

MEDIA

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

Direttori

G. Vespasiani, C. Cricelli

Comitato di Redazione

U. Alecci, V. Borzi, A. Cimino,
M. Comaschi, G. Medea, M. Passamonti

Direttore Responsabile

Patrizia Alma Pacini

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

Edizione

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

Staff Marketing Pacini Editore Medicina

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

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

Manuela Mori
Advertising Manager
Tel. 050 3130217
mmori@pacinieditore.it

Redazione

Lucia Castelli
Tel. 050 3130224
lcastelli@pacinieditore.it

Stampa

Industrie Grafiche Pacini • Ospedaletto (Pisa)

A.N.E.S.

ASSOCIAZIONE NAZIONALE
EDITORIA PERIODICA SPECIALIZZATA

PACINIeditore
M E D I C I N A

Editoriale

Diabete mellito: dati epidemiologici e gestionali in Medicina Generale in Italia
F. Samani, G. Medea, E. Sessa189

Articolo di commento

Notevoli vantaggi dalla terapia ipocolesterolemizzante nei soggetti diabetici:
un chiaro messaggio dall'Heart Protection Study
M.A. Comaschi197

Gestione integrata: l'esperienza nel comune di Cantello in provincia di Varese
P. Marnini, D. Sinapi, L. Zanzi, A. Baj200

Articolo originale

Compliance alle raccomandazioni del follow-up del diabetico tipo 2:
una esperienza in medicina di gruppo
M. Passamonti, M. Pigni, E. Testolin, D. Mauro, C. Torri203

Aggiornamenti

Il fallimento secondario agli ipoglicemizzanti orali
V. Borzi209

Trattamento dell'ipertensione arteriosa e prevenzione cardiovascolare
nel diabete mellito di tipo 2
D. Cucinotta220

Caso clinico

Uno strano dolce risveglio / Effetto SOMOGYI (iperglicemia mattutina)
I. Meloncelli225

Report Congressi e Convegni

18° Congresso IDF
I. Meloncelli229

Notizie dal WEB

Rene e diabete
a cura di L. Monge231

Una pagina per il paziente

Misurare il cibo con ... le mani. La dietetica per volumi
O. Sculati233

Sezione di autovalutazione

Cause di fallimento della terapia con OHA
V. Borzi238

Risposte al precedente questionario

Nefropatia diabetica
M. Salomone240

Notizie dal mondo del farmaco

La doppia inibizione: una nuova strategia terapeutica per il controllo
dell'ipercolesterolemia
A. Corsini242

LIFE & Diabete245

Indice per titoli, vol. 3, 2003247

Indice per autori, vol. 3, 2003250

NORME REDAZIONALI

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

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

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

Il Direttore del Giornale si riserva inoltre il diritto di richiedere agli Autori la documentazione dei casi e dei protocolli di ricerca, qualora lo ritenga opportuno. Nel caso di provenienza da un Dipartimento Universitario o da un Ospedale il testo dovrà essere controfirmato dal responsabile del Reparto (U.O.O., Clinica Universitaria ...).

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

Norme generali

Testo: in lingua italiana, dattiloscritto, su facciata unica, con ampio margine, massimo 25 righe per pagina, con numerazione delle pagine a partire dalla prima e corredato di: 1) titolo del lavoro; 2) parole chiave; 3) riassunto strutturato; 4) titolo e didascalie delle tabelle e delle figure.

Non si accettano articoli che non siano accompagnati dal relativo dischetto su cui è registrata l'ultima versione corretta del testo, corrispondente alla copia dattiloscritta. Il testo deve essere scritto con programmi Word per Dos o Macintosh versione 2.0 e successive.

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

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

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

Tabelle: devono essere contenute nel numero (evitando di presentare lo stesso dato in più forme), dattiloscritte una per pagina e numerate progressivamente.

Figure: vanno riprodotte in foto e numerate sul retro con indicazione dell'orientamento. I grafici ed i disegni possono essere in fotocopia, purché di buona qualità.

Bibliografia: va limitata alle voci essenziali identificate nel testo con numeri arabi ed elencate al termine del dattiloscritto nell'ordine in cui sono state citate, avvalendosi delle abbreviazioni internazionali.

Esempi di corretta citazione bibliografica per:

Articoli e riviste:

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

Libri:

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

Capitoli di libri o atti di Congressi:

Krmpotic-Nemanic J, Kostovis I, Rudan P. *Aging changes of the form and infrastructure of the external nose and its importance in rhinoplasty*. In: Conly J, Dickinson JT, eds. *Plastic and Reconstructive Surgery of the Face and Neck*. New York: Grune and Stratton 1972:84.

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

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

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

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

Norme specifiche per le singole rubriche

Editoriali: sono intesi come considerazioni generali e pratiche su temi d'attualità, in lingua italiana, sollecitati dal Direttore o dai componenti il Comitato di Redazione. È omissivo il riassunto.

Articoli d'aggiornamento: possono anche essere commissionati dal Direttore. Di regola non devono superare le 20 pagine dattiloscritte, comprese tabelle, figure e voci bibliografiche. Legenda di tabelle e figure sono a parte. È omissivo il riassunto.

Articoli originali: comprendono lavori che offrono un contributo nuovo o frutto di una consistente esperienza, anche se non del tutto originale, in un determinato settore. Devono essere suddivisi nelle seguenti parti: introduzione, materiale e metodo, risultati, discussione e conclusioni. Il testo non deve superare le 15 pagine dattiloscritte comprese iconografia, bibliografia e riassunto (max. 200 parole). Legenda di tabelle e figure a parte. Evidenziare gli obiettivi del lavoro.

Articoli originali brevi: comprendono brevi lavori (non più di 3 pagine di testo) con contenuto analogo a quello degli Articoli originali e come questi suddivisi. Sono ammesse 2 tabelle o figure e una decina di voci bibliografiche. Evidenziare gli obiettivi del lavoro.

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

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

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

Abbonamenti

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

I prezzi degli abbonamenti annuali per i NON Soci sono i seguenti: Italia e 52,00; estero e 67,00. Questo fascicolo e 18,00.

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

MeDia Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche Pacini Editore S.p.A., via Gherardesca 1, 56121 Ospedaletto (PI)
Tel. 050 313011 - Fax 050 3130300

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

Norme per l'invio del materiale in formato elettronico

Gli Autori sono invitati ad inviare le versioni definitive dei manoscritti su dischetto, secondo le seguenti norme:

Testo

- Dischetti: da 31/2" in formato MS-DOS, Windows o Macintosh.
- Software: preferibilmente Microsoft Word versione 6.0 o successive. Non utilizzare in nessun caso programmi di impaginazione grafica quali Publisher, Aldus Pagemaker o Quark X-press. Non formattare il testo in alcun modo (evitare stili, bordi, ombreggiature ...)
- Nome del/i file/s: il testo e le singole tabelle devono essere salvati in files separati.
- Etichette: i dischetti devono riportare sull'apposita etichetta il nome del primo Autore, il titolo abbreviato dell'articolo, il tipo di sistema operativo (Dos o Macintosh), il programma di scrittura e la versione, il nome del/i file/s del/i documento/i.
- Copia cartacea: ogni file deve obbligatoriamente essere accompagnato dalla relativa copia cartacea.

Illustrazioni

- Dischetti: inviare le immagini in files separati dal testo e dalle tabelle. È possibile utilizzare dischetti da 31/2", Iomega Zip o CD.
- Software e formato: inviare immagini esclusivamente in formato TIFF o EPS, con risoluzione minima di 300 ppi e formato di 100 x 150 mm.
- Nome del/i file/s: inserire un'estensione che identifichi il formato del file (esempio: .tif; .eps).
- Etichette: i dischetti devono riportare sull'apposita etichetta il nome dell'Autore, il nome del/i file/s, il formato, le dimensioni e l'eventuale programma di compressione utilizzato.

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

In copertina: Firenze, Ponte Vecchio, particolare

Finito di stampare presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A. - Pisa - Dicembre 2003

Editoriale

Diabete mellito: dati epidemiologici e gestionali in Medicina Generale in Italia

L'EMERGENZA DIABETE MELLITO TIPO 2 E LA NECESSITÀ DELLA PREVENZIONE SECONDARIA

I due principali documenti di pianificazione sanitaria nazionale, la Relazione sullo stato di salute del Paese ed il Piano Sanitario Nazionale, recentemente diffusi dal Ministero della Salute, affrontano tra gli altri il tema del diabete mellito, una delle principali patologie cronico degenerative e ad alto impatto sociale.

"Nel nostro Paese – afferma la Relazione sullo stato di salute del Paese 2001-2002, basandosi su dati tratti dall'indagine multiscopo ISTAT – il diabete rappresenta uno dei maggiori problemi sanitari poiché colpisce circa 2.000.000 di soggetti". Tre le varie forme cliniche, quella che ha una maggiore rilevanza è il diabete di tipo 2, in genere all'esordio non-insulino-dipendente, frequentemente associato a sovrappeso-obesità, ad ampia diffusione nella popolazione e che rappresenta esso solo il 95% dei casi complessivi di diabete.

La patologia diabetica è generalmente inaggravante e, se non ben controllata, causa frequentemente gravi complicanze che necessitano spesso di ricovero ospedaliero. Tali complicanze incidono, perciò, pesantemente sulla spesa sanitaria: il diabete mellito, infatti, assorbe da solo il 6,65% della spesa sanitaria complessiva del nostro Paese. La diagnosi precoce del diabete mellito tipo 2 è un obiettivo sanitario prioritario (peraltro specifico della medicina generale). Infatti, ancora in molti pazienti diabetici la patologia è diagnostica al momento della comparsa di una complicanza acuta (soprattutto cardiovascolare) e nel 10-12% di loro sono presenti complicanze microvascolari già al momento della diagnosi. È molto probabile, invece, che un trattamento il più precoce possibile dell'iperglicemia (che molto spesso è asintomatica) possa ridurre l'incidenza e la gravità di alcune complicanze diabetiche.

Quest'ultime possono essere prevenute dalla diagnosi precoce, dal trattamento ottimale dell'iperglicemia e dell'ipertensione arteriosa e da programmi di educazione sanitaria orientati all'auto-gestione della malattia.

A tal proposito, il PSN ricorda come l'Organizzazione Mondiale della Sanità abbia posto come obiettivo per l'anno 2020 la riduzione di almeno un terzo dell'incidenza delle complicanze legate al diabete. L'incidenza del *diabete di tipo 2* è in aumento in tutto il mondo, sia in quello occidentale che nei Paesi in via di sviluppo. L'incremento

**Fabio Samani,
Gerardo Medea*,
Emiliano Sessa****

Medico di Medicina Generale,
Responsabile Nazionale Area Ricerca, SIMG, Trieste;
* Medico di Medicina Generale,
Responsabile Nazionale Area Malattie Metaboliche, SIMG, Brescia;
** Statistico, Istituto Health Search, Firenze

Corrispondenza

F. Samani
fasamani@tin.it

epidemico dei casi di obesità, d'altra parte, rappresenta di per sé un importante fattore di rischio per la comparsa della malattia diabetica tipo 2. Vi è oggi convincente evidenza che il counselling individuale finalizzato a ridurre il peso corporeo, a migliorare le scelte alimentari (riducendo il contenuto di grassi totali e di grassi saturi e aumentando il contenuto in fibre della dieta) e ad aumentare l'attività fisica, riduca il rischio di progressione verso il diabete tipo 2 del 58% in 4 anni nei soggetti con intolleranza glucidica.

LA PREVALENZA DEL DIABETE MELLITO IN ITALIA SECONDO L'ISTAT E L'OEC

I dati dell'indagine multiscopo ISTAT, fonte primaria per i citati documenti di pianificazione sanitaria, presentano notevoli differenze geografiche e si riferiscono a una prevalenza autopercepita; peraltro, la prevalenza del diabete mellito in Italia riportata dall'ISTAT è coerente con le più recenti rilevazioni effettuate della rete dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare Italiano ANMCO-ISS.

La prevalenza del diabete mellito rilevata in Italia e pubblicata sull'Atlante Italiano delle Malattie Cardiovascolari, edizione 2003, è pari al 9% negli uomini e al 6% nelle donne. Considerando le diverse macroaree, negli uomini la prevalenza è del 7% al Nordovest, dell'8% al Nordest e del 10% al Centro e al Sud e Isole; nelle donne la prevalenza è del 4% al Nordovest, del 6% al Nordest, del 7% al Centro e dell'8% al Sud e Isole. Peraltro, gli stessi autori dell'atlante affermano che *"sono stati arbitrariamente considerati diabetici tutti i soggetti che al prelievo capillare presentavano una glicemia ≥ 126 mg/dl e quelli che al momento dell'esame erano in trattamento farmacologico per il diabete"*.

IL DATA BASE DELL'ISTITUTO DI RICERCA HEALTH SEARCH

La prevalenza del diabete mellito in Italia è stata recentemente indagata anche da Health Search (HS), Istituto di ricerca della Società Italiana di Medicina Generale (SIMG). HS, che ha per oggetto di studio la pratica professionale dei Medici di Medicina Generale (MMG) e lo stato di salute della

popolazione, raccoglie in un database dati generati dall'attività routinaria dei MMG appositamente formati e che utilizzano per la registrazione e la gestione dei dati clinici un personal computer con un software dedicato (Millennium®).

Sulla base di una serie di indicatori di completezza, attendibilità e affidabilità, si è inoltre proceduto alla validazione di un primo set di 320 medici ricercatori, distribuiti nelle 5 macroaree territoriali (Nordovest, Nordest, Centro, Sud, Isole) in ragione proporzionale alla popolazione adulta residente [la distribuzione dei MMG è una proxy della distribuzione della popolazione generale sopra i 14 anni, atteso che al compimento del 14° anno di età l'iscrizione di ogni cittadino con un MMG è obbligatoria ed atteso che il rapporto MMG/popolazione residente è stabilito da norme di legge regionali (ma in media di un MMG ogni 1.000 residenti ultraquattordicenni)].

Health Search

Le attività di HS sono basate su una *scuola* (in cui vengono formati gli aspiranti ricercatori che intendono aderire, su base volontaria, alle attività dell'Istituto), una *rete* di MMG formati (diffusa su tutto il territorio nazionale, distribuita in rapporto proporzionale alla popolazione residente per ogni regione italiana in modo da consentire l'osservazione di un campione di popolazione il più rappresentativo possibile della realtà nazionale) e un *database* in cui si raccolgono i dati, rigorosamente anonimizzati e criptati alla fonte, che i medici della rete nazionale trasmettono periodicamente.

A tutt'oggi HS ha formato 772 ricercatori, di cui 667 sono già attivi nel network. Il database contiene i dati anonimi di oltre un milione di cittadini italiani e dei relativi processi di cura: più di 7 milioni di diagnosi/problemi, quasi 44 milioni di accertamenti diagnostici, quasi 3 milioni di registrazioni di pressione arteriosa, 32 milioni e mezzo di prescrizioni farmaceutiche ...

In virtù dei criteri di distribuzione e di validazione dei medici ricercatori di HS, la popolazione rappresentata nel database e utilizzata per gli studi di prevalenza presenta una distribuzione per sesso e fasce di età sostanzialmente sovrapponibile a quella della popolazione generale italiana in età adulta (Fig. 1).

I primi studi di validazione, condotti per valutare completezza e validità delle informazioni, hanno messo a confronto i dati di HS con quelli derivanti da altre fonti ufficiali, quali i dati demografici prodotti annualmente dall'ISTAT

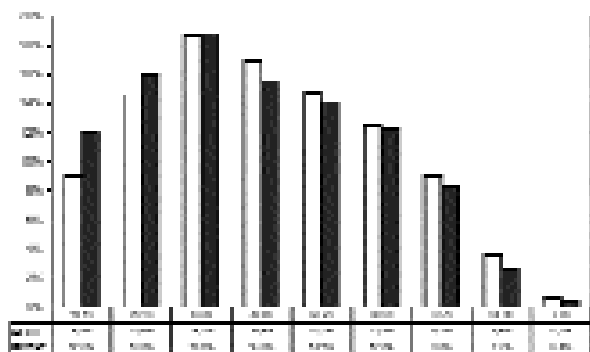
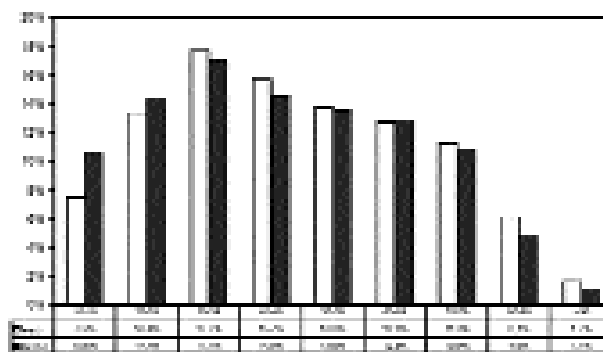


Figura 1. Confronto Health Search vs. ISTAT sulla popolazione maschile (a sn) e femminile (a dx) stratificata per fasce d'età nei soggetti di età superiore ai 10 anni.



per il confronto sulle caratteristiche demografiche, i dati della 6^a indagine multiscopo dell'ISTAT per il confronto delle prevalenze, i dati 2001 del rapporto nazionale sul consumo dei farmaci prodotti dall'OsMed per il confronto delle prescrizioni.

Nel valutare i risultati che emergono da questi studi di affidabilità bisogna tenere presente, per quanto riguarda la prevalenza, i differenti criteri utilizzati per identificare i soggetti malati, che in HS sono stati selezionati attraverso una diagnosi clinica del MMG codificata attraverso l'ICD-9, mentre nell'Indagine Multiscopo ci si è basati su quanto riferito attraverso un'intervista telefonica effettuata direttamente al paziente (derivandone appunto una prevalenza "autopercepita", non sempre riconducibile a un'oggettività clinica).

LA PREVALENZA DEL DIABETE MELLITO IN ITALIA: I DATI DELLA MEDICINA GENERALE

Un primo studio di validazione di HS, condotto nel 2002, ha riguardato, tra l'altro, i dati di prevalenza del diabete mellito, che sono risultati sostanzialmente sovrapponibili a quelli prodotti dall'ISTAT. In tale studio, la diagnosi di diabete mellito è stata definita in base alla presenza di un codice ICD9 (250.x) nella lista problemi delle cartelle cliniche dei pazienti rappresentate nel database di HS.

Un'ulteriore analisi del database di HS è stata con-

dotta recentemente al fine di valutare i dati di prevalenza del diabete mellito utilizzando, oltre alla codifica ICD9, anche altri parametri. Si è voluto verificare, in sostanza, in che misura l'attribuzione di una codifica ICD9 a una diagnosi fosse un criterio preciso e affidabile per definire una prevalenza.

L'analisi è stata condotta sul campione di popolazione attiva (assistiti in carico ai ricercatori validati) alla data del 31 gennaio 2003, pari a 461.523 soggetti (219.969 maschi e 241.554 femmine). La prevalenza è derivata da una serie di livelli di probabilità diagnostica in base ai quali abbiamo definito tre categorie diagnostiche: diabete "certo", "molto probabile", "abbastanza probabile". I dati

Criteria di probabilità diagnostica del diabete mellito nel data base HS

- Si è definito "diabete certo" la presenza di una diagnosi di diabete mellito codificata ICD9 oppure la presenza di un'esenzione ticket per diabete mellito oppure la presenza nel database di almeno due prescrizioni di farmaci antidiabetici (ATC A10) oppure la presenza di prescrizioni di presidi per diabetici.
- Il "diabete molto probabile" è stato definito dalla presenza di almeno due valori di glicemia a digiuno superiori a 125, in assenza degli indicatori considerati per il "diabete certo".
- Il "diabete abbastanza probabile", infine, è stato definito dalla presenza di almeno due emoglobine glicosilate nella cartella degli accertamenti oppure dalla presenza del termine "diabet" in campo libero nella lista problemi, in assenza di criteri che definissero un diabete "certo" o "molto probabile".

di prevalenza così considerati sono illustrati nelle Figure 2 e 3.

Le prevalenze complessive, in Italia, sono risultate pari al 5,72% nei maschi e al 5,14% nelle femmine per il “diabete certo”, allo 0,56% nei maschi e allo 0,41% nelle femmine per il “diabete molto probabile”, allo 0,65% nei maschi ed allo 0,81% nelle femmine per il “diabete abbastanza probabile”, con una prevalenza cumulativa (“certo + molto probabile + abbastanza probabile”) pari al 6,93% nei maschi e al 6,36% nelle femmine, in linea quindi con le altre fonti epidemiologiche.

Analizzando la percentuale di soggetti, tra quelli definiti diabetici “certi”, per cui fosse presente una diagnosi codificata ICD9 nella lista problemi, è risultata una quasi totale sovrapposizione: il 97% dei soggetti definiti diabetici “certi” presenta, infatti, una diagnosi codificata ICD9 (Tab. 1). Questo dimostra come i medici ricercatori siano molto attenti a riportare – nelle proprie cartelle cliniche – una diagnosi codificata di diabete mellito, poiché solo una minima quota di persone verosimilmente diabetiche (come desumibile dal percentuale di quanti abbiano ricevuto almeno due prescrizioni di farmaci antidiabetici o di quanti abbiano un’esenzione ticket per diabete in assenza di una diagnosi codificata) non sarebbe riconoscibile con il solo criterio dell’ICD9.

