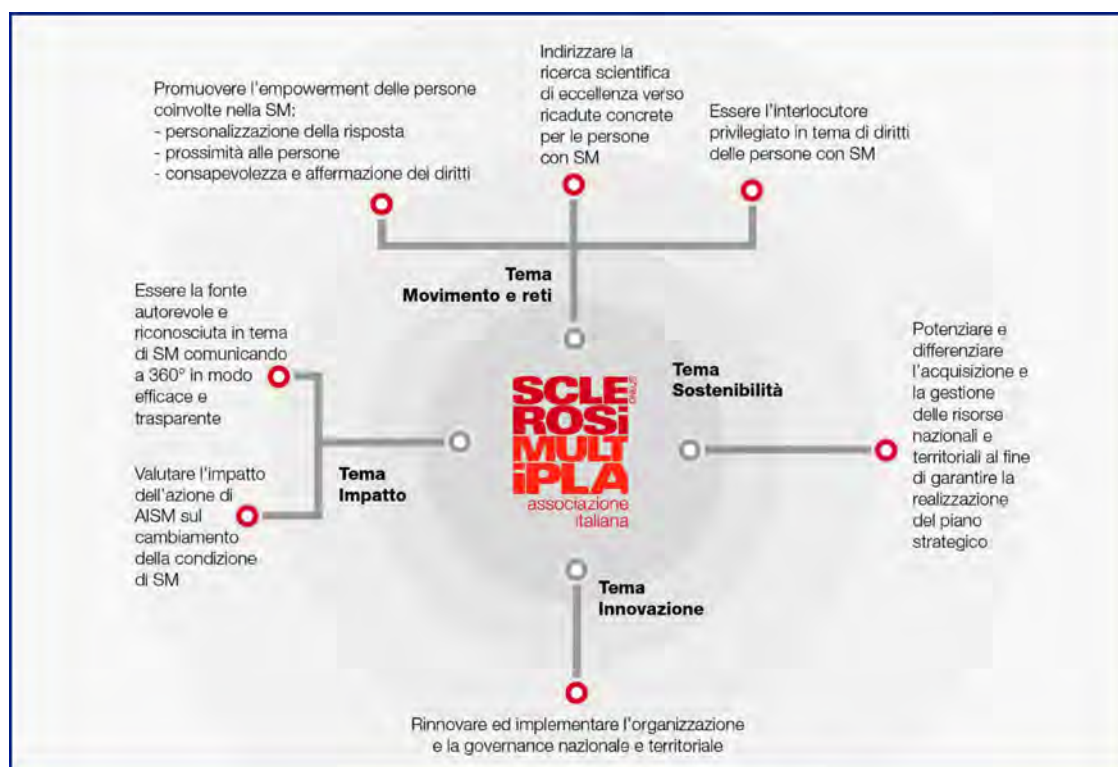


Figura 1

La storia di Aism



Aism: piano strategico 2014-2016



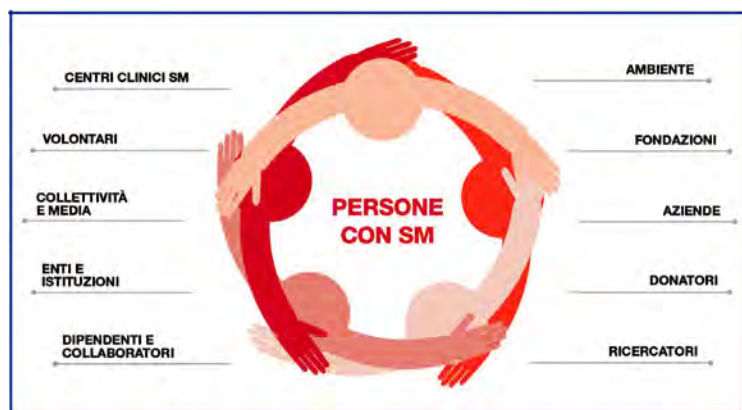
Mappa degli obiettivi che guideranno l'azione di Aism nei prossimi anni, in risposta alle esigenze espresse innanzitutto dalle persone con SM, dagli interlocutori dell'Aism e dall'Aism stessa

Box 2

GLI STAKEHOLDER: "AZIONISTI SOCIALI DI AISM"

L'obiettivo di Aism è di identificare i propri *stakeholder*, instaurare con loro un contatto diretto che si trasformi poi in dialogo e, infine, in collaborazione. I principali *stakeholder* dell'Associazione sono stati raggruppati in tre macro classi:

- **partecipanti:** ricoprono ruoli istituzionali, forniscono o usufruiscono dei servizi e delle iniziative di Aism;
- **sostenitori:** supportano Aism con attività, donazioni, risorse economiche e beni materiali;
- **influenzatori:** per il ruolo che rivestono nella società, possono sensibilizzare l'opinione pubblica su Aism e la SM, sulle persone con SM e sui volontari Aism.