Una recente indagine, condotta in Friuli Venezia Giulia su un

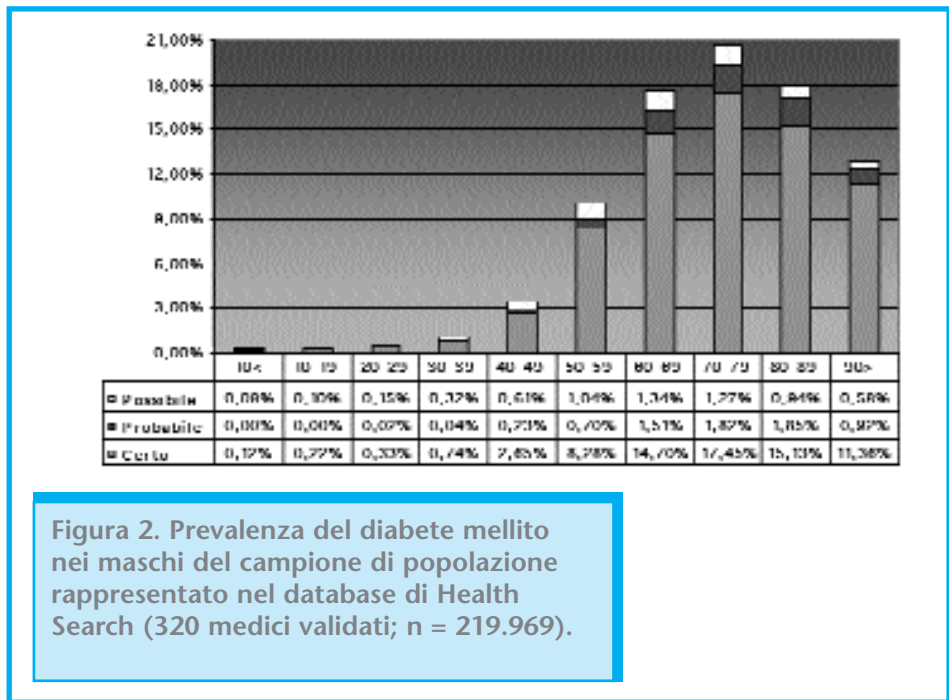


Figura 2. Prevalenza del diabete mellito nei maschi del campione di popolazione rappresentato nel database di Health Search (320 medici validati; n = 219.969).

campione, limitato quanto affidabile, di medici ricercatori, ha inoltre evidenziato come soltanto il 50,22% dei diabetici “certi” sarebbe riconoscibile se si utilizzasse come solo criterio di identificazione dei soggetti diabetici il dato amministrativo della presenza di un’esenzione ticket per tale patologia (quanto spesso, in passato, le amministrazioni sanitarie si sono basate esclusivamente su dati di tale natura per scopi programmatori?). Ancora, se

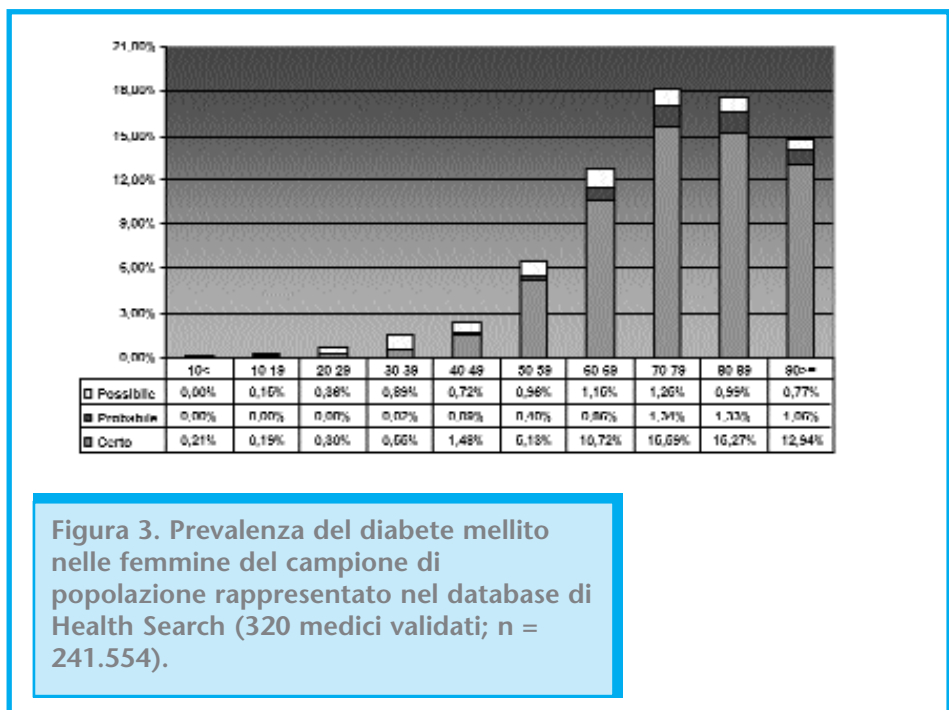


Figura 3. Prevalenza del diabete mellito nelle femmine del campione di popolazione rappresentato nel database di Health Search (320 medici validati; n = 241.554).

ci si basasse solo sul criterio della presenza di terapie con farmaci antidiabetici (ATC A10), sfuggirebbe alla valutazione più di un terzo di popolazione diabetica e non (o non ancora) in terapia farmacologica (Tab. II).

In un'indagine simile effettuata in provincia di Brescia, l'ASL ha rilevato con criteri analoghi a quelli della Regione Friuli Venezia Giulia (terapia con ATC A10, esenzioni ticket, presidi per diabetici, ricoveri ospedalieri) una prevalenza della malattia diabetica pari al 3,16%, contro una prevalenza rilevata invece da un piccolo campione di MMG (per un totale di 14.266 assistiti) pari al 4,18%.

La modesta percentuale di soggetti in cui un diabete potrebbe definirsi "molto probabile" o "abbastanza probabile", tale da portare il dato di prevalenza cumulativa al 6,7% in Italia (5,4% da sole codifiche ICD9), dimostrerebbe come una maggiore attenzione da parte dei medici in fase diagnostica andrebbe dedicata non tanto e non solo a questi casi in cui il sospetto clinico potrebbe essere già posto, ma in maniera più estesa ad una maggior coorte di popolazione a rischio (familiarità di 1° grado, obesità, intolleranza glucidica), se è vero che per ogni diabetico diagnosticato ce n'è almeno un altro non ancora diagnosticato.

LA GESTIONE DEI PAZIENTI DIABETICI IN MEDICINA GENERALE

Questa nostra analisi conferma ulteriormente la validità delle precedenti indagini condotte da HS, che già riportavano, secondo il criterio della sola codifica ICD9, dati di prevalenza coerenti con quelli di altre fonti epidemiologiche. Per le successive analisi qui presentate ci si è pertanto basati sul solo dato derivante dalle diagnosi codificate ICD9.

La distribuzione della patologia diabetica per macroaree geografiche (Figg. 4, 5) è analoga a quella riportata dal già citato Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare, con un gradiente di prevalenza Nord-Sud più evidente nelle femmine e nelle età avanzate.

Oltre ad effettuare una valutazione della distribuzione epidemiologica della patologia diabetica, abbiamo colto l'opportunità per approfondire l'analisi su alcuni particolari aspetti clinici e gestionali in tale patologia, utilizzando sempre, come popolazione di riferimento, quella relativa ai 320 medici ricercatori validati stratificata, per comodità interpretativa, nelle sole tre macroaree del Nord, del Centro e del Sud.

La comorbidità di malattie cardiovascolari nella popolazione diabetica è un dato estremamente evi-

Tabella I

Diabete mellito – dati epidemiologici complessivi.

	Nord	Centro	Sud	Italia
Prevalenza diabete codificato ICD9 (250.X)	4,9%	5,2%	6,0%	5,4%
Prevalenza certa*	5,1%	5,5%	6,1%	5,5%
Prevalenza probabile*	0,5%	0,6%	0,4%	0,5
Prevalenza possibile*	0,9%	0,8%	0,5%	0,7%
Prevalenza cumulativa (certo + probabile + possibile)	6,4%	6,9%	7,1%	6,7%
% diagnosi ICD9 sul totale di diabete certo	97,4%	95,6%	97,2%	97,0%

* = I criteri di probabilità diagnostica del diabete mellito nel data base di Health Search sono illustrati nel box a pag. 191.

Tabella II

Percentuali di pazienti diabetici in terapia con farmaci antidiabetici e senza terapie farmacologiche.

	Nord	Centro	Sud	Italia
Insulina senza antidiabetici orali	6,6%	6,8%	8,7%	7,4%
Antidiabetici orali senza insulina	48,7%	49,5%	53,5%	50,7%
Insulina + antidiabetici orali	4,7%	5,1%	5,8%	5,2%
Nessuna terapia farmacologica antidiabetica	40,0%	38,7%	32,1%	36,6%

dente: quasi due terzi dei diabetici sono anche ipertesi, una parte considerevole di essi ha inoltre già presentato un evento cardiovascolare (Tab. III). Anche la prevalenza di persone in sovrappeso o francamente obese nella popolazione diabetica è un dato evidente quanto scontato, con modeste differenze per area geografica (Tab. IV).

L'abitudine al fumo dimostra una proporzione di fumatori nella popolazione diabetica inferiore a quella della popolazione generale, ma ancora troppo elevata se consideriamo l'importanza di tale fattore di rischio nella genesi delle patologie cardiovascolari: più di un sesto della popolazione diabetica risulta infatti essere fumatrice (Tab. V).

Abbiamo voluto infine considerare alcuni indicatori di controllo clinico nella popolazione diabetica, quali il numero ed il valore medio delle glicemie e delle emoglobine glicate nel corso di un anno (Tab. VI). La percentuale di popolazione diabetica cui

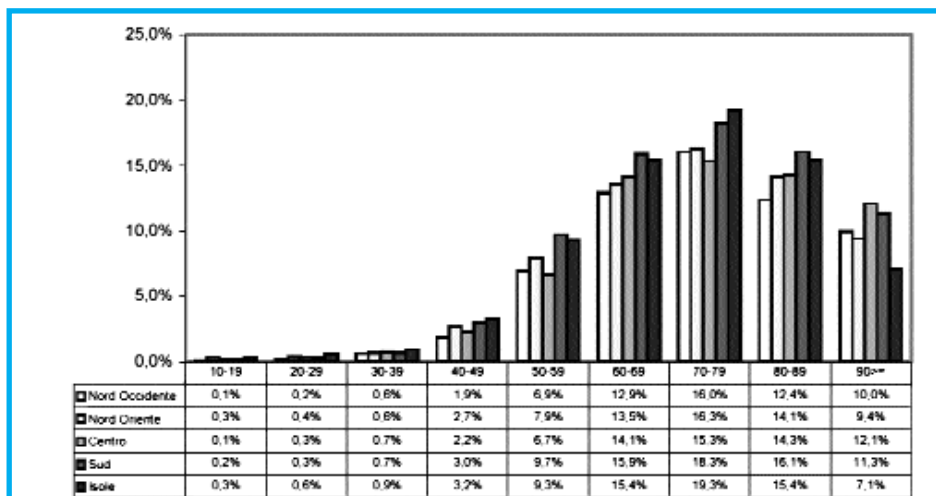


Figura 4. Prevalenza del diabete mellito (ICD9 = 250.x) per fasce d'età e macroaree geografiche nei maschi (campione: 320 medici validati; n = 219.969).

risulta essere stata richiesta almeno un'emoglobina glicata nel corso del 2002, la percentuale di emoglobine glicate che riportano anche il valore di tale accertamento e il numero medio per anno di emoglobine glicate per paziente diabetico, fanno presupporre un uso piuttosto diffuso e adeguato – pur con evidenti differenze territoriali – di tale indicatore di compenso metabolico in Medicina Generale. Non si può dire altrettanto per l'uso della glicemia,

Tabella III

Diabete mellito e comorbidità - prevalenza di patologie cardiovascolari nella popolazione diabetica.

	Nord	Centro	Sud	Italia
Ipertensione arteriosa	63,3%	55,8%	62,0%	61,4%
Infarto miocardico acuto	5,0%	4,3%	3,8%	4,4%
Ischemia cardiaca non infartuale	12,9%	12,6%	15,1%	13,7%
Ictus	2,8%	2,6%	2,7%	2,7%

Tabella IV

Distribuzione della popolazione diabetica per classi di BMI.

	Nord	Centro	Sud	Italia
% di diabetici con almeno un dato BMI registrato	72,5%	48,6%	72,8%	68,0%
BMI < 25	21,4%	21,0%	18,7%	20,2%
BMI 25-29,9	41,4%	40,1%	40,5%	40,8%
BMI 30-34,5	9,3%	8,9%	10,8%	9,9%
BMI 35-39,9	24,7%	26,7%	25,7%	25,4%
BMI > 39,9	3,3%	3,4%	4,3%	3,7%

Tabella V

Distribuzione della popolazione diabetica per classi di abitudine al fumo.

	Nord	Centro	Sud	Italia
% di diabetici con almeno un dato	72,9%	54,1%	74,3%	69,8%
Abitudine al fumo registrato				
Ex fumatori	31,3%	28,5%	24,1%	27,9%
Fumatori	17,2%	16,1%	18,8%	17,7%
Non fumatori	51,5%	55,5%	57,1%	54,4%

Tabella VI

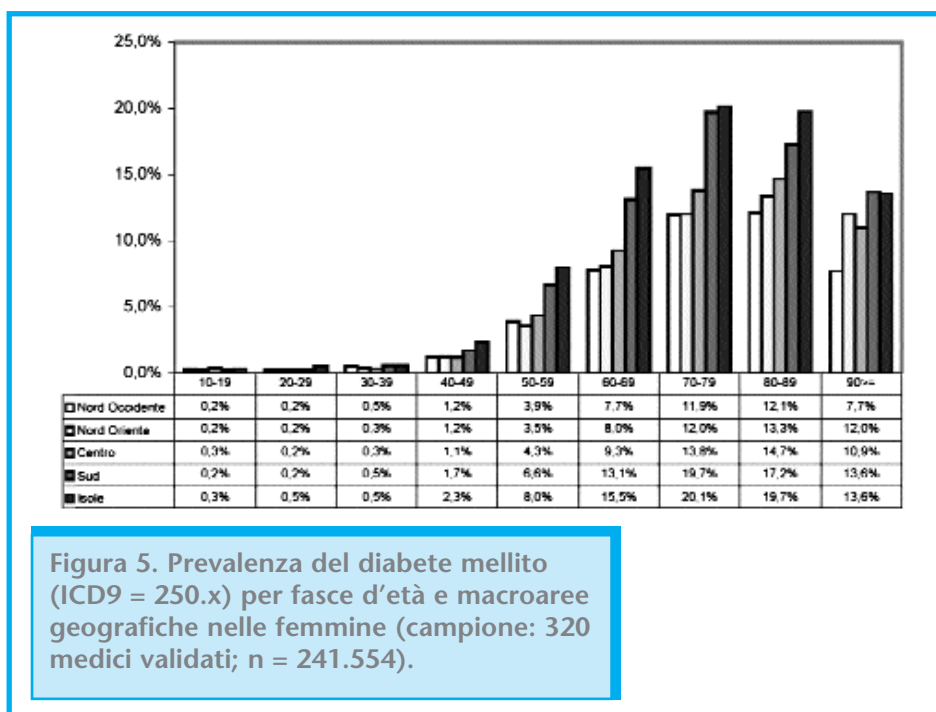
Indicatori di controllo clinico e di carico di lavoro in Medicina Generale nella popolazione diabetica.

	Nord	Centro	Sud	Italia
% diabetici con almeno una glicemia richiesta nel 2002	67,5%	65,4%	68,2%	67,4%
% glicemie richieste a diabetici con valore registrato	73,8%	66,6%	73,4%	72,4%
Valore medio e SD glicemie registrate	153,82 ± 54,76	152,91 ± 55,07	157,74 ± 93,49	154,82 ± 67,77
% diabetici con almeno una emoglobina glic. richiesta nel 2002	89,8%	81,9%	74,0%	82,0%
Media emoglobine glicate richieste per ogni diabetico nel 2002	4,18	3,78	2,80	3,56
% emoglobine glicate richieste a diabetici con valore registrato	76,9%	72,4%	67,2%	73,0%
Valore medio e SD emoglobine glicate registrate	7,39 ± 1,75	7,66 ± 1,72	7,81 ± 1,78	7,571 ± 1,77
Accessi/anno per pz diabetico certo	12,7	11,4	16,1	13,4

accertamento che viene però riservato molto spesso a pratiche di autocontrollo o a misurazioni estemporanee in ambulatorio, non abitualmente riportate nella cartella degli accertamenti e quindi nel database (in tale cartella infatti vengono prevalentemente registrati gli accertamenti – come l'emoglobina glicata – la cui esecuzione avviene presso laboratori accreditati del SSN).

Infine, il valore medio e le deviazioni standard delle glicemie e delle emoglobine glicate dimostrerebbero una variabilità prevedibilmente elevata e un compenso metabolico medio ($HbA_{1c} = 7,57\%$) di poco al di sopra del valore ritenuto ottimale e protettivo (7%); va peraltro considerata, in una valutazione complessiva, la tendenza dei medici a riportare nelle cartelle cliniche con maggiore attenzione e frequenza i valori patologici degli esami piuttosto che quelli normali.

Infine, il dato relativo al numero di contatti che ogni paziente diabetico ha in media, in un anno, con il proprio medico generale, ci dimostra come tale patologia sia seguita costantemente, con una media di visite di più di una volta al mese per paziente diabetico sul territorio nazionale (media ancor più alta al sud), con una frequenza quasi doppia di quella



recentemente stimata sulla popolazione generale (7,4 contatti/anno).

ALCUNE RIFLESSIONI CONCLUSIVE PER I MEDICI DI FAMIGLIA

Il complesso di dati che abbiamo qui presentato ci offrono l'opportunità per un paio di considerazioni conclusive.

La prima considerazione va fatta a riguardo di quanto dovrebbe esser fatto – e ancora non si fa abbastanza – in tema di diagnosi della patologia diabetica nella popolazione a rischio e di controllo e gestione clinica della patologia conclamata, al fine di prevenirla per quanto possibile le temibili complicanze.

La seconda considerazione ci conferma quanto un database della Medicina Generale, basato su dati clinici reali e non su impressioni riferite dai cittadini (come nel caso delle indagini ISTAT) o su oggettività estemporanee, ancorché suffragate dal rigore metodologico della randomizzazione dei soggetti studiati e della standardizzazione di metodi e strumenti (come nel caso dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare), possa esser utile a fornire conoscenze complesse su una patologia così importante. Tali conoscenze dovrebbero avere perlomeno pari dignità con le altre fonti nei massimi momenti di pianificazione sanitaria, integrandosi ad esse e fornendo il valore aggiunto che deriva proprio dalla tempestività e dall'oggettività della realtà che esse fotografano.

Questi dati vogliono infatti dimostrare la fattibilità di un'analisi dei processi di cura, in Medicina Generale, che non si fermi alla sola evidenza numerica o epidemiologica. I colleghi *General Practitioners* britannici hanno aperto una strada nuova anche da un punto di vista normativo e contrattuale: una strada che tiene conto della qualità desiderata, oggettiva, dimostrabile, basata su una serie di parametri clinici e di obiettivi realistici da raggiungere sul più ampio numero di pazienti. Una qualità che gioverebbe in primo luogo alla salute dei cittadini e che gratificherebbe i medici, dal punto di vista professionale ed anche da quello economico, se solo anche in Italia si potessero applicare le stesse logiche premianti la qualità adottate nel Regno Unito. Le analisi sul database di HS dei parametri considerati dal contratto UK sono già in corso e, siamo certi, dimostreranno la fattibilità anche in Italia di un approccio clinico complessivo a questa importante patologia.

BIBLIOGRAFIA

Il Disease Management del diabete mellito. L'esperienza nel territorio bresciano. Brescia 2002 (materiale disponibile a richiesta presso gli Autori dell'articolo).

Supplement 1. American Diabetes Association: clinical practice recommendations 2000. Diabetes Care 2000;23(Suppl 1):S1-116.

Cricelli C, Mazzaglia G, Samani F, Marchi M, Sabatini A, Nardi R, et al. *Prevalence estimates for chronic diseases in Italy: exploring the differences between self-report and primary care databases.* J Public Health Med 2002;25:254-7.

Gallus G, Garancini P. *Dati epidemiologici sul diabete mellito in Italia.* Epidemiologia e Prevenzione 1991;48-49:55-8.

Giampaoli S, Vanuzzo D, e il Gruppo di Ricerca dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare. *I fattori di rischio cardiovascolare in Italia: una lettura in riferimento al Piano Sanitario Nazionale 1998-2000.* G It Cardiol 1999;12:1463-71.

Giampaoli S, Vanuzzo D, on behalf of the Gruppo di Ricerca dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare Italiano. *Atlante Italiano delle Malattie Cardiovascolari, 1 edizione 2003.* It Heart J 2003;4(Suppl 4):9S-121S.

Health Search, Istituto di ricerca della Società Italiana di Medicina Generale. *Report 2002.* Firenze 2003.

Le condizioni di salute della popolazione. Indagine multiscopo sulle famiglie "Condizioni di salute e ricorso ai servizi sanitari" anni 1999-2000. Roma: ISTAT 2001.

Lonati F, Medea G. *Disease Management del diabete mellito tipo 2. Il progetto Brescia.* Rivista SIMG 2002;8-10:24-8.

Ministero della Salute. *Piano sanitario nazionale 2003-2005.*

http://www.ministerosalute.it/resources/static/psn/documenti/psn_2003-2005.PDF (accesso dell'11/9/2003).

Ministero della Salute. *Relazione stato sanitario del Paese 2001-2002.*

<http://www.ministerosalute.it/normativa/sezNormativa.jsp?label=relssp> (accesso dell'11/9/2003).

Paduano R, Samani F. *Diabete mellito: i dati dei processi di cura della medicina generale in Friuli-Venezia Giulia.* Medicina & Sanità 2003;2.

Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.* Diabetes Care 2000;23(Suppl 1):S4-19.