CARTA DEI DIRITTI

Il 21 Maggio 2014 è stata presentata a Roma la Carta dei Diritti delle persone con SM, promossa da Aism e sottoscritta dal ministro della Salute Beatrice Lorenzin.

«La Carta dei Diritti è lo strumento attraverso cui chiunque, coinvolto dalla SM, può riconoscere i propri diritti e agirli al fine di mettere in atto tutte quelle strategie che servono a superare gli ostacoli quotidiani e per dare il meglio di sé» ha dichiarato Roberta Amadeo, presidente nazionale Aism.

Sono **sette i punti fondamentali** che dovrebbero permettere alle donne e agli uomini colpiti da questa malattia di vivere una vita piena. La campagna di sottoscrizione sarà diffusa su tutto il territorio nazionale anche attraverso il sito Internet www.aism.it.

Diritto alla salute - Tutte le persone con SM hanno diritto a cure adeguate in ogni fase della malattia e a essere sempre al centro delle scelte di salute che le riguardano: a una diagnosi tempestiva, alla terapia personalizzata con i farmaci innovativi specifici, al sostegno psicologico, alla riabilitazione, alle terapie sintomatiche, al supporto sociale, con un approccio interdisciplinare e risposte integrate socio-sanitarie.

Diritto alla ricerca - Tutte le persone con SM hanno diritto a una ricerca scientifica rigorosa, innovativa e di eccellenza, orientata a scoprire le cause, comprendere i meccanismi di progressione e le potenzialità di riparazione del danno, individuare e valutare i possibili trattamenti specifici, con ricadute concrete per una vita di qualità in ogni fase della malattia.

Diritto all'autodeterminazione - Tutte le persone con SM hanno diritto di scegliere liberamente e autonomamente per realizzare il proprio progetto di vita, con garanzia di pari opportunità e uguaglianza sostanziale, sostenute nel diritto alla vita indipendente anche in caso di più gravi limitazioni determinate dalla malattia.

Diritto all'inclusione - Tutte le persone con SM hanno diritto alla piena inclusione in ogni momento e luogo e in condizioni di effettiva equità, superando ogni forma di discriminazione e rimuovendo ogni ostacolo che sia di impedimento, con particolare attenzione alle condizioni di donna con SM, di gravità della malattia, di famiglia coinvolta nella SM.

Diritto al lavoro - Tutte le persone con SM hanno il diritto e il dovere di essere parte attiva della società, con pieno accesso al mondo del lavoro

sin da giovani e con il mantenimento dell'occupazione anche al variare delle condizioni determinate dall'evoluzione discontinua della malattia.

Diritto all'informazione - Tutte le persone coinvolte dalla SM hanno il diritto in ogni fase di vita e di malattia a una informazione corretta, chiara, completa e tempestiva sulla sclerosi multipla nel suo complesso, sulle scelte di cura, sulla qualità delle risposte, sui propri diritti e opportunità, per esercitare con consapevolezza il diritto all'autodeterminazione.

Diritto alla partecipazione attiva - Tutte le persone con SM hanno il diritto e il dovere di partecipare ai processi decisionali inerenti le politiche e i programmi che le riguardano, sia come singoli sia nelle formazioni sociali dove trovano voce ed espressione i bisogni individuali e le aspirazioni collettive.

TEST

QUANTI SONO I PAZIENTI CON SCLEROSI MULTIPLA

IN ITALIA? a) Tra 60.000 e 90.000

b) Meno di 30.000

Tra 30.000 e 60.000

Oltre 90.000

COSA SI PROPONE IL TRATTAMENTO

RIABILITATIVO? a) Limitare il progredire della disabilità

b) Ridurre la spasticità

Aumentare la forza muscolare

Potenziare la plasticità cerebrale

IN COSA CONSISTE LA CONDIZIONE DI

HANDICAP? a) Difficoltà d'inserimento sociale

b) Riduzione della capacità lavorativa

Impossibilità a deambulare in maniera autonoma

Inabilità lavorativa permanente e totale

COME VALUTANO LE COMMISSIONI SANITARIE L'INVALIDITÀ IN UN SOGGETTO CON SM?

Mediante tabelle del Ministero per la Salute che riconoscono un punteggio a ogni singolo deficit

La SM è inserita in apposite tabelle del Ministero per la Salute che prevedono un minimo e un massimo

Mediante la scala EDSS

(*Expanded Disability Status Scale*)

Solo se sia documentabile e necessario un intervento assistenziale permanente e continuativo

COSA È COMPRESO TRA I COSTI INDIRETTI DI UNA MALATTIA?

Perdita della produttività da parte del paziente

Eliminazione delle barriere architettoniche

Costo del trasporto del paziente

Spese per il follow-up della malattia

QUALI SONO LE PERCENTUALI ATTRIBUIBILI RISPETTIVAMENTE AI COSTI DIRETTI E AI COSTI INDIRETTI E INTANGIBILI PER LA SCLEROSI MULTIPLA?