Samani F, Canciani L. *Il carico del lavoro in Medicina Generale.* SIMG 2003;2:10-12.

Sessa A, Samani F, Nardi R. *E ... e i nostri colleghi inglesi hanno una nuova convenzione.* SIMG 2003;2:7-9.

Vaccaro O, Imperatore G, Ferrara A, Palombino R, Riccardi G. *Epidemiology of diabetes mellitus in southern Italy: a case-finding method based on drug prescriptions.* J Clin Epidemiol 1992;45:835-9.

Articolo di commento

Notevoli vantaggi dalla terapia ipocolesterolemizzante nei soggetti diabetici: un chiaro messaggio dall'*Heart Protection Study*

Parole chiave: LDL • Statina • Diabete

Key words: LDL • Statine • Diabetes

Riassunto: la pubblicazione su *Lancet* dei risultati dell'*Heart Protection Study* su più di 6.000 soggetti affetti da diabete mellito, sia di tipo 1 che di tipo 2, ha dimostrato chiaramente una riduzione statisticamente significativa del RR di eventi cardiovascolari maggiori nei soggetti trattati con 40 mg/die di simvastatina, vs. il gruppo di controllo con placebo, in maniera indipendente dai valori iniziali di colesterolemia totale e LDL. Vengono qui presi in esame anche altri grandi trial eseguiti su popolazioni di diabetici, che in buona misura confermano la necessità di una rivalutazione delle linee guida di terapia in questo tipo di pazienti ad alto rischio di CVD.

Summary: *Heart Protection Study* results on a diabetic population greater than 6,000 patients treated by simvastatin 40 mg per day vs. placebo, recently published by *Lancet*, show clearly that this kind of treatment has been able to reduce in a highly significant statistical way the relative risk of major vascular events in this population, regardless baseline total and LDL cholesterol values. Moreover, many other trials have shown similar outcomes. It's mandatory to re-evaluate international guidelines for drug therapy in diabetic patients.

I pazienti con diabete di tipo 2 sono ad alto rischio di morbilità e mortalità cardiovascolare, sebbene abbiano concentrazioni plasmatiche del colesterolo totale e delle LDL sovrapponibili a quelle della popolazione generale.

Malgrado questa condizione, i ricercatori del gruppo dell'*Heart Protection Study* hanno pubblicato sul *Lancet* (*Lancet* 2003;361:2005-16) il secondo set di dati del loro lavoro sulla terapia ipocolesterolemizzante nel Regno Unito.

Questa volta il lavoro riguarda circa 6.000 pazienti, di età media 62 anni, con diabete mellito all'inizio dello studio (nel 90% di tipo 2). I soggetti diabetici sono stati comparati con circa 14.500 coronaropatici non diabetici. I pazienti sono stati randomizzati in due gruppi, uno trattato con 40 mg di simvastatina al dì, il secondo di confronto con placebo. Nei due gruppi sono stati valutati e messi a confronto il primo evento coronarico maggiore (infarto miocardico non fatale e morte improvvisa coronarica) ed il primo evento vascolare maggiore (evento coronarico maggiore, stroke o rivascolarizzazio-

Marco A. Comaschi
Dipartimento di
Medicina Interna,
P.O. Genova Ponente,
ASL 3, Genova

Corrispondenza

m.comaschi.usl3@libero.it

ne), oltre ad un'analisi su tutti gli eventi vascolari verificatisi nel follow-up. Nell'intera popolazione in studio, ben l'85% di quelli randomizzati al trattamento era già in terapia con statine, mentre il 17% di quelli posti in placebo assumeva una statina diversa da quella testata.

Nei soggetti diabetici durante i 5 anni di studio si è verificata una differenza del colesterolo totale ed LDL rispettivamente di 1,1 e 0,9 mMol/L tra i soggetti trattati e quelli di controllo, e contestualmente si sono registrate riduzioni altamente significative dal punto di vista statistico nell'incidenza dei primi eventi coronarici maggiori, stroke e rivascolarizzazioni, come anche nella popolazione dei soggetti non diabetici. Nei primi, il tasso di eventi vascolare è stato del 20% nel gruppo "simvastatina" contro il 25% del gruppo placebo; ed anche nei circa 3.000 soggetti diabetici che non avevano alcuna diagnosi di arteriopatia occlusiva all'inizio dello studio si sono registrate riduzioni altamente significative. Inoltre la riduzione proporzionale del rischio è stata di circa il 25% nella maggior parte delle varie sottocategorie dei diabetici studiati, incluso il sesso, la durata di malattia, il tipo ed il grado di controllo metabolico del diabete stesso, l'età superiore o inferiore ai 65 anni, l'ipertensione (sì/no), e la colesterolemia totale ed LDL superiori od inferiori rispettivamente a 5 o 3 mMol/L. Infine, in quei pazienti che avevano presentato un primo evento vascolare maggiore dopo la randomizzazione, il trattamento con simvastatina ha prodotto una riduzione di incidenza di successivi eventi nel follow-up.

Quindi questo studio HPS porta una chiara prova che la terapia ipocolesterolemizzante con statina è sicura e produce sostanziali riduzioni del rischio di CVD in pazienti con diabete, per la maggior parte di tipo 2, anche quando non siano già stati diagnosticati per malattia coronarica od altra patologia occlusiva arteriosa. È particolarmente interessante notare come anche nel relativamente piccolo gruppo di diabetici di tipo 1, i risultati siano stati del tutto simili.

I ricercatori dell'HPS hanno stimato che nei diabetici senza patologia occlusiva vascolare, la terapia protratta per 5 anni è in grado di prevenire in 45 pazienti su 1.000 almeno un evento vascolare maggiore e che, in questi 45, il trattamento sarebbe in grado di prevenire circa 70 primi o successivi eventi nello stesso periodo.

Altri due grandi trial randomizzati e controllati che valutavano la terapia con statine, con un grande numero di pazienti diabetici di tipo 2 non hanno

potuto dimostrare alcuna significativa differenza tra la terapia attiva ed il placebo o un farmaco alternativo. Nello studio ALLHAT-LLT (*Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*)¹, è stata confrontata una terapia con 40 mg di pravastatina giornalieri vs. terapia convenzionale in più di 10.000 soggetti ipertesi, di cui circa 3.600 erano diabetici di tipo 2 al momento della randomizzazione. La differenza media delle concentrazioni di colesterolo LDL tra i due gruppi di trattamento fu solo di 0,6 mMol/L durante i quasi 5 anni del follow-up, principalmente per il fatto che molti pazienti nel gruppo "terapia convenzionale" assumevano in realtà statine diverse da quella in studio. Non si registrò alcuna differenza statisticamente significativa per la mortalità totale per ogni causa e neanche nei tassi di incidenza di eventi coronarici, indipendentemente dalla presenza o meno di diabete di tipo 2 all'inizio del trial.

Nell'ASCOT-LLA (*Anglo Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*)² più di 10.000 pazienti ipertesi, di età media di 63 anni, di cui 2.500 con diabete di tipo 2, vennero randomizzati al trattamento con 10 mg di atorvastatina giornalieri vs. placebo; la differenza media dei valori di concentrazione di LDL colesterolo fu di circa 1,1 mMol/l nei 3,3 anni di follow-up. Lo studio venne interrotto per motivi etici, per il netto vantaggio dimostrato sull'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori nell'intera popolazione studiata, ma l'incidenza degli eventi primari (infarto miocardico fatale e non fatale) nei pazienti diabetici non dimostrò alcuna differenza significativa tra i soggetti trattati con atorvastatina e quelli con il solo placebo (3 vs. 3,6%).

In un trial aperto, strutturato come caso controllo, recentemente pubblicato sul *New England Journal of Medicine* dal gruppo dello *Steno Diabetes Centre di Copenhagen*, in Danimarca, sono stati confrontati i risultati di regimi terapeutici differenti su due piccoli gruppi di diabetici di tipo 2 di età media di 55 anni, con microalbuminuria³. Un gruppo riceveva una terapia cosiddetta convenzionale, secondo le linee guida Danesi (22% assumeva una statina e 56% ASA), mentre il secondo gruppo era sottoposto ad un regime intensivo con un incremento "a gradini" della terapia comportamentale e farmacologica, al fine di raggiungere gli obiettivi glicemici, pressori, lipidici e di reversibilizzare la microalbuminuria, e contemporaneamente assumeva ASA per la prevenzione secondaria della CVD. L'85% dei soggetti del gruppo "intensivo"

BIBLIOGRAFIA

assumeva una statina e l'87% ASA. La differenza di concentrazione dell'LDL colesterolo durante il lungo follow-up di questo studio (7,8 anni) fu di circa 0,9 mMol/L, quella della pressione arteriosa sistolica di circa 11 mmHg. In questo elegante studio l'intervento intensivo, finalizzato alla riduzione dei multipli fattori di rischio presenti nei pazienti affetti da diabete di tipo 2, è stato in grado di ridurre il rischio di eventi macro e microvascolari di circa il 50%; la riduzione del rischio assoluto di accidenti vascolari fu del 20% (44 vs. 24%).

Le attuali linee guida sul diabete pongono prevalentemente l'accento sull'importanza di ottenere un buon controllo della glicemia e dell'ipertensione in tutti i diabetici, ma generalmente non raccomandano di iniziare la terapia con statine se non quando i valori di LDL colesterolo non siano sopra la norma (3-3,4 mMol/L)⁴⁻⁷. L'utilizzo delle statine non è frequente neanche in coorti di soggetti diabetici ad alto rischio, con ipertensione o IVS studiati in altri trial. Per esempio nello studio LIFE (*Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study*)⁸, l'uso delle statine nella popolazione diabetica era del 10% all'inizio, per salire poi solo al 30% durante il trial.

A fronte di tale situazione, è molto interessante che i ricercatori dell'HPS ora suggeriscano invece che la terapia con statina dovrebbe essere presa in considerazione come routinaria per tutti i pazienti diabetici con un indice di rischio sufficientemente elevato per eventi cardiovascolari maggiori, indipendentemente dai loro valori iniziali di colesterolemia. Dal momento che in tutti gli studi che sono stati qui presi in considerazione, compresi quelli in cui il risultato non era statisticamente significativo, sono stati evidenziati dei risultati positivi e favorevoli alle statine, si potrebbe anche fare un ulteriore passo avanti e chiedersi se non sia necessario che tutti i pazienti affetti da diabete mellito debbano essere trattati con statine, in modo del tutto indipendente dai valori di colesterolo. Tra le varie statine studiate, certamente la simvastatina appare come l'unica a vantare una "evidenza" inoppugnabile.

- 1 The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. *Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT)*. JAMA 2002;288:2998-3007.
- 2 Sever PS, Dahlof B, Polter NR, for the ASCOT investigators. *Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive subjects who have average or lower-than-average cholesterol concentration, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial*. Lancet 2003;361:1149-58.
- 3 Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving HH, Pedersen O. *Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes*. N Engl J Med 2003;348:383-93.
- 4 American Diabetes Associations. *Standards of medical care for patients with diabetes mellitus*. Diabetes Care 2002;25:S33-49.
- 5 Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *Executive summary of the third report of the NCEP expert panel of detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III)*. JAMA 2001;285:2486-97.
- 6 McIntosh A, Hutchinson A, Feder G, et al. *Clinical guidelines and evidence review for type 2 diabetes: lipid management*. 2002 <http://www.shef.ac.uk/guidelines> (accessed may 9,2003).
- 7 American Diabetes Association. *Management of dyslipidemia in adults with diabetes*. Diabetes Care 2003;26:S83-6.
- 8 Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, et al., for the LIFE study group. *Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised controlled trial against atenolol*. Lancet 2002;359:1004-10.

Articolo di commento

Gestione integrata: l'esperienza nel comune di Cantello in provincia di Varese

Parole chiave: Disease Management • Gestione Integrata • Linee Guida

Key words: Disease Management • Shared Care • Guidelines

Riassunto: Obiettivo. Valutare l'esperienza di un modello di Gestione Integrata Territoriale, finalizzata al controllo di pazienti con diabete mellito di tipo 2 stabile.

Materiali e metodi. Sulla base della condivisione con i Medici di Medicina Generale di un protocollo diagnostico-terapeutico e di un follow-up mirato, sono stati seguiti 62 soggetti nel corso di un anno con valutazioni cliniche e laboratoristiche.

Conclusioni. L'esperienza fatta merita di essere proseguita per le potenziali ricadute positive sul controllo della malattia. La responsabilizzazione ed educazione del paziente è un fattore chiave sul quale è necessario una vigilanza costante per modificare alcuni comportamenti non aderenti al programma dietologico-comportamentale concordato. Occorrerà, inoltre, valutare alcuni indicatori per stabilire l'efficacia del programma.

Summary: Aims. To estimate an experience of a territorial program of Disease Management, focusing on the follow-up of patients with stable type 2 diabetes mellitus.

Methods. A method dedicated to diabetes diagnosis and therapy was initiated, following 62 patients for one year, with clinical valuation and laboratory analysis.

Conclusions. This experience might continue because of its potential role in type 2 diabetes mellitus control. Education and responsabilization of patients is a must that need continue care to avoid the insufficient compliance to the nutritional program and to the correct life-style.

PREMESSA

Il corretto approccio alla malattia diabetica comprende la prevenzione primaria, la diagnosi precoce, una scrupolosa terapia, che includa l'educazione sanitaria strutturata e la responsabilizzazione del diabetico, la prevenzione e la diagnosi precoce delle complicanze acute e croniche. Queste ultime sono le maggiori determinanti dello scadimento della qualità di vita del diabetico e le principali responsabili degli elevati costi economici e sociali della malattia.

Per il raggiungimento di tali obiettivi ha un ruolo importante e prioritario (come espressamente dichiarato nella legge 115/87 e il suc-

Patrizio Marnini*,
Dario Sinapi,
Laura Zanzi,
Ambrogio Baj

Medici di Medicina Generale Associati in Cantello; * Direttore U.O. Diabetologia, Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, Varese

Corrispondenza

Patrizio Marnini
Patrizio.Marnini@ospedale.varese.it

cessivo Atto d'Intesa Stato Regioni e nelle leggi 502-517 di riordino del SSN, e la delibera della G.R. della Lombardia n. 7 del 9-4-2002 "Definizione delle procedure per la gestione integrata del paziente diabetico", la collaborazione e l'interazione tra Medico di Medicina Generale (MMG) e Centro Diabetologico (CD), che si possono ottenere con una gestione integrata.

MATERIALI E METODI

Sono stati arruolati, nei mesi di luglio-agosto 2002, 62 soggetti diabetici di tipo 2 stabili dal punto di vista metabolico (35 maschi e 27 femmine) con età media di 66,8 anni, compresa tra 34 e 93 anni e con durata media di malattia di 5,9 anni (1-22). Tutti i pazienti reclutati erano già inquadrati presso il CD afferente alla U.O. di Diabetologia dell'Ospedale di Circolo di Varese. Dei 62 pazienti ben 36 (58%) erano ipertesi in trattamento e 60 (97%) in terapia antidiabetica orale.

L'équipe sanitaria è formata da tre MMG associati che hanno partecipato ad un corso di aggiornamento/formazione sul diabete mellito, una segretaria, una infermiera professionale (IP) con precedente esperienza lavorativa in ambito diabetologico e fortemente motivata nell'assistenza ai pazienti diabetici, ovviamente, dai diabetologi del CD di riferimento.

I pazienti sono stati reclutati dopo un incontro pubblico serale realizzato nel Comune di Cantello, situato a nord di Varese (4.274 abitanti), in cui sia i MMG che hanno condiviso il progetto ed il Primario Diabetologo hanno illustrato e discusso le finalità del progetto stesso e i risultati attesi; inoltre, in tale sede sono stati rafforzati alcuni concetti informativo-educativi.

Successivamente, i MMG hanno incontrato i singoli pazienti ed acquisito il consenso informato, dopo avere verificato la reale motivazione all'adesione e le condizioni cliniche.

I MMG ed i Diabetologi non hanno ricevuto alcun finanziamento per la gestione del protocollo e l'iniziativa è stata realizzata in modo del tutto spontaneo e volontaristico.

Tutti gli studi dei MMG partecipanti al progetto sono dotati di riflettometro, altimetro, bilancia. I loro pazienti sono, per la massima parte, in autocontrollo glicemico, dopo l'educazione sanitaria realizzata presso il CD.

Il protocollo prevede:

- tempo 0: a cura dei MMG e dell'IP, arruolamento, esecuzione di Esame Obiettivo generale (EO) con particolare riferimento all'apparato cardiovascolare, all'esame neurologico e alla valutazione podologica. Rilievo di Pressione Arteriosa (PA), Indice di Massa Corporea (BMI), determinazione della glicemia a digiuno, due ore dopo il pranzo, dell'emoglobina glicata (A1C), assetto lipidico, creatinemia, esame urine, microalbuminuria, AST, emocromo, fundus oculi (FO);
- a 90, 180, 270 giorni, a cura dei MMG e dell'IP, rilievo di PA, BMI, valutazione clinico-terapeutica, esame dell'autocontrollo glicemico, glicemia basale e postprandiale, A1C, esame urine, verifica della compliance ai suggerimenti dietetici e delle norme comportamentali;
- a 365 giorni: come tempo zero, più invio al CD per rivalutazione metabolica, analisi complicanze e revisione terapeutica.

Durante tutto il periodo i pazienti avevano la possibilità di rivolgersi alla IP e di contattare i propri curanti.

Nel caso di urgenze e/o complicanze i diabetologi erano disponibili per accessi diretti al CD, previo telefonata del rispettivo MMG.

Tutti i dati raccolti dai MMG, venivano opportunamente registrati su supporto elettronico e resi disponibili al CD.

RISULTATI

La Tabella che segue mostra la media dei risultati a tutt'oggi raccolti:

	Glicemia digiuno	Glicemia ore 14	A1c % (v.n. 4,3/6,1)	BMI
Tempo 0	137,6	138	7,23	28,5
90 gg	144,8	139	6,9	28,5
180 gg	153	155	8,0	28,4
270 gg	150,5	149,2	8,0	28,4

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Non possiamo trarre conclusioni definitive, trattandosi di pochi pazienti e non avendo terminato il controllo annuale presso il CD, tuttavia si possono fare alcune considerazioni:

- MMG e specialista diabetologo possono lavorare insieme in un progetto condiviso, anche in assenza di specifiche valorizzazioni economiche e pur in presenza di difficoltà di vario tipo;
- il lavoro in équipe accresce la stima e la professionalità reciproca e mette al centro il paziente che può diventare partecipe in modo autentico della gestione del diabete;
- l'educazione sanitaria ed il controllo dei diversi fattori di rischio acquistano un significato concreto e fanno parte integrante della GI, ma è assolutamente necessario un pressante e continuo intervento del MMG e dall'IP per correggere evidenti distorsioni anche attraverso incontri con tutti i pazienti e tutta l'équipe (glicemie stabili ai controlli e glicata in aumento);
- non ci sono stati casi urgenti e/o complicanze ne eventi cardiovascolari maggiori (i pazienti senza controindicazioni sono stati messi in trattamento con ASA);
- il compenso dei nostri pazienti sembra attualmente stabile ma si può notare un incremento della A1C dello 0,77% che riteniamo possa essere legato all'adeguamento al regime alimentare e comportamentale da parte dei pazienti solo in previsione del follow-up. Per correggere questa distorsione ci sembra utile insistere sulla verifica dell'autocontrollo glicemico e su controlli casuali dei valori glicemici chiamando i pazienti in ambulatorio;
- il valore medio del BMI, non ha subito variazioni significative durante questi primi mesi di osservazione, così come il quadro lipidico (dati non presentati);
- nel periodo in studio, a nessun paziente reclutato è stata diagnosticata una nuova complicanza micro-macroangiopatica;
- nessun paziente ha abbandonato il programma. Cinque pazienti che non avevano risposto alla seconda chiamata del follow-up hanno

spontaneamente chiesto di rientrare nel programma.

Quindi pur mancando i dati della rivalutazione presso il CD, possiamo affermare che l'esperienza sino a oggi fatta sia meritevole e sia da proseguire, augurandoci che altri MMG possano partecipare al progetto.

Nel tempo si valuteranno, con l'analisi dei diversi indicatori, le auspicabili ricadute positive sul compenso diabetico, sulle complicanze, sulla riduzione dei ricoveri impropri e sul costo sanitario più in generale.

BIBLIOGRAFIA

AMD-SID. *L'assistenza al paziente diabetico*. Castelseprio, Varese: UTET 2001.

ASL Brescia, A.O. Spedali civili Brescia. *Disease management nel paziente diabetico*. Brescia 2002.

Cimino A, Gentile L, Medea G, Richiardi L, Valentini U. *La collaborazione tra il medico specialista e il medico di medicina generale*. Milano: UTET 2001.

Cioffi M, Medea G. *La gestione del paziente diabetico in medicina generale*. Milano: Mediserve 1999.

Gentile L, Dusio F, Forastiere G, Garrone A, Lucia C, Nuti C, et al. *Gestione integrata; l'esperienza di Asti*. *Media* 2002;2:65-102.

Marnini P, Franzetti I, Sinapi D, Gutierrez L, Passamonti M. *La gestione integrate territoriale del paziente diabetico*. *Diabete* 2002;14(Suppl. 1):3.

Vespasiani G. *La cartella clinica informatizzata: cosa è stata e cosa potrà rappresentare nell'assistenza diabetologica integrata tra diabetologo e medico di medicina generale*. *Media* 2003;3:69-73.

Medea G. *Il progetto di riorganizzazione dell'assistenza diabetica in Provincia di Brescia. Un'esperienza pilota in Regione Lombardia*. *Media* 2002;2:10-20.

Noto G, Medea G, Meroni P, Cimino A. *La gestione del paziente diabetico: un modello per la cronicità*. *Diabete* 2002;14(Suppl.1)3:33-7.

Articolo originale

Compliance alle raccomandazioni del follow-up del diabetico tipo 2: una esperienza in medicina di gruppo

Parole chiave: Medico di Medicina Generale/Medico di Famiglia • Integrazione • Diabete mellito tipo 2

Key words: General Practitioner/Family Physician • Shared Care • Type 2 Diabetes

Riassunto: le linee guida e organizzative di AMD-SID-SIMG definiscono il follow-up del diabete mellito tipo 2 (DMT2).

Scopo: verificare, l'entità della compliance al follow-up, mediante valutazione retrospettiva dei record nella nostra Medicina di Gruppo (MdG).

Parametri valutati: alcuni degli indicatori raccomandati ogni 3-4 mesi (A1C, BMI, pressione arteriosa) e quelli suggeriti annualmente (fundus oculi, microalbuminuria, assetto lipidico, ECG).

Criteri di inclusione: tutti i DMT2 noti e in follow-up presso la MdG.

Risultati: dei 298 DMT2 noti (4,19% totale assistiti), 245 (82,2% dei DMT2) sono in follow-up secondo le raccomandazioni (M/F 124/121; età media 66,64 ± 10,73 anni). Distribuzione percentuale, follow-up attuato, per ogni indicatore: 34,7% con ≥ 3 valori di A1C; 36,3% con ≥ 3 BMI; 94,3% con ≥ 3 rilevamenti di pressione arteriosa; 68,6% con il fundus oculi, 62,3% con la microalbuminuria; 89% con l'assetto lipidico; 69,4% con l'ECG. Media ± DS dell'A1C: 7,42 ± 1,23 nei 234 DMT2 con almeno 1 valore di A1C.

Conclusioni: la compliance alle linee guida per il DMT2 nel setting della Medicina Generale rappresenta un aspetto fondamentale per il successo terapeutico, ma richiede un grosso impegno, una rigorosa motivazione e un'organizzazione specifica da parte del Medico di Medicina Generale (MMG). Nella nostra esperienza l'82% dei DMT2 era in linea con le raccomandazioni ed in effetti il compenso metabolico raggiunto era migliore di quello della letteratura. Si impongono, comunque, interventi atti a migliorare la compliance stessa e gli outcome particolarmente di ordine preventivo.

Summary: the AMD-SID-SIMG recommendations set out guidelines for the management and follow-up of patients with type 2 diabetes (DMT2).

Aim: verify the compliance, in our practice, with this expert opinion-based recommendation. We made a 12-months (from 1st June 01 to 1st June 02) check of our computer records. We estimated some variables that the guidelines suggest to have every 3-4 months (glycohaemoglobin-A1C, body mass index - BMI, and blood pressure) and those to check annually (screening for microalbuminuria, screening for diabetic retinopathy with a comprehensive eye examination, fasting lipid profile including total cholesterol, HDL cholesterol, triglycerides and LDL cholesterol and an electrocardiogram).

**Marco Passamonti,
Mauro Pigni,
Ennio Testolin,
Donato Mauro,
Carlo Torri**

SIMG Sezione di Varese;
Medicina di Gruppo,
Fagnano Olona, Varese

Obiettivi

Verifica sull'attività di compliance al follow-up delle linee guida AMD-SID-SIMG nella pratica di Medicina di Gruppo. Identificazione degli ambiti in cui gli obiettivi specifici non sono stati adeguati. Dimostrare l'importanza del coinvolgimento del Medico di Medicina Generale nella gestione del paziente diabetico tipo 2

Corrispondenza

M. Passamonti
mpassam@tin.it

Results: two hundred and ninety-eight known DMT2 are following the recommendations (82.2% of all DMT2 in our practice) (Male/female 124/121-mean age \pm SD 66.64 \pm 10.73 year). During the period of study we had the following percentage of each variables follow-up: 34.7% DMT2 with ≥ 3 A1C values; 36.3% with ≥ 3 BMI; 94.3% with ≥ 3 blood pressure values; 68.6% with comprehensive eye examination, 62.3% with microalbuminuria; 89% with lipid profile; 69.4% with an electrocardiogram. A1C mean \pm SD was 7.42 \pm 1.23 in 234 DMT2 having, at least, 1 A1C value.

Conclusions: the compliance to the guidelines, in the primary care setting, is one of the most method to get the therapeutical success. The general practitioners must be motivated and must organise their practice to follow this chronic disease. Although the number of DMT2 following the guidelines are quite high and the A1C values are quite good, we have to improve both.

INTRODUZIONE

L'importanza e la necessità di un attivo coinvolgimento del Medico di Medicina Generale (MMG), nella gestione della patologia diabetica, meglio se co-attore in un reale sistema d'integrazione con il Servizio di Diabetologia (CD) di riferimento, è in campo internazionale ampiamente riconosciuto, alla luce della ricca letteratura pubblicata dagli anni '70^{1,2}. Un excursus storico-organizzativo del modello d'integrazione, della sua efficacia e del ruolo del MMG in questo sistema, è facilmente recuperabile "full article" nel sito della Società Italiana di Medicina Generale (SIMG) (<http://www.simg.it>)³.

Nel 2001, la rivista il Diabete, organo ufficiale della Società Italiana di Diabetologia (SID), ha pubblicato le linee guida "L'assistenza al paziente diabetico. Raccomandazioni cliniche e organizzative d'AMD-SID-SIMG"⁴ con l'obiettivo di trovare soluzioni condivise e adeguate, atte a migliorare la qualità delle prestazioni offerte al paziente diabetico in un modello di gestione che coinvolga in maniera coordinata e motivata il CD e il MMG grazie all'applicazione di linee guida capaci di sfruttare al massimo le reciproche competenze. Il modello di gestione "condiviso" prevede che il paziente con diabete mellito tipo 2 (DMT2) metabolicamente stabile sia, abitualmente, gestito dal MMG con il costante supporto del CD⁴. Sebbene, la letteratura rimarchi l'ampia variabilità di "livello" dei risultati nel management del DMT2 in Medicina Generale, i dati stessi provano come il

MMG possa, se specificamente formato, organizzato e supportato, ottenere risultati di "gestione" pari e, in alcuni casi, addirittura migliori dei CD^{1,5}.

SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo dello studio retrospettivo realizzato nella nostra Medicina di Gruppo (MdG), è quello di verificare, in soggetti con DMT2, l'entità della compliance alle raccomandazioni AMD-SID-SIMG⁴ di riferimento per alcuni parametri ematochimici, clinici e strumentali.

METODI

Tutti i DMT2 noti e in follow-up, secondo le raccomandazioni, sono stati inclusi nello studio. Abbiamo valutato in modo retrospettivo, per un periodo di 12 mesi (giugno 2001-giugno 2002) i dati in archivio nei record della nostra MdG.

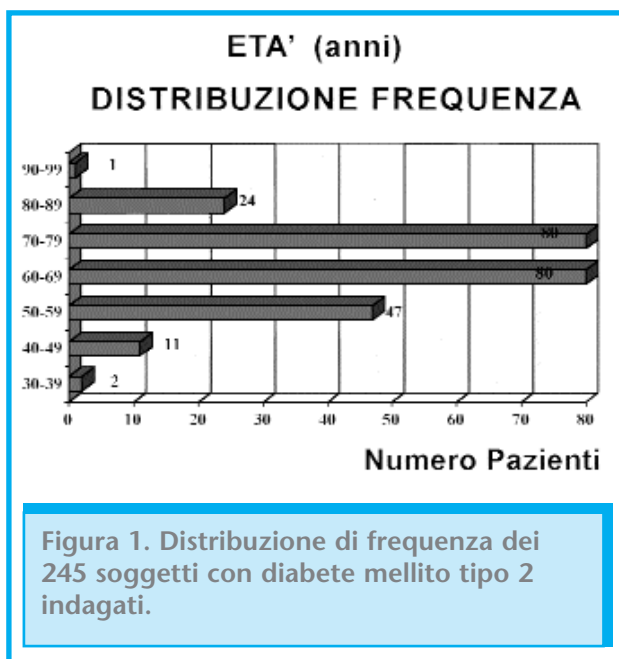
Per ciascun DMT2 reclutato, su una specifica cartella computerizzata, il MMG biffava l'avvenuta compliance della variabile in esame nell'apposita casella relativa alla scadenza temporale nel periodo indagato. L'assenza della "biffatura" corrispondeva, quindi, alla non avvenuta esecuzione dell'accertamento; segnava, inoltre, i valori, quando richiesti.

I parametri valutati sono stati i seguenti: l'emoglobina glicata (A1C), l'Indice di Massa Corporea (BMI) e la pressione arteriosa, tra le variabili suggerite ogni 3-4 mesi secondo le raccomandazioni citate⁴; inoltre, abbiamo fatto riferimento all'esecuzione dell'oftalmoscopia diretta in midriasi per la valutazione del fundus oculi, al dosaggio della microalbuminuria, alla determinazione dell'assetto lipidico (colesterolo totale, HDL-colesterolo, trigliceridi e LDL-colesterolo) e all'esecuzione dell'ECG, variabili, queste, proposte una volta l'anno.

RISULTATI

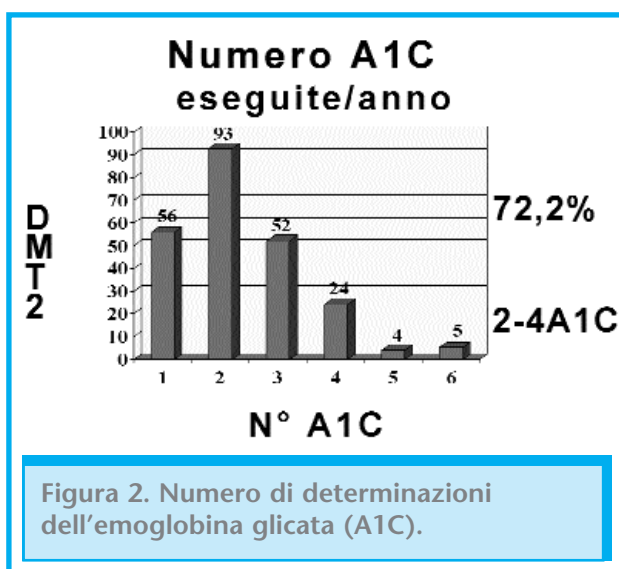
La MdG di Fagnano Olona (VA) è costituita da cinque MMG e presta assistenza ad una popolazione di 7.110 persone.

Il numero dei DMT2 noti è 298, pari al 4,19% del totale assistiti. Ben 245 DMT2 (82,2% del totale DMT2), 124 maschi e 121 femmine, sono in follow-up secondo le raccomandazioni AMD-SID-



SIMG. La loro età media \pm DS è $66,64 \pm 10,73$ anni (mediana 67, range 56); gli anni dalla diagnosi del DMT2 sono di $7,71 \pm 6,25$ (mediana 6, range 27,5). La Figura 1 mostra la distribuzione di frequenza per l'età della popolazione studiata.

L'indagine dei record, per ciascun parametro considerato, ha dato i seguenti risultati: 85 DMT2 (34,7%), nel corso dell'anno in studio, hanno eseguito un numero di A1C ≥ 3 ; in 89 DMT2 (36,3%) abbiamo valutato il peso corporeo e quindi calcolato il BMI in un numero ≥ 3 ; in 231 DMT2 (94,3%) abbiamo registrato un numero ≥ 3 di controlli della pressione arteriosa; 168 DMT2 (68,6%) sono stati sottoposti all'indagine strumentale per la valutazione del fundus oculi; 152 DMT2 (62,3%) hanno

**Tabella I**

Distribuzione valori di Emoglobina glicata nei 234 pazienti diabetici tipo 2 studiati.

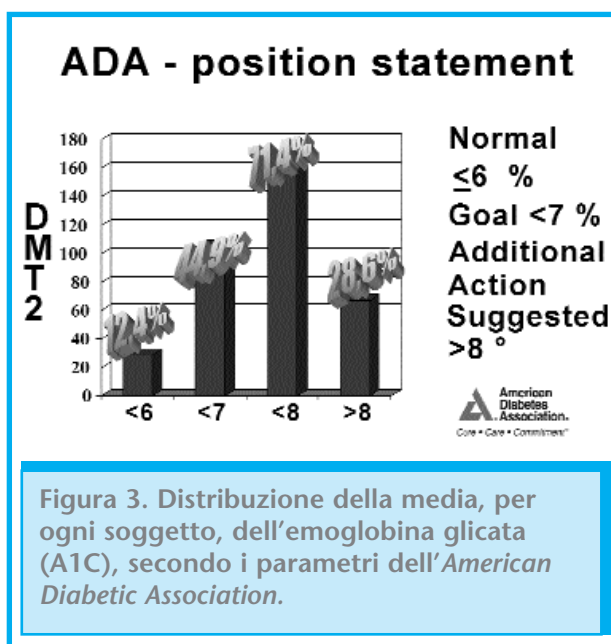
Valore di A1C%	Numero di DMT2	Percentuale
Normale < 6	29	12,4
Goal < 7	105	44,9
< 8	167	71,4
> 8	67	28,6

dosato la microalbuminuria; a 218 DMT2 (89%) è stato determinato l'assetto lipidico; a 170 (69,4%) è stato eseguito un tracciato ECGrafico.

La media \pm DS (range) dell'A1C, nei 234 DMT2 (95,5% del totale studiati) con almeno 1 valore registrato nell'archivio della MdG nel corso dei 12 mesi indagati è stata $7,42 \pm 1,23\%$ (7,3). La Figura 2 mostra la distribuzione di frequenza del numero delle determinazioni dell'A1C.

La Tabella I mostra la distribuzione dell'A1C (per ogni DMT2 si è utilizzata la media) facendo riferimento ai valori cut-off proposti dal *Position Statement* dell'*American Diabetes Association* ⁶. L'istogramma della Figura 3 è ancora più eloquente e rivela con estrema facilità che 29 (12,4%) dei nostri DMT2 aveva un valore medio di A1C < 6%, quindi uguale a quello della popolazione non-diabetica; 105 DMT2 (44,9%) raggiungeva il "goal" ottimale con una A1C < 7%; 168 (71,4%) presentava una A1C $\leq 8\%$ e 67 DMT2 (28,6%) esibiva valori > 8%.

Il BMI era calcolato e registrato almeno una volta



in ben 207 (84,5%) dei DMT2 studiati (media \pm DS 29,29 \pm 4,97; mediana 28,5; range 38,6). Nessun DMT2 era sottopeso (BMI < 18,5), solo 33 (15,9%) normopeso (BMI 18,5-24,9), 86 (41,5%) in sovrappeso (BMI 25-29,9), ben 63 (30,4%) presentavano un'obesità moderata (BMI 30-34,9), 21 (10,1%) un'obesità severa (BMI 35-39,9) e 4 DMT2 (1,9%) un'obesità morbigena, secondo la classificazione proposta dal *National Heart Lung and Blood Institute* (NHLBI)^{7,8}.

Circa i parametri "annuali" sottoposti a indagine, il fundus oculi è stato effettuato in 168 (68,6%) DMT2, il dosaggio della microalbuminuria in 152 (62,3%) pazienti, l'assetto determinato in 218 (89%) e l'ECG registrato in 170 (69,4%).

L'obiettivo LDL-colesterolo \leq 100 mg/dl era raggiunto in solo 55 DMT2 (25,2%), con una media \pm DS in tutti i DMT2 di 123,40 \pm 37,22 (mediana 124 - range 203).

La Figura 4 mostra che ben 146 (59,6%) dei DMT2 era classificato come iperteso; sono mostrati, inoltre, i valori della media di tutta la popolazione della pressione arteriosa sistolica (PAS) e diastolica (PAD).

Nella Figura 5 si evince, facendo riferimento ai recenti suggerimenti dell'ADA in tema di controllo pressorio del diabetico⁹, che 68 (27,8%) DMT2 hanno una PAS < 130 mmHg e una PAD < 80 mmHg è raggiunta da 99 (40,4%) pazienti. Sono ben 140 (57,4%) e 234 (95,5%) i DMT2 con, rispettivamente, valori di PAS < 140 mmHg e PAD < 90 mmHg.

Pressione Arteriosa



- **Ipertesi 146/245 (59,60%)**
- **Media \pm DS tutti DMT2:**
PAS 139,7 \pm 11,68
Mediana 140
Range 68 (110-178)
PAD 83,0 \pm 5,89
Mediana 83
Range 31 (70-101)

Figura 4. Pressione arteriosa sistolica (PAS) e diastolica (PAD) nella popolazione indagata.

ADA GOALS

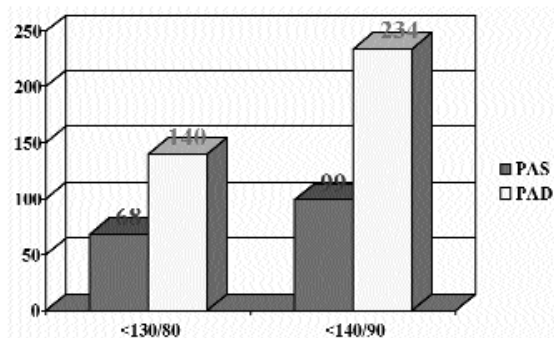


Figura 5. Pressione arteriosa sistolica (PAS) e diastolica (PAD) e distribuzione della media, per ogni soggetto, della pressione arteriosa, secondo i parametri dell'American Diabetic Association.

CONCLUSIONI

L'importanza e la necessità di coinvolgere il MMG nella gestione del DMT2 è ampiamente riconosciuta a livello internazionale^{1,2,10}. In Italia, il rapporto collaborativo intrapreso tra AMD-SID-SIMG⁴ n'è la testimonianza.

Precedenti studi hanno evidenziato come l'aderenza alle linee guida per la gestione del diabete mellito da parte del MMG sia non ottimale¹¹, emerge, infatti, un'ampia variabilità, da insufficiente a eccellente, nella qualità della raccolta dei dati di follow-up¹². L'aderenza alle linee guida è, nel setting della Medicina Generale, un obiettivo fondamentale per il raggiungimento del successo terapeutico, ma richiede motivazione da parte del MMG, che deve necessariamente approfondire un grosso impegno e organizzare il proprio studio in modo consono.

Nella nostra esperienza, l'impegno da tempo profuso nella gestione di questa malattia cronica, ci ha permesso di ottenere che ben l'82,2% dei DMT2 noti fosse in linea con le raccomandazioni AMD-SID-SIMG.

L'aver a disposizione e tentare di mettere in pratica le raccomandazioni formulate è stato, a nostro giudizio, uno dei più validi strumenti per raggiungere un buon risultato dei valori dell'A1C. Infatti, circa il 45% dei DMT2 presenta una media di A1C < 7% e il 71,4% < 8%, con conseguente potenziale riduzione dello sviluppo delle complicanze secondo quanto ampiamente emerso nella lettera-

tura. Ci preme sottolineare, per dare la giusta valenza ai dati presentati e alle conclusioni che seguono, che lo studio è di tipo retrospettivo, abbiamo quindi valutato quello che abbiamo fatto nel corso dell'anno testato, ricavando delle informazioni importanti di verifica sul nostro operato e mettendo in luce gli ambiti in cui gli obiettivi non hanno raggiunto valori adeguati, suggerendo, quindi, gli indirizzi del nostro sforzo futuro in modo mirato.

Relativamente alla compliance, i nostri dati mostrano che il 95,5% dei DMT2 ha, almeno, una determinazione di A1C, mentre la variabilità, al riguardo, in letteratura, è molto ampia, andando dal 16¹³, al 37¹¹, all'83%¹⁴. Il nostro aspetto organizzativo può giustificare, almeno in parte, questi risultati; infatti, i DMT2 accedono presso il nostro ambulatorio per la determinazione degli accertamenti emato-chimici, semplificando notevolmente la procedura e, particolarmente per il paziente anziano, non coinvolgendo famigliari o facendolo in modo molto esiguo per il trasporto. Stessa significativa ampia variabilità è presente in letteratura se facciamo riferimento all'esecuzione dell'oftalmoscopia e confrontiamo il nostro dato, 68,8% dei DMT2 ha eseguito l'accertamento, con quello di altri studi che mostrano aderenza all'esecuzione dell'indagine dal 46^{11 13} al 64,6%¹⁴. L'integrazione e la collaborazione con le strutture ospedaliere limitrofe spiega, in parte, la relativa alta compliance da noi ottenuta.

Il diabete mellito è un ben noto fattore di rischio indipendente per cardiovasculopatie. Le complicanze cardiovascolari sono responsabili approssimativamente dell'80% dei loro decessi¹⁵.

Le evidenze ottenute da molteplici trial clinici indicano che l'ipertensione arteriosa rappresenta un fattore di rischio continuo per gli eventi cardiovascolari nei soggetti diabetici. Alcuni trial hanno mostrato una relazione significativa tra PAS e rischio di comparsa della complicanza cardiovascolare nei DMT2¹⁶. I dati da noi presentati sottolineano come ampio sia il margine di miglioramento, particolarmente con riferimento ai valori di PAS (27,9 e 57,4% rispettivamente con PAS < 130 e < 140 mmHg) che dobbiamo intraprendere se consideriamo anche le conclusioni cui è giunto l'UKPDS 36¹⁶, dove il rischio di infarto miocardico incrementa dell'11% per ogni incremento di 10 mmHg di PAS. Migliore è l'andamento dei valori di PAD (Fig. 4). Stesse conclusioni e simile necessità è l'acquisire maggior consapevolezza circa l'impor-

tanza di attuare un intervento sul versante LDL-colesterolo, dove solo un esiguo 25,2% dei DMT2 presenta un valore ≤ 100 mg/dl. L'UKPDS 33 mostra, infatti, che per ogni 39 mg/dl di incremento dei livelli di LDL-colesterolo, il rischio sia di angina pectoris che di infarto miocardico incrementa di 1,5 volte¹⁷.