35 e 65 %

45 e 55 %

60 e 40 %

80 e 20 %

Risposte corrette dei test

DIABETE MELLITO TIPO 2

MODULO 1 - Il diabete mellito:

classificazione, diagnosi e quadro clinico

1 d); 2 d); 3 a); 4 d); 5 d); 6 d); 7 d); 8 b)

MODULO 2 - Epidemiologia e fisiopatologia del

diabete 1 c); 2 d); 3 a); 4 a); 5 d); 6 a); 7 b); 8 b)

MODULO 3 - Diabete, prevenzione delle complicanze acute e croniche

1 d); 2 b); 3 c); 4 c); 5 b); 6 b); 7 c); 8 d)

MODULO 4 - Terapia non farmacologica del diabete

1 c); 2 c); 3 a); 4 a); 5 b); 6 d); 7 b); 8 a)

MODULO 5 - Terapia insulinica

1 c); 2 a); 3 c); 4 a); 5 c); 6 d)

MODULO 6 - Terapia farmacologica del diabete mellito

1 b); 2 b); 3 b); 4 a); 5 b); 6 a)

MALATTIA DI ALZHEIMER

MODULO 1 - Malattia di Alzheimer: il paziente, la famiglia, la società

1 a); 2 a); 3 a); 4 a); 5 a); 6 a); 7 a)

MODULO 2 - Etiopatogenesi della malattia di Alzheimer

1 a); 2 a); 3 a); 4 a); 5 a); 6 a)

MODULO 3 - Aspetti preclinici e clinici della malattia di Alzheimer

1 a); 2 a); 3 a); 4 a); 5 a); 6 a)

MODULO 4 - Diagnosi di malattia di

Alzheimer 1 a); 2 a); 3 a); 4 a); 5 a); 6 a)

MODULO 5 - Terapia non farmacologica

1 b); 2 b); 3 d); 4 a); 5 c); 6 a)

MODULO 6 - La terapia farmacologica della malattia di Alzheimer

1 b); 2 a); 3 a); 4 b); 5 a); 6 a)

MODULO 7 - Assistenza e tutele legali all'ammalato di Alzheimer

1 a); 2 a); 3 a); 4 a); 5 a); 6 a)

SCLEROSI MULTIPLA

MODULO 1 - Caratteristiche generali, epidemiologia e genetica della Sclerosi Multipla (SM)

1 c); 2 c); 3 b); 4 b); 5 a); 6 a)

MODULO 2 - Eziologia, patogenesi fattori di rischio e anatomia patologica della Sclerosi Multipla (SM)

1 a); 2 a); 3 a); 4 a); 5 d); 6 d)

MODULO 3 - Sclerosi Multipla: sintomatologia clinica e differenti decorsi della malattia

1 a); 2 a); 3 a); 4 a); 5 a); 6 a)

MODULO 4 - Sclerosi Multipla: criteri e tecniche diagnostiche, scale di valutazione di disabilità

1 a); 2 a); 3 a); 4 a); 5 a); 6 a)

MODULO 5 - La terapia farmacologica della Sclerosi Multipla (SM)

1 a); 2 a); 3 a); 4 a); 5 a); 6 a)

MODULO 6 - Terapia non farmacologica della Sclerosi Multipla

1 a); 2 a); 3 a); 4 a); 5 a); 6 a)

Indice degli autori

CAPALDO Brunella	8	MILAN Graziella	88, 96
CAROTENUTO Antonio	118	MONTELLA Silvana	118
CARRIERI Pietro Biagio	60, 70, 76, 82, 108, 132, 140, 148, 164	MUSELLA Caterina	88, 108
CERILLO Ilaria	60, 70, 76, 82	NOVELLINO Ettore	28, 36
CIARAVOLO Rosa	164	OREFICE Giuseppe	118, 132, 140, 148, 164
COCOZZA Sara	2	OREFICE Nicola Salvatore	148
DE FILIPPIS Anna	126	ORLANDO Valentina	48, 96, 108, 148
DELFINO Roberto	164	PATERNÒ Roberto	126
DELLA PEPA Giuseppe	8	PETRACCA Maria	140
FIORENTINO Denise	48	POSTIGLIONE Alfredo	88, 96, 108
GALLOTTA Giovanni	88	PUTIGNANO Daria	28, 36, 96, 148, 164
GUERRIERO Francesca	48	PUTIGNANO Salvatore	108
IADEVAIA Vincenzo	28, 36, 148	RICCARDI Gabriele	22, 48
IANNICELLI Anna Maria	164	RIVELLESE Angela A.	14, 48
INGLESE Matilde	140	SANTARPIA Concetta	126
MAZZARELLA Raffaella	14	SORRENTINO Paolo	88, 96
MENDITTO Enrica	28, 36, 48, 96, 148, 164	VACCARO Olga	2
		VETRANI Claudia	22