Si profila allora la necessità sui due citati versanti preventivi d'azione, di una revisione del trattamento farmacologico con incremento del numero (anti-ipertensivi, statine ecc.) delle molecole da suggerire al DMT2 in modo cronico. Ovviamente questo sarà responsabile di ulteriori maggiori sforzi per motivare gli stessi alla poli-assunzione farmacologica cronica.

La nostra esperienza, alla luce anche dei dati della letteratura, ci permette di dichiarare come non sia affatto semplice seguire con assoluta scrupolosità le raccomandazioni, ma ci consente di affermare che il miglioramento del follow-up dipende dalla capacità di aumentare la motivazione intrinseca del MMG alla gestione della cronicità¹⁸ e dalla sua abilità di saper coinvolgere il DMT2 nella responsabile gestione della malattia. Sviluppare un sistema organizzativo specifico è imperativo.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Griffin S. *Diabetes care in general practice: meta-analysis of randomised control trials*. BMJ 1998;317:390-5.
- 2 Greenhalgh PM. *Shared care for diabetes: a systematic review*. London: Royal College of General Practitioners (Occasional paper 67) 1994.
- 3 Passamonti M, Costato D. *L'integrazione (Shared Care) nella "gestione" del diabete mellito tipo 2*. SIMG Rivista di Politica Professionale della Medicina Generale. J It Coll Gen Pract 1998;7:27-31.
- 4 AMD-SID-SIMG Linee Guida. *L'assistenza al paziente diabetico. Raccomandazioni cliniche e organizzative di AMD-SID-SIMG. Dall'assistenza integrata al team diabetologico e al Disease Management del diabete*. Il Diabete 2001;13:81-99.
- 5 Khunti K, Ganguli S, Lowy A. *Inequalities in provision of systematic care for patients with diabetes*. Fam Pract 2001;18:27-32.
- 6 American Diabetes Association. *Position Statement. Standards of Medical Care for Patients with Diabetes Mellitus*. Diabetes Care 2002;25(S1):S33-49.
- 7 Alecci U. *L'obesità: un problema per il Medico di Medicina Generale*. Media 2001;2/3:35-40.

- ⁸ NHLBI. *Clinical guidelines of the identification, evaluation and treatment of over-weight and obesity in adults. The evidence report.* *Obes Res* 1998;6:51-209.
- ⁹ American Diabetes Association. Position Statement. *Treatment of hypertension in adults with diabetes.* *Diabetes Care* 2003;26(S1):S80-2.
- ¹⁰ Wilks JM. *Diabetes: a disease for general practice.* *J R Coll Gen Pract* 1973;23:46-54.
- ¹¹ Kirkan MS, Williams SR, Caffrey HH, Marrero DG. *Impact of a program to improve adherence to diabetes guidelines by primary care physicians.* *Diabetes Care* 2002; 25:1946-51.
- ¹² Goudswaard AN, Lam K, Stolk RP, Rutter GEHM. *Quality of recording of data from patients with type 2 diabetes is not a valid indicator of quality of care. A cross-sectional study.* *Family Practice* 2003;20:173-7.
- ¹³ Weiner JP, Parente ST, Garnick DW, Fowles J, Lawthers AG, Palmer RH. *Variation in office-based quality. A claims-based profile of care provided to Medicare patients with diabetes.* *JAMA* 1995;273:1503-8.
- ¹⁴ Khunti K, Ganguli S, Baker R, Lowy A. *Features of primary care associated with variations in process and outcome of care of people with diabetes.* *Br J Gen Pract* 2001; 51:356-60.
- ¹⁵ Hall LML, Jung RT, Leese GP. *Controlled trial of effect of documented cardiovascular risk scores on prescribing.* *BMJ* 2003;326:251-2.
- ¹⁶ Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. *Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study.* *BMJ* 2000;321:412-9.
- ¹⁷ Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, et al. *Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23).* *BMJ* 1998;316:823-8.
- ¹⁸ Passamonti M. *Il Medico di Medicina Generale e la cronicità: una sfida da vincere.* *Media* 2002;2:1-9.

Articolo di aggiornamento

Il fallimento secondario agli ipoglicemizzanti orali

Parole chiave: Fallimento secondario agli ipoglicemizzanti orali • Terapia combinata • Diabete mellito

Key words: Secondary failure to OHA • Combination therapy • Diabetes mellitus

Vito Borzì

Primario I Divisione di
Medicina, A.O.
"Vittorio Emanuele -
Ferrarotto -
S. Bambino", Catania

INTRODUZIONE

I pazienti con diabete di tipo 2 costituiscono circa il 90% di tutti i pazienti diabetici. Il trattamento di questi pazienti viene attuato con programmi dietetici, esercizio fisico e perdita di peso perché la maggior parte di essi è obesa. Solo quando i pazienti non rispondono in maniera adeguata a questi trattamenti, è necessario aggiungere gli ipoglicemizzanti orali (OHA). La maggior parte di questi pazienti riesce a mantenere per parecchi anni un buon compenso glicemico con tali farmaci, soprattutto se viene osservato un corretto regime alimentare e comportamentale. Potranno esserci dei periodi in cui a causa di malattie intercorrenti o a errati stili di vita si potrà avere un peggioramento del compenso; però tornando alle situazioni precedenti, la terapia con ipoglicemizzanti orali ritorna ad essere nuovamente efficace. Lo stesso può succedere in caso di aumento del peso corporeo o per l'utilizzo di farmaci ad azione iperglicemizzante. Tutti questi pazienti quindi, non presentano un vero fallimento agli ipoglicemizzanti orali, perché se la causa predisponente viene rimossa, questi farmaci continuano ad essere regolarmente efficaci. Tuttavia vi sono dei casi in cui, pur in assenza di condizioni sfavorevoli, la terapia orale non sembra più efficace. Questi pazienti rappresentano il vero **fallimento secondario agli ipoglicemizzanti orali**. Questo fenomeno colpisce larga parte dei pazienti con durata di malattia superiore a 5-10 anni¹, mentre è assai raro nei primi 5 anni dalla diagnosi. Per definire "secondario" l'insuccesso terapeutico, è opportuno che siano trascorsi almeno 1² o 2 anni³ dalla diagnosi di diabete di tipo 2. Si parla invece di **fallimento primario** quando tali farmaci sono inefficaci fin dall'inizio.

Quanti sono questi pazienti? Oggi si ammette che i pazienti con fallimento primario siano in effetti dei diabetici di tipo 1 ad esordio tardivo e la loro percentuale è valutabile tra il 16 e il 25%⁴. Per quanto riguarda invece il fallimento secondario, studi condotti tra il 1959

Corrispondenza

vitoborzi@interfree.it

e il 1965, tutti di natura retrospettiva, hanno indicato una frequenza annua che varia dal 10 al 36%, ingenerando in tal modo la convinzione che, dopo un certo periodo di tempo, solo una piccola percentuale di pazienti con diabete di tipo 2 potesse rimanere in trattamento con OHA⁴. Solo il 10% dei pazienti che rispondono alle sulfoniluree, infatti, sono ancora tali dopo 10 anni di trattamento. Questa percentuale si riferisce però alle sulfoniluree di I generazione ed è probabilmente diversa nei pazienti trattati con sulfoniluree di II generazione e con biguanidi associati. Inoltre, quando venivano eliminati i pazienti in cui la diagnosi di diabete di tipo 2 era incerta, i pazienti che non seguivano correttamente la dieta o la terapia e quelli con malattie intercorrenti o in trattamento con farmaci diabetogeni, la frequenza annua scendeva drasticamente al 5-10%^{1 5}.

Questa ridotta frequenza è stata confermata in una serie di studi condotti tra il 1983 e il 1991, di cui alcuni prospettici e che prendevano in considerazione farmaci ipoglicemizzanti più recenti. Inoltre, alcuni di questi studi hanno dimostrato che la frequenza di fallimento secondario era maggiore nei soggetti non obesi (dal 6,2 al 10,4%) che presentavano una netta riduzione della secrezione insulinica, rispetto ai pazienti obesi (dall'1,2 al 2,5%), in cui invece la secrezione insulinica era conservata.

PATOGENESI E STORIA NATURALE DEL DIABETE DI TIPO 2

La patogenesi dell'iperglicemia nel diabete di tipo 2 è determinata sia dalla presenza di insulino-resistenza a livello del fegato e dei tessuti periferici sia da una inadeguata produzione di insulina che possa superare tale resistenza. Inizialmente il deficit secretivo è caratterizzato da una perdita della fase precoce della secrezione insulinica, ma nel tempo si ha una progressiva riduzione della secrezione totale di fronte alle elevate richieste in condizioni di cronica iperglicemia. L'iperglicemia, inoltre, esercita un effetto cosiddetto "glucotossico" sulle cellule beta che, diventando in tal modo meno sensibili allo stimolo glucidico, riducono la loro secrezione. Ne deriva un circolo vizioso, in cui all'aggravamento dell'iperglicemia corrisponde un peggioramento dei due momenti patogenetici che la determinano. Inoltre, nella storia naturale del diabete tipo 2, è stata identificata la presenza di una particolare forma di amiloidosi delle insule, detta amilina che, secreta insieme all'insulina, si deposita nell'insula favorendo il progressivo danno anatomico della beta-cellula, fino al suo completo esaurimento funzionale^{6 7}.

Non deve stupire quindi, che la storia naturale del diabete tipo 2 sia caratterizzata da un progressivo deteriorarsi del compenso metabolico, secondario ad una progressiva riduzione della risposta secretiva beta cellulare, dovuta sia ad un danno funzionale che anatomico. La gluco-tossicità può spiegare perché nella storia naturale della malattia ci possano essere esacerbazioni e remissioni; infatti ogni misu-

Cause di fallimento della terapia con OHA

Failure primaria

- 1) diabete LADA
- 2) non osservanza della terapia dietetica

Failure secondaria

- 1) *Malattie intercorrenti*
Infarto del miocardio
Interventi chirurgici
Infezioni
Tireotossicosi
- 2) *Farmaci*
Glucocorticoidi
Diuretici tiazidici
Beta-bloccanti
Acido Nicotinico
- 3) *Inappropriato dosaggio degli ipoglicemizzanti*
- 4) *Mancata osservanza della dieta e dell'attività fisica*
- 5) *Esaurimento cellulare della beta-cellula*

Flow-chart di una secondary failure

- 1) Accertare la validità della diagnosi, escludendo:
 - a) diabete LADA
 - b) diabete secondario a emocromatosi, endocrinopatie, pancreopatie
- 2) In caso di diagnosi confermata controllare:
 - a) compliance alla dieta e alla terapia
 - b) presenza di patologie concomitanti
 - c) assunzione di farmaci diabetogeni
 - d) funzionalità endocrina pancreatica
- 3) Se il paziente è già in terapia orale, anche combinata, a dosaggio ottimale, seguire le seguenti tappe terapeutiche:
 - a) dieta + vita attiva + ipoglicemizzanti orali + Insulina ritardo bedtime (0,1-0,2 U/kg)
 - b) dieta + vita attiva + ipoglicemizzanti orali + Insulina multidosi
 - c) dieta + vita attiva + insulina multidosi

ra terapeutica che riesca a ridurre l'iperglicemia, riducendo l'effetto glucotossico, può migliorare l'insulina secrezione, interrompendo in tal modo il circolo vizioso mediante il quale l'iperglicemia aggrava se stessa con un meccanismo a spirale.

Studi controllati hanno dimostrato che i pazienti divenuti insensibili alla tolbutamide o alla clorpropamide, non traggono alcun vantaggio dalla terapia con glibenclamide o glipizide⁸, suggerendo così che l'insuccesso degli OHA non è un problema legato al farmaco, ma un problema legato alla malattia (progressiva riduzione della secrezione insulinica) o al paziente (scarsa compliance allo stile di vita e/o alla terapia).

Recentemente l'UKPDS^{9,10} ha ulteriormente definito la storia naturale della malattia diabetica mostrando che i fallimenti secondari del trattamento, evidenziati nel corso del tempo, sono legati principalmente alla progressione dell'insufficienza delle cellule beta del pancreas. Lo scopo dello studio era di dimostrare se un trattamento intensivo della glicemia, adottato in pazienti con diabete di tipo 2 di recente insorgenza, potesse rivelarsi capace di ridurre l'incidenza delle complicanze sia micro che macrovascolari. In entrambi i gruppi di diabetici, il controllo glicemico nel corso degli anni è andato, però, gradualmente peggiorando, come dimostrato dal peggiorare dell'HbA_{1c}, per cui la maggior parte dei pazienti studiati ha necessitato di un incremento del regime posologico. Per alcuni pazienti ciò si è tradotto nel passaggio da un trattamento orale ad un regime insulinico. Il 30% dei pazienti in terapia con sulfoniluree e il 22% di quelli in terapia con metformina, hanno dovuto iniziare la terapia con insulina entro 6 anni perché sintomatici o perché la loro glicemia a digiuno era superiore a 270 mg/dl.

Nella secondary failure, però, il peso corporeo svolge un ruolo importante. La riduzione della secrezione insulinica si osserva solo nei pazienti non obesi, mentre in genere i pazienti obesi non mostrano tale riduzione. La valutazione del C-peptide plasmatico è il miglior metodo per valutare la secrezione insulinica. Pazienti non obesi con secondary failure e con ridotta secrezione insulinica, resi euglicemici per un periodo fino a due anni con terapia combinata (insulina e OHA), non hanno dimostrato un miglioramento della secrezione del C-peptide tale da poter sospendere la terapia con insulina, a dimostrazione del fatto che nei pazienti non obesi la secondary failure sia dovuta prevalentemente ad una ridotta secrezione di insulina e sia irreversibile.

Nei pazienti obesi, invece, la secrezione insulinica non tende a ridursi (o si riduce molto meno) e in questi pazienti si assiste ad un progressivo aumento della insulino-resistenza dovuta all'obesità, all'invecchiamento e alla durata del diabete. In effetti è stato dimostrato che il passaggio alla terapia insulinica in molti di questi pazienti può essere prevenuto mediante la perdita di peso o con bypass intestinale¹¹ e che queste modifiche sono accompagnate da un aumento della sensibilità insulinica, mentre la secrezione insulinica non muta o diminuisce di poco.

Queste differenti basi patogenetiche rappresentano quindi la guida per un razionale intervento terapeutico.

COME DIAGNOSTICARE LA "SECONDARY FAILURE"

Il diabete di tipo 2 è una malattia eterogenea che manca di test identificativi diagnostici specifici. Questo è in contrasto con il diabete di tipo 1, in cui i marker di autoimmunità, come gli anticorpi anti acido glutammico decarbossilasi (GAD) e gli anticorpi anti insula (ICA), sono specifici per questa malattia. Ma non tutti i diabetici di tipo 2 sono in realtà diabetici di tipo 2! Si sta, infatti, sempre di più riconoscendo l'esistenza di una forma di diabete di tipo 1 a lenta insorgenza che interessa una considerevole quota di pazienti che sono stati precedentemente etichettati come diabetici di tipo 2. Questa forma di diabete viene chiamata LADA (*latent autoimmune diabetes in adults*)¹² o diabete tipo 1,5. Nel mondo il LADA costituisce dal 5 al 15% di tutti i diabetici di tipo 2. Un recente studio eseguito a Seattle ha mostrato in persone con diabete di tipo 2 di recente diagnosi una incidenza del 16% di positività ai GAD¹³. Studi su popolazioni hanno riportato differenze cliniche fra i pazienti con LADA e quelli con diabete di tipo 2: i LADA sono più giovani alla diagnosi, presentano minori patologie associate della sindrome metabolica, come l'ipertensione, l'ipertrigliceridemia e l'obesità. Presentano, inoltre, in maggior misura i sintomi specifici del diabete¹⁴⁻¹⁶. In realtà le differenze sono veramente minime e questi pazienti sono praticamente indistinguibili dai diabetici di tipo 2, come è stato anche dimostrato dal suddetto studio di Seattle in cui è stato osservato una sovrapposizione del 95% dei parametri clinici tra i pazienti GAD+ e GAD-¹³. L'importanza di questa

forma di diabete sta nel fatto che questi pazienti vanno verso un rapido esaurimento funzionale delle beta-cellule e quindi verso la necessità di terapia insulinica. Uno studio svedese ha, infatti, dimostrato che l'83% di pazienti GAD+ erano in terapia insulinica entro 5 anni dalla diagnosi, contro solo il 10% dei pazienti GAD-¹⁷.

Da quanto detto sembrerebbe logico che nei pazienti con fallimento secondario, soprattutto in quelli con le caratteristiche fenotipiche accennate, si andassero a dosare i marker di autoimmunità (GAD e ICA) e il sistema HLA DR3/DR4. Ma in effetti gli studi in nostro possesso ancora non giustificano l'utilizzo di queste costose, complesse e ancora poco diffuse metodiche per la diagnosi della "secondary failure".

Un metodo più semplice e alla portata di quasi tutti i laboratori è il dosaggio del peptide C, che essendo secreto in quantità equimolare con l'insulina e venendo estratto dal fegato in quantità trascurabile, ci fornisce un dato molto veritiero della secrezione insulinica. Il test al glucagone è il più ampiamente usato ai fini della classificazione del diabete e del suo trattamento clinico. Esso è rapido, semplice, conveniente, ha una elevata riproducibilità, i risultati sono di facile interpretazione e il valore predittivo per quanto riguarda la risposta della beta-cellula, risulta elevato^{18,19}. Tuttavia l'esito del test dipende dalla concentrazione glicemica prevalente, per cui conviene effettuare il test con valori glicemici non molto elevati. Il test si esegue dosando il peptide C di base e dopo 6' dallo stimolo con 1 mg di glucagone endovena. Si definisce come normosecretore un paziente che ha un peptide C basale di almeno 0,6 nM e di 1,5 nM dopo lo stimolo¹⁹.

Recentemente Taverna ha dimostrato che l'HOMA, che è il semplice rapporto tra insulina e glicemia e che valuta l'insulino-resistenza e la residua secrezione insulinica, è un semplice e buon predittore della necessità della terapia insulinica nel diabete di tipo 2 superiore agli indici clinici²⁰. Ma per fare diagnosi di fallimento secondario non dobbiamo assolutamente dimenticare che altre condizioni morbose possono determinare la non risposta agli OHA. Il paziente potrebbe presentare un diabete secondario a pancreopatia, a emocromatosi o ad altre endocrinopatie. Ancora, la diagnosi di fallimento secondario deve essere posta dopo aver escluso che un paziente correttamente diagnosticato come di tipo 2 sia affetto anche da altra patologia intercorrente atta a modificare la resistenza all'insulina, che assuma farmaci che

interagiscono con la secrezione o con l'azione insulinica (ad esempio corticosteroidi, beta-bloccanti ecc.) o che presenti inadeguata compliance alla dieta e alla terapia, nel qual caso dovrà essere fatto ogni sforzo per motivare meglio il paziente.

In sintesi quindi, clinicamente è possibile dividere i pazienti mal compensati con la terapia ipoglicemizzante orale in tre sottogruppi:

- 1) soggetti obesi che spesso mal seguono le indicazioni dietetiche e terapeutiche e in cui è molto probabile che l'insulino-resistenza sia il fattore determinante del fallimento secondario. In questi soggetti va fortemente stressata l'importanza dello stile di vita e spesso ricevono un beneficio dall'ulteriore associazione terapeutica con i glitazoni²¹⁻²⁴. Difficilmente però anche la triplice terapia riesce a raggiungere i target glicemici del controllo metabolico ottimale^{25,26}, anche se si riesce ad abbassare la HbA_{1c} in maniera significativa;
- 2) soggetti con quadro clinico, pattern HLA DR3 o DR4 ed eventuale positività per ICA e GAD, che devono essere considerati come diabetici di tipo 1 a lenta insorgenza e che quindi richiedono la terapia insulinica;
- 3) soggetti normopeso, che allo stato attuale delle nostre conoscenze non rispondono più alla terapia orale senza altre cause apparenti e che devono quindi essere considerati i veri soggetti con "secondary failure".

Ma esistono dei valori glicemici oltre i quali si può parlare di fallimento secondario?

Fino a parecchi anni fa un paziente era in fallimento secondario quando la sua glicemia a digiuno era >180 mg/dl e quella post-prandiale era >250 mg/dl da almeno tre mesi²⁷. Dopo tutti gli studi che hanno inequivocabilmente dimostrato che solo un buon controllo metabolico riesce a prevenire o a ritardare le complicanze croniche, si può parlare di secondary failure tutte le volte che il paziente per parecchi mesi e nonostante una ottimale dieta e terapia, non riesce a raggiungere i target glicemici che sono HbA_{1c} < 7%, glicemia a digiuno < 140 mg/dl e glicemia post-prandiale < 160 mg/dl.

IL DILEMMA DELLA TERAPIA INSULINICA: MITI O REALTÀ?

Quando la diagnosi di fallimento secondario agli ipoglicemizzanti orali è stata confermata, la lette-

ratura consiglia unanimemente di passare alla terapia insulinica. Infatti, il rischio che persistenti valori iperglicemici portino alla comparsa o all'aggravamento delle complicanze croniche è stato ormai accertato senza ombra di dubbio, per cui va sfatato il vecchio concetto che il diabete di tipo 2 sia una forma lieve di malattia che permette anche il mantenimento di alti valori glicemici.

Ancora purtroppo molte perplessità sussistono tra i medici nel dover trattare con insulina un paziente diabetico di tipo 2, spesso obeso, in cui l'insulino-resistenza gioca un ruolo patogenetico fondamentale ed in cui la secrezione insulinica è spesso normale o solamente appena ridotta.

Nel 1988, ma siamo ancora molto lontani dal DCCT e dall'UKPDS, è comparso sul *British Medical Journal* un editoriale dal titolo "Insulina per il diabete non insulino-dipendente?"²⁸ che ben si addice a questo atteggiamento mentale. È chiaro che nel caso del paziente obeso, bisogna sempre mettere in atto tutte quelle misure che con interventi sullo stile di vita (dieta e attività fisica) e con terapie adeguate (anche con l'impiego dei glitazoni), possano far raggiungere gli obiettivi terapeutici; ma se tutti questi sforzi falliscono, non possiamo abbandonare il paziente a vivere in uno stato di costante iperglicemia e allora, anche in questo caso, dobbiamo ricorrere all'insulina.

Le remore all'impiego dell'insulina nei pazienti di tipo 2 sono di differente natura. Innanzi tutto esistono problemi di natura psicologica, in quanto questo tipo di terapia richiede una particolare precisione nel dosaggio e nella tecnica di somministrazione nonché nell'autocontrollo. Molti pazienti adulti o anziani hanno molte difficoltà a gestire questa terapia o non vogliono modificare le proprie abitudini. Il medico inoltre dovrebbe impiegare una considerevole quantità di tempo nell'educazione di questi pazienti, tempo che invece non viene richiesto per la terapia con OHA.

Ma oltre a questi aspetti di natura psicologica, esistono anche delle perplessità su base fisiopatologica. Uno dei grandi problemi della terapia insulinica è che il trattamento sottocutaneo con insulina espone i tessuti periferici ad alte concentrazioni dell'ormone; infatti per poter avere una fisiologica concentrazione epatica, dato che l'insulina non proviene direttamente dal circolo portale, dobbiamo usare alti dosaggi. Inoltre le alte dosi utilizzate possono anche essere dovute all'insulino-resistenza caratteristica di questi pazienti. L'iperinsulinemia periferica che ne consegue è

stata ritenuta responsabile dell'aggravamento delle complicanze vascolari e dell'incremento del peso corporeo che spesso consegue alla terapia insulinica. È stato infatti ipotizzato che l'insulina possa avere un'azione aterogena quale fattore di crescita²⁹, oppure un'azione ipertensivante³⁰⁻³², oltre che anabolica.

Ma l'insulina non deve essere "demonizzata" quale favorente le complicanze cardiovascolari. Ricordiamo per esempio che ha azione antiaggregante piastrinica³⁴ e che non è la responsabile dell'ipertensione³³, in quanto nell'ipertensione l'iperinsulinemia è solamente la conseguenza compensatoria dell'insulino-resistenza che a sua volta è invece il vero fattore patogenetico dell'ipertensione stessa. In questo caso l'insulina sarebbe solo uno spettatore innocente!

E proprio da qualche anno è stato dimostrato che subito dopo un infarto acuto la terapia intensiva con insulina diminuisce la morbilità e la mortalità cardiovascolare, rispetto alla terapia tradizionale³⁵.

SCHEMI DI TERAPIA

Il primo approccio al paziente con fallimento secondario è quello di associare alla terapia con OHA una dose serale di insulina ritardo. La validità di questa associazione è stata ormai ben documentata dalla letteratura. In tali pazienti l'iperglicemia a digiuno è causata da una incompleta soppressione della sintesi epatica basale di glucosio da parte degli OHA. Anche se la sulfanilurea e/o la metformina agiscono ancora, esse non riescono a produrre gli effetti ipoglicemizzanti desiderati. L'insulina somministrata al momento di coricarsi trae vantaggio dalla diversa sensibilità all'insulina del fegato rispetto ai tessuti periferici. Basse dosi di insulina sopprimono in maniera efficace la sintesi epatica di glucosio e hanno un effetto minore nello stimolare la captazione muscolare del glucosio. Mediante la somministrazione di una modesta dose serale di insulina ad azione intermedia come la NPH, si può riportare alla normalità la produzione basale di glucosio da parte del fegato e nello stesso tempo si riduce il rischio di ipoglicemie, in quanto la captazione muscolare è stimolata in maniera minima.

Quando però anche in questo modo non si riesce a raggiungere un ottimale controllo metabolico, allora la terapia insulinica multidose deve essere presa in considerazione, anche se questa terapia

comporta un maggiore aumento di peso e anche se per alcune caratteristiche inaspettate dell'assorbimento dell'insulina nei pazienti obesi, questi soggetti difficilmente riescano a raggiungere il buon compenso anche con alte dosi di insulina. Ryysy³⁶ ha infatti recentemente dimostrato che le preparazioni ad azione rapida dell'insulina nei pazienti obesi non vengono assorbite così rapidamente come ci si potrebbe attendere. Infatti l'insulina regolare è ancora attiva 8 h dopo la somministrazione. Poiché quindi il raggiungimento di una $HbA_{1C} < 7\%$ è difficilmente raggiungibile in questi pazienti, anche utilizzando alte dosi di insulina, negli ultimi anni si è andato sempre più affermando nel diabete tipo 2, il concetto della terapia insulinica combinata con OHA. Diversi modelli di tale combinazione hanno mostrato di migliorare il controllo glicemico, di ridurre il fabbisogno insulinico e l'incremento di peso. Passeremo adesso in rassegna quello che la medicina basata sull'evidenza ci dice di alcune combinazioni e sull'uso clinico che ne possiamo quindi dedurre.

a) Sulfoniluree + insulina

Questa combinazione ha dimostrato in numerosi trial di migliorare il compenso glicemico in maniera modesta, mentre ha un buon effetto sulla riduzione del dosaggio insulinico, riuscendo ad abbassare del 40% la dose giornaliera totale di insulina necessaria per raggiungere i target glicemici³⁷⁻³⁹. L'associazione di sulfoniluree due volte al giorno più l'insulina ritardo bedtime può permettere al paziente di evitare o ritardare la progressione verso una seconda puntura di insulina⁴⁰. In una metanalisi di 16 studi controllati, per un totale di 351 pazienti, tale combinazione migliorava il compenso glicemico (1,1% di riduzione di HbA_{1C} vs. 0,25 con la sola terapia insulinica), riduceva il fabbisogno insulinico di circa 12 U/die e senza incremento del peso corporeo⁴¹.

In uno studio finlandese⁴², in cui la sola terapia orale aveva fallito, i pazienti erano assegnati ad uno dei seguenti quattro regimi terapeutici in associazione sempre alle sulfoniluree: NPH al mattino, NPH alla sera, iniezioni due volte al giorno o iniezioni multiple. Tutti e quattro i regimi erano associati ad un migliorato controllo. Il gruppo con NPH serale dimostrava però la maggiore riduzione di HbA_{1C} ed il minore incremento ponderale (1,2 kg rispetto a 1,8-2,9 kg degli altri gruppi).

Un'ulteriore dimostrazione della validità dell'asso-

ciazione sulfoniluree-insulina bedtime ci è data dallo studio VACSDM⁴³, che ci dimostra come l'aggiunta di glipizide all'insulina bedtime porta ad un'ulteriore riduzione dello 0,4% dell' HbA_{1C} , anche se non si raggiunge mai il target di $HbA_{1C} < 7\%$. Inoltre anche aumentando ulteriormente il numero delle somministrazioni di insulina, non si hanno significative riduzioni dei livelli di HbA_{1C} .

Uno studio ha voluto valutare se in diabetici di tipo 2 in fallimento secondario alle sulfoniluree, fosse più vantaggiosa l'aggiunta di metformina o di insulina NPH bedtime⁴⁴. Entrambi i gruppi di trattamento presentavano un uguale miglioramento dell' HbA_{1C} , ma la metformina era più efficace sulla glicemia post-prandiale, mentre l'NPH lo era su quella a digiuno. La metformina era meglio accettata dai pazienti e presentava un lieve vantaggio sull'incremento ponderale.

b) Sulfoniluree + insulina lispro

La combinazione di sulfoniluree con l'analogo dell'insulina a breve durata di azione è stata valutata in alcuni piccoli trial. In uno studio, 131 pazienti in fallimento con OHA, continuavano a ricevere glibenclamide (10 mg 2 volte al giorno) ed erano assegnati per tre mesi a lispro prima dei pasti, metformina al massimo dosaggio o insulina NPH bedtime. Il gruppo con lispro mostrava la maggiore riduzione dei livelli di HbA_{1C} (2,35 vs. 1,9%), ma anche il maggior incremento ponderale⁴⁵.

Un altro studio crossover, 25 pazienti con secondary failure, continuavano la somministrazione di sulfoniluree, oppure aggiungevano insulina lispro prima dei pasti per 4 mesi. Il trattamento di associazione riduceva in maniera significativa la glicemia post-prandiale e l' HbA_{1C} ⁴⁶.

In un altro studio sono stati confrontati gli effetti della somministrazione due volte al giorno di lispro o di insulina regolare associata ad NPH. L'insulina lispro migliorava la glicemia postprandiale, la qualità di vita e le ipoglicemie notturne, mentre l' HbA_{1C} era sovrapponibile nei due gruppi⁴⁷.

c) Repaglinide + insulina

La repaglinide che stimola la secrezione insulinica con un'azione di breve durata, è stata esaminata in terapia combinata con l'insulina. Un recente trial ha esaminato la sicurezza e l'efficacia della repaglinide in associazione con NPH bedtime rispetto alla sola repaglinide o a NPH più placebo⁴⁸. Il control-

lo glicemico era migliore nel gruppo che riceveva repaglinide più insulina. Questo effetto positivo era però accompagnato da un significativo incremento di ipoglicemie di grado lieve.

d) Metformina + insulina

Questa biguanide ha mostrato di restaurare il controllo glicemico soprattutto nei pazienti obesi con insulino-resistenza, mediante la soppressione dell'output epatico del glucosio. Questa sostanza ha mostrato pure avere effetti benefici sul peso corporeo e su tutte le altre componenti della sindrome da insulino-resistenza.

La metformina aggiunta alla terapia insulinica ha ridotto il fabbisogno insulinico tra il 15 e il 32% in diabetici di tipo 2^{49,50}. L'uso di questa associazione in diabetici scompensati, dopo 6 mesi di trattamento, ha ridotto l'HbA_{1c} più della sola terapia insulinica (6,7 vs. 7,7%), utilizzando anche un minor dosaggio insulinico (96 U/die vs. 129 U/die)⁵¹. In un altro recente studio⁵², 96 pazienti sono stati assegnati a NPH bedtime più uno dei seguenti regimi terapeutici: glibenclamide (10,5 mg), metformina (2 g/die), glibenclamide più metformina, una seconda iniezione mattutina di NPH. L'insulina bedtime era dosata in maniera da avere una glicemia mattutina di 108 mg/dl e i pazienti sono stati seguiti per un anno. Ogni combinazione è stata abbastanza efficace, provocando la riduzione dell'HbA_{1c} a livelli tra 1,9 e 2,8%. Il gruppo con metformina ha dimostrato una progressiva riduzione dei livelli di HbA_{1c}, con valori a 12 mesi di 7,2%, significativamente più bassi degli altri gruppi. Questi pazienti inoltre guadagnavano meno peso ed erano soggetti a minori episodi ipoglicemici. Tong ha dimostrato che l'aggiunta di metformina alle sulfoniluree e a NPH bedtime determinava un miglior compenso glicemico e una riduzione del fabbisogno insulinico⁵³. La sospensione della metformina in questi stessi soggetti peggiorava l'HbA_{1c}.

e) Acarbosio + insulina

Chiasson⁵⁴ e altri autori⁵⁵ hanno dimostrato che l'aggiunta di acarbosio abbassa la glicemia postprandiale in diabetici di tipo 2 sia che siano trattati con insulina che con metformina o sulfoniluree. Questo si riflette in una riduzione significativa dell'HbA_{1c} in tutti i gruppi di trattamento. Il ruolo dell'acarbosio in associazione all'insulina è

confermato da un altro studio⁵⁶ in cui 219 diabetici di tipo 2 in trattamento insulinico sono stati assegnati a ricevere per 24 settimane acarbosio o placebo. Il gruppo ad acarbosio mostrava una riduzione significativa dei livelli dell'HbA_{1c} dello 0,40%, con una riduzione del fabbisogno insulinico dell'8,3%. Un'altra conferma ci viene dallo studio di Kelley del 1998⁵⁷, in cui i diabetici in trattamento con acarbosio ed insulina avevano una riduzione dell'HbA_{1c} dello 0,69% rispetto al gruppo in trattamento con sola insulina. Ma l'acarbosio da solo, se paragonato all'insulina bedtime, non riesce a raggiungere i target terapeutici che sono invece raggiunti dalla somministrazione bedtime di NPH⁵⁸. In tutti i trial si segnalavano gli effetti gastrointestinali avversi che in ogni caso erano però ben tollerati.

f) Tiazolinedioni + insulina

In Italia non è autorizzato l'uso combinato dei tiazolinedioni con l'insulina. Questi composti si possono usare solamente in combinazione con metformina nei pazienti obesi e in combinazione con sulfoniluree solo nei pazienti che mostrano intolleranza alla metformina o per i quali la metformina è controindicata. Però nell'ambito di una rassegna che prende in considerazione le esperienze scientifiche internazionali, mi è sembrato giusto presentare anche i lavori su questa associazione terapeutica.

I tiazolinedioni aumentano la sensibilità dei tessuti periferici all'insulina e hanno dimostrato di migliorare il controllo glicemico nei diabetici di tipo 2. Essendo in commercio da relativamente poco tempo, non abbiamo a disposizione un gran numero di trials controllati sull'uso combinato di questa classe di farmaci con l'insulina. Riporto qui alcuni trials con troglitazone, anche se questo è stato eliminato dal commercio per i gravi effetti collaterali epatici.

In uno studio di 350 pazienti con scarso controllo glicemico⁵⁹ ed valori di HbA_{1c} compresi tra 8% e 12%, i pazienti sono stati assegnati a ricevere, oltre all'insulina, 200 mg o 600 mg di troglitazone vs. placebo per 26 settimane. I gruppi con troglitazone avevano un decremento medio dell'HbA_{1c} dello 0,8 e dell'1,4% (rispettivamente per i due dosaggi) e una riduzione della dose insulinica rispettivamente dell'11 e del 29%.

In un altro studio⁶⁰, sempre di 26 settimane, i diabetici sono stati randomizzati a ricevere 200 o 400

mg di troglitazone o placebo, con l'end point di vedere la riduzione della dose di insulina. I pazienti in trattamento con il troglitazone hanno avuto una riduzione della dose insulinica del 22 e del 27% per i due dosaggi. Nel gruppo a 400 mg, inoltre, il 15% dei pazienti ha potuto sospendere la terapia insulinica senza peggiorare il controllo metabolico.

Studi preliminari indicano che l'uso combinato dell'insulina con i nuovi glitazoni (pioglitazone e rosiglitazone), può pure dare un effetto benefico nel migliorare il compenso glicemico. Il pioglitazone ha dimostrato un effetto additivo dose-dipendente con l'insulina nel ridurre i livelli di HbA_{1c}⁶¹. Dopo 6 settimane di monoterapia insulinica ad una o due somministrazioni di insulina, i pazienti sono stati randomizzati a ricevere placebo o pioglitazone (15 o 30 mg/die); una significativa riduzione dei livelli di HbA_{1c} è stata osservata nel gruppo in trattamento con modeste riduzioni invece della dose insulinica. Si notava però un lieve incremento del peso corporeo, di ipoglicemie e di edemi nel gruppo in trattamento con pioglitazone (rispettivamente 5, 7 e 8%).

In uno studio con rosiglitazone⁶², 319 diabetici di tipo 2 in cattivo compenso con due somministrazioni di insulina, hanno ricevuto 2 o 4 mg del farmaco, due volte al giorno. Dopo 26 settimane il gruppo con il più alto dosaggio del farmaco mostrava una riduzione dell'1,2% dell'HbA_{1c} e una riduzione del 12% del fabbisogno insulinico. Entrambi i dati erano statisticamente significativi rispetto al placebo.

Però le attuali preparazioni di insulina ad azione intermedia hanno delle limitazioni. L'insulina NPH ha soprattutto due limitazioni. Se essa viene somministrata prima di andare a letto, il maggior calo della glicemia si ha durante le prime ore del mattino. Questo aumenta il rischio di ipoglicemie notturne e limita l'uso di adeguate dosi di insulina. Inoltre, la durata dell'azione dell'insulina NPH è troppo corta per controllare adeguatamente la glicemia nel pomeriggio e dopo la cena del giorno dopo. Un'alternativa alla NPH potrebbe essere l'insulina umana zinco cristallina, ma questa presenta un'alta variabilità nell'assorbimento con conseguenti oscillazioni glicemiche e frequenti ipoglicemie.

g) Insulina glargine

L'introduzione dell'insulina glargine, un analogo biosintetico dell'insulina ad azione prolungata, può totalmente modificare le opzioni di tratta-

mento del diabete nella prossima decade, con o senza l'aggiunta di ipoglicemizzanti orali. Questo analogo nel sottocute forma un microprecipitato, con un conseguente ritardato assorbimento dal sito di iniezione. Inoltre non presenta picchi e ha una durata di azione di circa 24 h o più. La sua cinetica mima quindi esattamente la fisiologica secrezione insulinica basale dei soggetti non diabetici nella fase post-assorbitiva⁶³.

Recenti trial clinici hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza dell'insulina glargine confrontata con l'insulina NPH in diabetici di tipo 2⁶⁴. In uno studio randomizzato della durata di un anno⁶⁵, 426 diabetici di tipo 2 con secondary failure, sono stati randomizzati a ricevere, oltre agli OHA, insulina NPH o glargine. Il target della glicemia a digiuno era di 120 mg/dl. Entrambe le insuline raggiungevano il controllo glicemico, anche in termini di HbA_{1c} (8,3 vs. 8,2%). Ad un anno non c'erano neanche differenze significative per quanto riguarda il peso corporeo o le dosi di insulina. Ma nei pazienti a glargine c'era una significativa minore incidenza di eventi ipoglicemici rispetto a quelli in terapia con NPH (9,9 vs. 24%). Inoltre i diabetici con glargine avevano una glicemia dopo cena più bassa del gruppo a NPH (178,2 mg/dl vs. 192,6 mg/dl), indicando quindi un controllo postprandiale migliore con la glargine.

Anche Rosenstock⁶⁶ ha confrontato la glargine con l'NPH somministrata una o due volte al giorno in 518 diabetici che erano già in terapia insulinica. Anche in questo studio il grado di compenso era sovrapponibile, ma il gruppo con glargine aveva una significativa minore incidenza di ipoglicemie notturne ed eventi avversi.

CONCLUSIONI

Dagli studi presentati, si evince che il primo passo in caso di insuccesso secondario agli ipoglicemizzanti orali deve essere la terapia combinata e possibilmente quella con insulina bedtime. Si è visto pure che esistono molte possibili combinazioni di terapia insulinica associata alla terapia con OHA. In teoria, tenendo conto dei vari OHA, dei vari tipi di insulina e dei vari schemi di somministrazione, sarebbero possibili circa 63 diverse combinazioni. In attesa di ulteriori e definitivi trial, quali scelte dobbiamo fare sulla base delle attuali conoscenze? Quali fattori determinano le scelte in un determinato paziente?

Io credo che nella scelta dovremmo considerare una varietà di parametri che siano anche da condividere con il paziente:

- 1) **minimizzare l'incremento ponderale:** la metformina e gli inibitori dell'alfa-glucosidasi associati all'insulina bedtime sembrano offrire un beneficio maggiore. La terapia con sulfoniluree più insulina si accompagna anche ad un minor incremento ponderale rispetto alla sola terapia insulinica;
- 2) **minimizzare il rischio di ipoglicemie:** questo è un goal difficile da raggiungere con la terapia insulinica. Però, come già presentato, una somministrazione bedtime di insulina, in combinazione soprattutto con metformina, tiazolinedioni e acarbiosio è capace di raggiungere questo obiettivo. L'uso di analoghi a rapida azione, nel caso di fallimento dello schema bedtime, potrebbe avere un suo ruolo nel ridurre le ipoglicemie random trovate invece con l'uso delle insuline NPH. La recente introduzione in commercio dell'analogo ad azione lunga glargine, potrebbe risolvere in maniera soddisfacente questo problema;
- 3) **ridurre l'insulino-resistenza:** le terapie di combinazioni che utilizzano la metformina e soprattutto i tiazolinedioni sembrano raggiungere efficacemente questo scopo;
- 4) **aumentare la compliance:** la monosomministrazione insulinica è senz'altro molto gradita dal paziente, che più facilmente così segue le prescrizioni terapeutiche e di conseguenza forse meglio riesce a raggiungere un accettabile controllo metabolico.

Valutando tutti questi parametri ed adattandoli al singolo paziente da trattare, possiamo quindi fare una scelta oculata e basata sulle evidenze scientifiche e che potrà portare questi pazienti, così difficili da trattare, a raggiungere un miglior compenso glicemico e a ridurre quindi in definitiva le loro complicanze croniche.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Haupt E, Laube F, Loy H, Schoffling K. *Secondary failures in modern therapy of diabetes mellitus with blood glucose lowering sulfonamides.* Med Klin 1977;72:1529.
- 2 Gutniak M, Karlander S, Efendic S. *Glyburide decreases insulin requirement, increases B-cell response to mixed meals and does not affect insulin sensitivity: effects of short and long term combined treatment in secondary failure to sulfonylurea.* Diabetes Care 1987;10:545-54.
- 3 Groop LC, Pelkonen R, Koskimies S, Bottazzo GF, Doniach D. *Secondary failure to treatment with oral antidiabetic agents in non-insulin dependent diabetes.* Diabetes Care 1986;9:129-33.
- 4 Pontiroli AE, Calderara A, Pozza G. *Secondary failure of oral glucagonomic agents: frequency, glucagon causes and management.* Diabetes Metab Rev 1994;10:31.
- 5 Rifkin H. *The physician's guide to type II Diabetes (NIDDM): diagnosis and treatment.* New York: American Diabetes Association 1984:21.
- 6 Clark A, Cooper GJS, Lewis CE, Willis AC, Morris JF, Reid KBM, et al. *Islet amyloid formed from diabetes-associated peptide may be pathogenetic in type 2 diabetes.* Lancet 1987;2:231.
- 7 Porte D Jr, Kahn SE. *Beta-cell dysfunction and failure in type 2 diabetes: potential mechanism.* Diabetes 2001;50(Suppl 1):S160-3.
- 8 Lev JD, Zeidler A, Kumar D. *Glyburide and Glipizide in treatment of diabetic patients with secondary failures to Tolazamide or Chlorpropamide.* Diabetes Care 1987;10:679-82.
- 9 United Kingdom Prospective Diabetes Study 16. *Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: A progressive disease.* Diabetes 1995;44:1249-58.
- 10 Ahmed S, Clark A, Matthews DR. *Progressive decline of B-cell function in non-insulin dependent diabetes.* Curr Opin Endocrinol Diab 1997;4:300.
- 11 Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, Long SB, Morris PG, Brown BM, et al. *Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus.* Ann Surg 1995;222:339.
- 12 Pozzilli P, Di Mario U. *Autoimmune diabetes not requiring insulin at diagnosis (latent autoimmune diabetes of the adult): definition, characterization and potential prevention.* Diabetes Care 2001;24:1460-7.
- 13 Juneja R, Hirsch IB, Nalk RG, Brooks-Worrell BM, Greenbaum CJ, Palmer JP. *Islet cell antibodies and glutamic acid decarboxylase antibodies, but not the clinical phenotype, help to identify type 1(1/2) diabetes in patients presenting with type 2 diabetes.* Metabolism 2001;50:1008-13.
- 14 Tuomi T, Carlsson A, Li H, Isomaa B, Miettinen A, Nilsson A, et al. *Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies.* Diabetes 1999;48:150-7.
- 15 Lohmann T, Kellner K, Verlohren HJ, Krug J, Steindorf J, Scherbaum WA, et al. *Titre and combination of ICA and autoantibodies to glutamic acid decarboxylase discriminate two clinically distinct types of latent autoimmune diabetes in adults (LADA).* Diabetologia 2001;44:1005-10.

- ¹⁶ Schernthaner G, Hinks S, Kopp HP, Muzyka B, Streit G, Kroiss A. *Progress in the characterisation of slowly progressive autoimmune diabetes in adult patients (LADA or type 1.5 diabetes)*. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;109(Suppl 2):S 94.
- ¹⁷ Borg H, Gottsater A, Landin-Olsson M, Fernlund P, Sundkvist G. *High levels of antigen-specific islet antibodies predict future beta-cell failure in patients with onset of diabetes in adult age*. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3032-8.
- ¹⁸ Faber OK, Binder C. *C-Peptide response to glucagon. A test for the residual B-cell function in diabetes mellitus*. *Diabetes* 1977;26:605-10.
- ¹⁹ Hother-Nielsen O, Faber O, Sorensen NS, Beck-Nielsen H. *Classification of newly diagnosed diabetic patients as insulin-requiring or non insulin-requiring based on clinical and bio-chemical variables*. *Diabetes Care* 1988;11:531-7.
- ²⁰ Taverna MJ, Pacher N, Bruzzo F, Slama G, Selam JL. *Beta-cell function evaluated by HOMA as a predictor of secondary sulphonylurea failure in type 2 diabetes*. *Diabet Med* 2001;18:584-88.
- ²¹ Horton ES, Whitehouse F, Ghazzi MN, Venable TC, Whitcomb RW. *Troglitazone in combination with sulphonylurea restores glycemic control in patients with type 2 diabetes*. *Diabetes Care* 1998;21:1462-9.
- ²² Inzucchi SE, Maggs DG, Spollett GR, Page SL, Rife FS, Walton V, et al. *Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in type II diabetes mellitus*. *N Engl J Med* 1998;338:867-73.
- ²³ Fonseca V, Rosenstock J, Patwardhan R, Salzman A. *Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial*. *JAMA* 2000;283:1695-1702.
- ²⁴ Charpentier G. *Oral combination therapy for type 2 diabetes*. *Diabetes Metab Res Rev* 2002;18(Suppl 3):S70-6.
- ²⁵ Yale JF, Valiquett TR, Ghazzi MN, Owens-Grillo JK, Whitcomb RW, Foyt HL. *The effect of a thiazolidinedione drug, troglitazone, on glycemia in patients with type 2 diabetes poorly controlled with sulphonylurea and metformin. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. *Ann Intern Med* 2001;134:737-45.
- ²⁶ Kiayias JA, Viachou ED, Theodosopoulou E, Lakka-Papadodima E. *Rosiglitazone in combination with glimepiride plus metformin in type 2 diabetic patients*. *Diabetes Care* 2002;25:1251-2.
- ²⁷ Genuth S. *Insulin use in NIDDM*. *Diabetes Care* 1990;13:1240-64.
- ²⁸ Holman RR. *Insulin for the non-insulin-dependent?* *Br Med J* 1988;296:1469.
- ²⁹ Stout RW. *Diabetes and atherosclerosis: the role of insulin*. *Metabolism* 1985;34:7.
- ³⁰ De Fronzo RA. *The effect of insulin on renal sodium metabolism - a review with clinical implications*. *Diabetologia* 1981;21:165.
- ³¹ Rowe JW, Young YB, Minaker KL, Stevens AL, Pallotta J, Landsberg L. *Effects of insulin and glucose infusions on sympathetic nervous system activity in normal man*. *Diabetes* 1981;30:219-25.
- ³² Anfossi G, Cavalot F, Massucco P, Mattiello L, Mularoni E, Burzacca S, et al. *Insulin increases spontaneous and angiotensin-II induced endothelin-1 production in smooth muscle cells from human microvessels*. *Diabetes* 1992;41(Suppl 1):16A.
- ³³ Heise T, Magnusson K, Heinemann L, Sawicki PT. *Insulin resistance and the effect of insulin on blood pressure in essential hypertension*. *Hypertension* 1998;32:243-8.
- ³⁴ Trovati M, Anfossi G, Cavalot F, Massucco P, Mularoni E, Emanuelli G. *Insulin reduces platelet sensitivity to aggregating agents: studies in vitro and in vivo*. *Diabetes* 1988;37:780-6.
- ³⁵ Malmberg K, Ryden L, Efendic S. *On behalf of the DIGAMI Study Group. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year*. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:57.
- ³⁶ Ryysy L, Hakkinen AM, Goto T, Vehkavaara S, Westerbacka J, Halavaara J, et al. *Hepatic fat content and insulin action on free fatty acids and glucose metabolism rather than insulin absorption are associated with insulin requirements during insulin therapy in type 2 diabetic patients*. *Diabetes* 2000;49:749-58.
- ³⁷ Riddle MC, Schneider J, for the Glimepiride Combination Group. *Beginning insulin treatment of obese patients with evening 70/30 insulin plus glimepiride versus insulin alone*. *Diabetes Care* 1998;21:1052-7.
- ³⁸ Buse JB. *Overview of current therapeutic options in type 2 diabetes: rationale for combining oral agents with insulin therapy*. *Diabetes Care* 1999;22(Suppl 3):C 65.
- ³⁹ Trischitta V, Italia S, Borzi V, Tribulato A, Mazzarino S, Squatrito S, et al. *Low-dose bedtime NPH insulin treatment of secondary failure to glyburide*. *Diabetes Care* 1989;12:582-5.
- ⁴⁰ Stehouwer MHA, DeVries JH, Lumeij JAE, Ader HJ, Engbers AMS, van Iperen A, et al. *Combined bedtime insulin-daytime sulphonylurea regimen compared with two different daily insulin regimens in type 2 diabetes: effects on HbA_{1c} and hypoglycemia rate - a randomised trial*. *Diabetes Metab Res Rev* 2003;19:148-52.
- ⁴¹ Johnson JL, Wolf SL, Kabadi UM. *Efficacy of insulin and sulphonylurea combination therapy in type II diabetes: a meta-analysis of the randomized placebo-controlled trials*. *Arch Intern Med* 1996;156:259-64.

- ⁴² Yki-Jarvinen H, Kauppila M, Kujansuu E, Lahti J, Marjanen T, Niskanen L, et al. *Comparison of insulin regimens in patients with non insulin-dependent diabetes mellitus*. *N Engl J Med* 1992;327:1426-33.
- ⁴³ Abaira C, Colwell JA, Nuttall FQ, Sawin CT, Nagel NJ, Comstock JP, et al. *Veterans Affairs Cooperative Study on glycemic control and complications in type II diabetes (VACSDM): results of the feasibility trial*. *Diabetes care* 1995;18:1113-23.
- ⁴⁴ Trischitta V, Italia S, Raimondo M, Guardabasso V, Licciardello C, Runello F, et al. *Efficacy of combined treatments in NIDDM patients with secondary failure to sulphonylureas. Is it predictable?* *J Endocrinol Invest* 1998;21:744.
- ⁴⁵ Browdos R, Schwartz S, Stuart CA. *Combination of insulin lispro (LP), metformin (MF), or bedtime NPH (NPH) with sulfonylurea (SU) following secondary SU failure (abstract)*. *Diabetes* 1999;48(Suppl 1):A 104.
- ⁴⁶ Feinglos MN, Thacker CH, English J, Bethel MA, Lane JD. *Modification of postprandial hyperglycemia with insulin lispro improves glucose control in patients with type 2 diabetes*. *Diabetes Care* 1997;20:1539-42.
- ⁴⁷ Ross SA, Zinman B, Campos RV, Strack T, for Canadian Lispro Study Group. *Clin Invest Med* 2001;24:292.
- ⁴⁸ Landin-Olsson M, Brogard J-MM, Eriksson J. *The efficacy of repaglinide administered in combination with bedtime NPH insulin in patients with type 2 diabetes: a randomized, semi-blinded, parallel-group, multi-centre trial (abstract)*. *Diabetes* 1999;48(Suppl 1):A17.
- ⁴⁹ Giugliano D, Quatraro A, Consoli G. *Metformin for obese, insulin-treated diabetic patients; improvement in glycemic control and reduction of metabolic risk factors*. *Eur J Clin Pharmacol* 1993;44:107.
- ⁵⁰ Golay A, Guillet-Dauphine N, Fendel A, Juge C, Assal JP. *The insulin-sparing effect of metformin in insulin-treated diabetic patients*. *Diabetes Metab Rev* 1995;11:S63.
- ⁵¹ Avilés-Santa L, Sinding J, Raskin P. *Effects of metformin in poorly controlled insulin*. *Ann Intern Med* 1999;131:182-8.
- ⁵² Yki-Järvinen H, Ryysy L, Nikkilä K, Tulokas T, Vanamo R, Heikkilä M. *Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, controlled trial*. *Ann Intern Med* 1999;130:389-96.
- ⁵³ Tong PC, Chow CC, Jorgensen LN, Cockram CS. *The contribution to glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus receiving combination therapy with insulin*. *Diabetes res Clin Pract* 2002;57:93-8.
- ⁵⁴ Chiasson JL, Josse RG, Hunt JA, Palmason C, Rodger NW, Ross SA. *The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: a multicenter controlled clinical trial*. *Ann Intern Med* 1994;121:928.
- ⁵⁵ Standl E, Baumgartl HJ, Fuchtenbusch M, Stemplinger J. *Effect of acarbose on additional insulin therapy in type 2 diabetic patients with late failure of sulphonylurea therapy*. *Diabetes Obes Metab* 1999;1:215-20.
- ⁵⁶ Coniff RF, Shapiro JA, Seaton TB, Hoogwerf BJ, Hunt JA. *A double-blind placebo-controlled trial evaluating the safety and efficacy of acarbose for the treatment of patients with insulin-requiring type II diabetes*. *Diabetes Care* 1995;18:928-32.
- ⁵⁷ Kelley DE, Bidot P, Freedman Z, Haag B, Podlecki D, Rendell M, et al. *Efficacy and safety of acarbose in insulin-treated patients with type 2 diabetes*. *Diabetes Care* 1998;21:2056-61.
- ⁵⁸ Lopez-Alvarenga JC, Aguilar-Salinas CA, Velasco-Perez ML, Arita-Melzer O, Guillen LE, Wong B, et al. *Acarbose vs. bedtime NPH insulin in the treatment of secondary failures to sulphonylurea-metformin therapy in type 2 diabetes mellitus*. *Diabetes Obes Metab* 1999;1:29-35.
- ⁵⁹ Schwartz S, Raskin P, Fonseca V, Graveline JF for the Troglitazone and Exogenous Insulin Study Group. *Effect of troglitazone in insulin-treated patients with type II diabetes mellitus*. *N Eng J Med* 1998;338:861-6.
- ⁶⁰ Buse J, Gumbiner B, Mathias NP, Nelson DM, Faja BW, Whitcomb RW for the Troglitazone Insulin Study Group. *Troglitazone use in insulin-treated type 2 diabetic patients*. *Diabetes Care* 1998;21:1455-61.
- ⁶¹ Rubin C, Egan J, Schneider R. *Pioglitazone 014 Study Group. Combination therapy with pioglitazone and insulin in patients with type 2 diabetes (abstract)*. *Diabetes* 1999;48(Suppl 1):A110.
- ⁶² Raskin P, Rendell M, Riddle MC, Dole JF, Freed M, Rosenstock J for the Rosiglitazone Clinical Trials Study Group. *A randomized trial of rosiglitazone in patients with inadequately controlled insulin-treated type 2 diabetes*. *Diabetes Care* 2001;24:1226-32.
- ⁶³ Bolli GB, Owens D, Evans M, Ogunku A, Beck P, Kurzhals R. *Comparison of the sc absorption of HOE 901 and NPH human insulin in type 2 diabetic subjects (Abstract 0480)*. *Diabetes* 1999;48(Suppl 1):A111.
- ⁶⁴ Taylor R, Davies R, Fox C, Sampson M, Weaver J, Wood L. *Optimal insulin treatment for type 2 diabetes: a multicentre randomized crossover study (abstract)*. *Diabetes* 1999;48(Suppl 1):A 112.
- ⁶⁵ Yki-Jarvinen H, Dressler A, Ziemer M. *Less nocturnal hypoglycaemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes: HOE 901/3002 Study Group*. *Diabetes Care* 2000;23:1130-6.
- ⁶⁶ Rosenstock J, Schwartz S, Clark C. *Efficacy and safety of HOE 901 (insuline glargine) in subjects with type 2 DM: a 28-week randomized, NPH insulin-controlled trial (abstract)*. *Diabetes* 1999;48(Suppl 1):A100.

Aggiornamenti

Trattamento dell'ipertensione arteriosa e prevenzione cardiovascolare nel diabete mellito di tipo 2

È comune il riscontro nei soggetti con diabete mellito e in particolare con diabete di tipo 2 di ipertensione arteriosa: si calcola che dal 60 all'80% di questi pazienti è anche iperteso, mentre la prevalenza dell'ipertensione nella popolazione generale di pari età non supera il 30%¹. Questa associazione non è casuale ma trova il denominatore comune nella condizione di insulino-resistenza che costituisce il meccanismo fisiopatologico presente sia nel diabete di tipo 2 che nell'ipertensione arteriosa, così come in altre patologie quali obesità e dislipidemia, che concorrono a disegnare il quadro clinico di quella che oggi viene considerata una entità nosografica autonoma ed è definita "sindrome da insulino-resistenza" o "sindrome metabolica"².

L'ipertensione arteriosa contribuisce in maniera determinante ad amplificare il rischio cardiovascolare, di per sé già elevato, presente nel soggetto con diabete mellito di tipo 2: lo studio UKPDS ha dimostrato che in questi soggetti l'ipertensione è, subito dopo l'ipercolesterolemia e prima della stessa iperglicemia, il più importante fattore di rischio per futuri eventi coronarici³. Da ciò la necessità di un suo trattamento intensivo, peraltro nel contesto più ampio di una gestione globale e multifattoriale del rischio cardiovascolare nel diabete mellito, secondo obiettivi oggi concordemente individuati dalle varie linee-guida in valori di P.A. < 130/80 mmHg^{4,5}.

Gli strumenti a nostra disposizione per raggiungere questi obiettivi sono molteplici e si sono arricchiti negli ultimi tempi di evidenze provenienti da studi clinici di grande rilievo, che ne dimostrano la efficacia e la sicurezza.

Il primo intervento rimane quello sullo stile di vita, finalizzato alla perdita di peso con adeguate norme comportamentali (dieta ed attività fisica): si calcola che un dimagrimento di 1 kg comporti una diminuzione della P.A. media di circa 1 mmHg, oltre ai ben noti effetti benefici sulla glicemia e su altri parametri di rischio cardiovascolare. Inoltre una moderata restrizione nel consumo giornaliero di sodio, seppur non testata specificatamente in questi soggetti, è verosimilmente efficace anche nel diabetico iperteso e da essa ci si può attendere una riduzione di circa 5 mmHg di P.A. media¹.

Quando nonostante questi provvedimenti non vengono raggiunti gli obiettivi prefissati o quando la P.A. è ripetutamente superiore a 140/90 mmHg, secondo le linee guida già citate⁴ ad essi deve essere associata la terapia farmacologica (Tab. I). Le opzioni terapeutiche oggi disponibili sono numerosissime e tali da poter indurre qualche

Domenico Cucinotta

Dipartimento di
Medicina Interna e
Terapia Medica,
Università di Messina

Corrispondenza

domenico.cucinotta@
unime.it

Tabella I

Indicazioni e obiettivi del trattamento dell'ipertensione arteriosa in soggetti con diabete (American Diabetes Association Position Statement. *Diabetes Care* 2002;25:571-3).

	Sistolica	Diastolica
• Obiettivi	< 130	< 80
• Terapia non farmacologica (per 3 mesi)	130-140	80-90
• Terapia farmacologica subito	> 140	> 90

volta incertezza o confusione; per tale motivo è opportuno procedere ad una loro valutazione sulla base delle evidenze provenienti da studi clinici controllati.

Vi sono pochi studi clinici disegnati "ad hoc", cioè con l'obiettivo specifico di valutare gli effetti cardiovascolari di un trattamento anti-ipertensivo in pazienti diabetici di tipo 2; il più importante è certamente l'UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*), nel quale una terapia intensiva dell'ipertensione condotta con un ACE-inibitore (il captopril) o un beta-bloccante (l'atenololo) era nettamente più efficace di una trattamento non intensivo (che otteneva valori di P.A. mediamente superiori di 5-10 mmHg) nel ridurre l'incidenza composita di tutti gli eventi correlati al diabete e in particolare lo stroke (-44%), senza differenze sostanziali tra i 2 farmaci usati⁶. Un altro studio ad hoc, ma di dimensioni minori, è stato l'ABCD (*Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes*), che ha dimostrato una maggiore efficacia dell'ACE-inibitore, enalapril, rispetto al calcio-antagonista, nisoldipina, a parità di abbassamento della P.A., nel ridurre il rischio di infarto miocardico nel diabete di tipo 2⁷.

Numerosi sono invece gli studi che, nel valutare gli effetti della riduzione pressoria sugli eventi cardiovascolari nella popolazione generale, hanno incluso anche sottogruppi di soggetti con diabete. Questi studi possono essere raggruppati a seconda che abbiano confrontato farmaci verso placebo (i meno recenti) o differenti trattamenti farmacologici.

Tra i primi vanno ricordati lo studio SHEP (*Systolic Hypertension in the Elderly*), in cui il diuretico clortalidone si dimostrava in grado di ridurre significativamente gli eventi cardiovascolari, con una efficacia ancora più evidente (-55 vs. -20%) negli anziani con diabete rispetto a quelli senza⁸; analoghi risultati sono stati ottenuti nello studio Syst-Eur

(*Systolic Hypertension in Europe*), in cui il trattamento attivo era condotto con il calcio-antagonista nitrendipina⁹. In entrambi i casi però questi risultati sono stati ottenuti in valutazioni post-hoc, cioè gli studi non erano stati disegnati per questi obiettivi.

Tra gli studi di confronto tra farmaci attivi va ricordato anzitutto il CAPPP (*Captopril Prevention Project*), in cui il confronto era condotto tra questo ACE-inibitore e un trattamento convenzionale con diuretici e/o beta-bloccanti; il sottogruppo di pazienti diabetici, a differenza della restante popolazione, aveva un rischio significativamente ridotto di eventi cardiovascolari se trattato con captopril¹⁰. Anche lo studio STOP Hypertension-2 ha riportato una significativa riduzione dell'infarto del miocardio nel sottogruppo di diabetici ipertesi trattati con ACE-inibitori rispetto a quelli trattati con calcio-antagonisti¹¹ (Tab. II).

Tra gli studi recenti certamente uno dei più importanti per dimensioni e per rigore metodologico, in questa categoria di trial clinici cosiddetti "head to head" cioè di confronto "testa a testa" tra 2 o più farmaci attivi, è lo studio LIFE (*Losartan Intervention For Endpoint reduction*), disegnato agli inizi degli anni '90 per testare l'efficacia di quella che allora era una nuova classe di farmaci anti-ipertensivi, gli antagonisti dei recettori di tipo 1 dell'angiotensina-II, nei confronti di un classico beta-bloccante di comprovata efficacia, l'atenololo. Tra i 9.193 soggetti ipertesi arruolati nello studio, vi erano 1.195 diabetici che costituivano una coorte specificatamente preselezionata in modo da consentire una valutazione corretta, cioè ad

Tabella II

Principali studi clinici controllati su trattamento dell'ipertensione arteriosa e rischio cardiovascolare nel diabete mellito di tipo 2.

- Studi "ad hoc"
 - solo pazienti diabetici:
 - UKPDS
 - ABCD
 - anche pazienti diabetici:
 - LIFE
 - ALLHAT
- Studi non "ad hoc"
 - di confronto con placebo:
 - SHEP
 - SYST-EUR
 - di confronto con farmaco attivo:
 - CAPPP
 - STOP-Hypertension 2

hoc, dei risultati. L'end-point primario era rappresentato da una valutazione globale di tutti gli eventi cardiovascolari, compreso il decesso, verificatisi nel corso di un follow-up medio di 4,7 anni. Rispetto al gruppo trattato con atenololo, i pazienti diabetici ipertesi trattati con losartan hanno avuto riduzioni significative del numero di eventi inclusi nell'end-point primario (-24%), delle morti per tutte le cause (-39%) e per cause cardiovascolari (-37%) e dei ricoveri per scompenso cardiaco (-41%); anche lo stroke e l'infarto si sono verificati in un numero inferiore di pazienti trattati con losartan, ma la differenza non era significativa¹². Molto eclatante e altamente significativa invece è stata la riduzione degli episodi di morte improvvisa coronarica: -42% per i decessi entro un'ora dall'insorgenza dei sintomi e -57% entro 24 ore¹³. Da sottolineare che tale riduzione non si è osservata nella popolazione non diabetica dello studio ed è stata attribuita alla proprietà anti-aritmiche del losartan. È noto infatti che i soggetti con diabete mellito, specialmente se è presente una neuropatia autonoma, hanno un aumento della frequenza cardiaca e una riduzione della sua variabilità fisiologica, che sono fattori di rischio per morte improvvisa. Le proprietà antiaritmiche del losartan, superiori a quelle dello stesso atenololo, sono legate al suo meccanismo d'azione (riduzione dell'attività simpatica indotta dall'angiotensina-II) e possono spiegare questi risultati¹³. Un ultimo dato, a latere, è interessante citare a proposito dello studio LIFE: nella popolazione ipertesa non diabetica si è avuta una riduzione del 25% dell'incidenza di nuovi casi di diabete, dato che è in linea con quelli di studi precedenti condotti con ACE-inibitori¹⁴ (Tab. III).

Questa breve rassegna degli studi clinici su trattamento dell'ipertensione arteriosa e riduzione del rischio cardiovascolare nel diabete mellito di tipo 2 non può non comprendere lo studio ALLHAT

(*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*), probabilmente il più ampio studio (33.357 partecipanti, di cui 12.063 diabetici) mai condotto in tema di prevenzione del rischio cardiovascolare. Per quanto fortemente criticato per alcuni problemi metodologici, va comunque ricordato che questo studio ha dimostrato che i tre farmaci anti-ipertensivi utilizzati (clortalidone, amlodipina e lisinopril) erano egualmente efficaci nel ridurre l'end-point primario, cioè la combinazione di tutti gli eventi cardiovascolari fatali e non fatali, sia nella popolazione generale che in quella con diabete mellito¹⁵.

Ma un'analisi degli interventi terapeutici oggi non è completa se non è affiancata da una valutazione costi-benefici; in tempi in cui le risorse finanziarie a disposizione della sanità pubblica si vanno progressivamente assottigliando, è indispensabile conoscere anche l'impatto economico di un determinato tipo di intervento. A questo proposito di recente è stata pubblicata proprio una valutazione del rapporto costo-efficacia degli interventi atti a ridurre rispettivamente la glicemia, la pressione arteriosa e il colesterolo nel diabete mellito di tipo 2, utilizzando come parametro di riferimento il QALY, cioè gli anni di vita aggiustati per la qualità. Sulla base dei dati dei principali studi pubblicati, questa analisi documenta che tutti e tre gli interventi sono efficaci, cioè migliorano la salute, ma solo quello sull'ipertensione arteriosa è anche economicamente conveniente, cioè genera risparmio di spesa¹⁶.

Sul piano clinico occorre poi aggiungere altre 2 considerazioni: tutti gli studi citati e l'esperienza quotidiana concordemente dimostrano che per raggiungere gli obiettivi terapeutici in termini di pressione arteriosa la stragrande maggioranza dei soggetti diabetici (così come la popolazione generale) deve assumere più farmaci; per tale motivo le indicazioni fornite dai grandi trial hanno probabil-

Tabella III

Confronto dei risultati dello studio LIFE (riduzione percentuale del rischio con losartan vs. atenololo) nella popolazione generale e in quella con diabete.

Endpoint	Popolazione generale	Diabete mellito
Composito	-13% (p < 0,02)	-24% (p < 0,05)
Mortalità c.v.	-11% (n.s.)	-27% (p < 0,05)
Stroke	-25% (p < 0,001)	-21 (n.s.)
Mortalità tot.	-10% (n.s.)	-39% (p < 0,005)
Nuovo diabete	-25% (p < 0,001)	-----

mente valore solo nella scelta della molecola con cui iniziare il trattamento (se si decide di iniziare con la monoterapia, che peraltro oggi non è più una decisione raccomandata), ben sapendo che prima o poi sarà necessario associare altri farmaci e che tutte le categorie di farmaci oggi disponibili per il trattamento dell'ipertensione arteriosa possono di fatto essere utilizzate anche nel soggetto con diabete mellito⁶. Infine una constatazione amara: a fronte dei tanti studi clinici e delle innumerevoli linee-guida, c'è il dato che solo una minoranza di pazienti raggiunge gli obiettivi terapeutici e che esiste un basso grado di consapevolezza e di impegno in questo campo da parte dei sanitari curanti. Uno studio recentemente pubblicato dimostra infatti che in Italia il 52% dei pazienti diabetici ipertesi ha valori pressori > 160/90 mmHg e che il rischio di avere una pressione non compensata è più alto nei pazienti in cura presso i centri di diabetologia, ma è anche più alto se il paziente è seguito da un generalista anziché da uno specialista diabetologo o endocrinologo¹⁷. In conclusione, sempre più numerose evidenze documentano non solo che il trattamento intensivo, secondo precisi obiettivi, dell'ipertensione arteriosa nel paziente con diabete mellito di tipo 2 è altamente efficace, assieme alla correzione degli altri fattori di rischio¹⁸, nel ridurre quegli eventi cardiovascolari che sono la prima causa di morbilità e di mortalità in questi soggetti, ma che esso è anche economicamente conveniente; non può dunque esistere alcuna remora o tanto meno giustificazione di uno scarso impegno in questa direzione da parte di tutti gli operatori sanitari coinvolti.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Arauz-Pacheco C, Parrott MA, Raskin P. *The treatment of hypertension in adult patients with diabetes*. Diabetes Care 2002;25:134-47.
- 2 WHO Study Group. *Definition, Diagnosis, and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications*. Geneva: World Health Organization (WHO) 1999.
- 3 United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. *UK Prospective Diabetes Study 23: risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes*. BMJ 1998;316:823-8.
- 4 American Diabetes Association. *Standard of medical care for patients with diabetes mellitus*. Diabetes Care 2003;26(Suppl 1):S33-50.
- 5 *Linee-guida per la prevenzione cardiovascolare nel paziente diabetico*. Ital Heart J 2002;6:669-76.
- 6 United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. *Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38)*. BMJ 1998;317:703-13.
- 7 Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. *Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes*. Diabetes Care 2000;23(Suppl 2):B54-64.
- 8 Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, Savage PJ, Applegate WB, Black H, et al. *Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group*. JAMA 1996;276:1886-92.
- 9 Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, Thijs L, Antikainen R, Bulpitt CJ, et al. *Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators*. N Engl J Med 1999;340:677-84.
- 10 Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, et al. *Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial*. Lancet 1999;353:611-6.
- 11 Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlof B, Lanke J, Schersten B, et al. *Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study*. Lancet 1999;354:1751-6.
- 12 Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, et al.; LIFE Study Group. *Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol*. Lancet 2002;359:1004-10.
- 13 Lindholm LH, Dahlof B, Edelman JM, Ibsen H, Borch-Johnsen K, Olsen MH, et al.; LIFE study group. *Effect of losartan on sudden cardiac death in people with diabetes: data from the LIFE study*. Lancet 2003;362:619-20.
- 14 Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al.; LIFE Study Group. *Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol*. Lancet 2002;359:995-1003.
- 15 The ALLHAT Officers and Coordinators. *Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium*

channel blocker vs. diuretic. JAMA 2002;288:2981-97.

¹⁶ The CDL Diabetes Cost-effectiveness Group. *Cost-effectiveness of intensive glyceamic control, intensified hypertension control and serum cholesterol level reduction for type 2 diabetes.* JAMA 2002;287:2542-51.

¹⁷ Pellegrini F, Belfiglio M, De Berardis G, Franciosi M, Di Nardo B, Greenfield S, et al.; QuED Study Group.

Role of organizational factors in poor blood pressure control in patients with type 2 diabetes: the QuED Study Group--quality of care and outcomes in type 2 diabetes. Arch Intern Med 2003;163:473-80.

¹⁸ Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. *Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes.* N Engl J Med 2003;348:383-93.

Caso clinico

Uno strano dolce risveglio / Effetto SOMOGYI (iperglicemia mattutina)

COME LEGGERE IL CASO CLINICO

Il caso clinico è presentato in tre blocchi temporali.

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

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

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

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

Illidio Meloncelli

Centro di Diabetologia,
San Benedetto del
Tronto

SCHEDA DEL CASO CLINICO

Gianmaria ha 28 anni

- Anamnesi familiare: nulla di rilevante.
- Anamnesi fisiologica: studente universitario, vita sedentaria, non fuma, non beve alcool.
- Anamnesi patologica remota: diabete mellito di tipo 1 diagnosticato all'età di 26 anni.
- Anamnesi patologica prossima: da circa tre mesi la mattina al risveglio lamenta cefalea, moderata confusione mentale, difficoltà a concentrarsi. Nel corso della giornata, lentamente, i sintomi si attenuano fino a scomparire.
- Obiettività: 92,7 kg, 182 cm, *body mass index* 28 ; PA 130/80, Fc 64r.
- Terapie in corso: analogo rapido dell'insulina 6 unità a colazione, 14 a pranzo, 14 a cena; isophano 34 unità la sera prima di coricarsi.

1° STEP

Gianmaria ha 28 anni, è studente universitario ad un passo dalla laurea. Da quasi due anni è affetto diabete mellito di tipo 1 autoimmune (GAD65-Ab positivi ad alto titolo al momento della diagnosi).

Un test al glucagone eseguito un anno fa ha mostrato una ridottissima secrezione di peptide C.

Obiettivi

Definire accuratamente il problema, formulare una ipotesi diagnostica, passare alla diagnosi differenziale ed effettuare gli accertamenti indispensabili per la diagnosi

Corrispondenza

illidio.meloncelli@tin.it

I sintomi di esordio furono di entità moderata e scomparvero rapidamente dopo l'inizio del trattamento insulinico.

Fin dall'inizio è stato prescritto uno schema insulinico a 4 dosi giornaliere; dopo un periodo di "luna di miele" durato circa 4 mesi in cui la dose giornaliera fu molto ridotta, si era stabilizzato su una dose totale di circa 50 unità.

Il dosaggio che è stato registrato nella nostra cartella in occasione dell'ultima visita (poco più di tre mesi fa) è il seguente: analogo rapido dell'insulina 5 unità a colazione, 12 a pranzo, 12 a cena; isophano 20 unità la sera prima di coricarsi.

Dopo la stabilizzazione del compenso glicometabolico (e della terapia insulinica) Gianmaria è stato seguito regolarmente nel nostro Centro e dal suo Medico di Medicina Generale (MMG).

Da alcuni mesi però non aveva più avuto contatti con alcun medico, perché "molto impegnato con l'università".

L'ultimo valore di HbA_{1c} a noi noto è di 4 mesi fa: 7,2 % (vn < 6,5%). Nella norma erano risultati gli indici di funzionalità renale, il quadro lipidico e l'esame urine.

Qualche giorno fa si è rivolto al MMG perché da circa tre mesi la mattina al risveglio lamenta cefalea, moderata confusione mentale, difficoltà a concentrarsi. Nelle ore successive, lentamente, i sintomi si attenuano fino a scomparire.

Il MMG ha visionato le poche glicemie capillari eseguite di recente, rilevando valori molto alterni al mattino (da 70 a 240 mg/dl), superiori a 200 fino al pranzo e in diminuzione nel pomeriggio. Lo ha quindi inviato da noi per una valutazione.

Domanda

1) Cosa fare prioritariamente?

Risposte

- Valutare il grado attuale di compenso: HbA_{1c}, glicemia di laboratorio a digiuno, esame urine.
- Verificare l'attuale comportamento alimentare.
- Misurare il peso corporeo e la pressione arteriosa.
- Verificare l'attuale terapia insulinica.
- Eseguire esami ematochimici base per escludere problemi diversi dal diabete: emocromo, transaminasi, GGT, azotemia, creatinina, TSH e frazioni libere.
- Esame obiettivo generale.

Gianmaria torna dopo una settimana: i sintomi continuano con le stesse caratteristiche.

È preoccupato perché lo studio ne risente e comincia a temere di non farcela a laurearsi in pochi mesi come aveva programmato.

Ecco i risultati degli accertamenti eseguiti

HbA_{1c} 8 % (vn < 6,5), glicemia 243 mg/dl a digiuno, lieve chetonuria con glicosuria solo in tracce.

Nella norma tutti gli altri esami ematochimici.

Il peso corporeo è aumentato di 3 kg in quattro mesi, la pressione arteriosa è normale.

La terapia insulinica attuale risulta modificata rispetto alla nostra ultima prescrizione (ora è: analogo rapido dell'insulina 6 unità a colazione, 14 a pranzo, 14 a cena; isophano 34 unità la sera prima di coricarsi) con un aumento della dose totale di circa il 40%.

L'indagine alimentare rileva una alimentazione poco (12%) al di sopra del fabbisogno stimato, equilibrata e senza zuccheri semplici.

Normale l'esame obiettivo.

Domande e Risposte

- Quali sono gli elementi più interessanti tra quelli emersi finora?
 - Il peso corporeo aumentato e la dose insulinica salita di circa il 40% (per lo più a causa del forte aumento della dose di isophano serale).
 - La conferma (con la glicemia di laboratorio) dell'iperglicemia al risveglio e la presenza di chetonuria nelle urine del mattino senza rilevante glicosuria.
- Qual è il sospetto diagnostico?
 - Il paziente appare iperinsulinizzato e sono probabili ipoglicemie notturne con "rimbalzo iperglicemico" al risveglio.
- Cosa fare per confermare il sospetto?
 - Profili glicemici a 7 punti (prima e dopo i tre pasti e alle 3 di notte) per almeno quattro giorni consecutivi.

I profili glicemici di Gianmaria mostrano:

- glicemie superiori a 240 al risveglio e dopo

La diagnosi differenziale dell'iperglicemia a digiuno nel DM tipo 1

Comprende l'effetto Somogyi, il fenomeno alba e l'insufficiente dose insulinica.

Analizzando retrospettivamente i profili glicemici di 126 pazienti con diabete di tipo 1, Mozersky et al.¹ rilevarono che di tutti i casi di iperglicemia a digiuno, il 12,6%, era dovuto all'effetto Somogyi, il 24,1% al fenomeno alba ed il 63,3% alla dose insulinica insufficiente.

Dimostrarono che la chiave per una corretta diagnosi è la misurazione della glicemia alle 3 e alle 5 del mattino. Invece in un lavoro di Holl e Heinze² bassi valori glicemici notturni come causa di iperglicemie (superiori a 250 mg/dl) al mattino furono dimostrate in meno dell'1% dei profili.

colazione, iperglicemie dopo pranzo e cena (mediamente 200 mg/dl, da correggere con una lieve diminuzione della quota di carboidrati ai pasti; non è consigliabile un ulteriore aumento dell'insulina rapida visto l'andamento del peso corporeo);

- glicemia alle 3 di notte compresa tra 90 e 100 mg/dl.

CONTROLLI SUCCESSIVI:

- *Si procede allora all'esecuzione di stick ogni ora dalle 2 di notte al risveglio.*
- *Si esegue un monitoraggio glicemico con sensore sottocutaneo per tre giorni consecutivi.*

Le glicemie capillari rivelano ipoglicemie (40-50 mg/dl) alle 5 circa.

L'andamento notturno viene confermato dal profilo glicemico ottenuto con l'apparecchio automatico.

La diagnosi è dunque di: iperglicemie al risveglio conseguenti ad ipoglicemie notturne inavvertite.

Il fenomeno è noto da tempo ed è denominato effetto Somogyi.

Elementi che devono far sorgere il sospetto di ipoglicemie notturne:

- cefalea e malessere generale al risveglio;
- presenza di lieve chetonuria nelle urine del mattino (può essere dovuta ad una ipoglicemia nelle ore precedenti) in assenza di marcata glicosuria;
- glicemie al mattino irregolari (per lo più elevate ma talvolta inspiegabilmente basse, seppur non propriamente nel range ipoglicemico);

Effetto Somogyi

Passaggio brusco da livelli assai bassi a livelli assai alti di glicemia. Può avvenire durante la notte a seguito di una ipoglicemia.

Prende il nome da Michael Somogyi (1883-1971), il medico che per primo l'ha documentata.

- l'aumento di peso (possibile indice di iperinsulinizzazione);
- il forte aumento (70%) della dose serale di isophano: il paziente aveva progressivamente aumentato la terapia poiché trovava glicemie alte al mattino, ma in questo modo peggiorava la situazione anziché migliorarla.

Il "rimbalzo" glicemico è provocato dalla liberazione di ormoni controregolatori che avviene già a valori glicemici di 60-70 mg/dl, anche in assenza di sintomi. Sul livello soglia, tuttavia, influiscono la velocità di caduta della glicemia e la sensibilità all'ipoglicemia, che può essere ridotta se la glicemia media è tendenzialmente bassa

TRATTAMENTO

Per prima cosa si riduce del 50% la dose dell'insulina intermedia serale.

Poi si modifica progressivamente la dose di rapida a cena finché la glicemia due ore dopo cena risulti mediamente al di sotto di 160 mg/dl.

Quindi si modifica la dose di intermedia fino ad avere glicemie accettabili al risveglio (tra 120 e 140 mg/dl) senza avere importanti oscillazioni durante la notte (questo andamento è la conferma che la dose di intermedia è giusta).

Risultato

Un profilo glicemico eseguito da Gianmaria dopo due settimane (con 20 unità di insulina isophano al momento di coricarsi) rileva l'assenza di importanti fluttuazioni della glicemia nelle ore notturne.

COMMENTO

Nel nostro caso il problema risiedeva nell'eccesso di insulina intermedia serale: il paziente aveva aumentato sempre più la dose sulla base delle glicemie al risveglio, che solo di tanto in tanto risul-

tavano basse quando non si era verificata una vera e propria ipoglicemia notturna. Non aveva collegato i sintomi presenti al mattino con possibili ipoglicemie nelle ore precedenti ed ogni aumento di dose andava ad aggravare il problema.

Tuttavia secondo alcuni autori più spesso l'effetto Somogyi è dovuto ad una ipoglicemia notturna provocata dall'insulina pronta: poiché l'insulina lenta serale provoca in genere una sovrainsulinizzazione notturna, l'iperglicemia al risveglio si verifica per lo più quando un'eccessiva quantità di glucosio viene ingerita per correggere l'ipoglicemia sintomatica³.

In altri casi la glicemia dopo colazione può essere esageratamente elevata in seguito ad una ipoglicemia anche nel caso di un aumento solo modesto della glicemia a digiuno⁴.

Infine, l'ipoglicemia notturna può facilmente peggiorare il controllo glicemico complessivo, poiché l'ipoglicemia determina una prolungata insulino-

resistenza con iperglicemia dopo colazione fino alla tarda mattinata³.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Mozersky RP, Bahl VK, Patel N, Palushock S, Yamakawa H, Mook W, et al. *Fasting hyperglycemia in type 1 diabetes mellitus*. J Am Osteopath Assoc 1993;93:750-2.
- ² Holl RW, Heinze E. *The dawn or Somogyi phenomenon? High morning fasting blood sugar values in young type 1 diabetics* (art. in German). Dtsch Med Wochenschr 1992;117:1503-7.
- ³ Bolli GB, Perriello G, Fanelli CG, De Feo P. *Nocturnal blood glucose control in type 1 diabetes mellitus*. Diabetes Care 1993;16(Suppl 3):71-89.
- ⁴ Bolli GB, Perriello G. *Impact of activated glucose counterregulation on insulin requirements in insulin-dependent diabetes mellitus*. Horm Metab Res Suppl 1990;24:87-96.

Report Congressi e Convegni

18° Congresso IDF

Dal 24 al 29 agosto 2003 si è svolto a Parigi il 18° Congresso della Federazione Internazionale Diabete (IDF).

Il Congresso è stato organizzato in cooperazione con l'Associazione Europea per lo Studio del Diabete (EASD): come è consuetudine quando il Congresso IDF si tiene in Europa, l'EASD non ha organizzato il suo meeting scientifico annuale.

La città era appena uscita dalla fase di caldo eccezionale ed ha accolto i congressisti con l'abituale miscela di fascino e funzionalità; tra l'altro i partecipanti non hanno dovuto utilizzare le solite navette ma hanno potuto usufruire dell'efficientissima rete di metropolitana che conduceva direttamente al sotterraneo del Palazzo dei Congressi.

Lo sforzo organizzativo è stato certamente impressionante.

Lunghissimo sarebbe l'elenco di tutti i membri dei comitati e sottocomitati; ricordiamo solo nel Comitato Organizzatore: Pierre Lefèbvre (Presidente eletto IDF), Massimo Massi Benedetti (Rappresentante IDF Europa), Jean Merel (Presidente ADF – *Association Francaise des Diabétiques*).

Presidente del Congresso era Gerard Cathelineau.

Il Congresso ha seguito il format tradizionale IDF e quindi si è articolato in tre eventi:

- un congresso medico scientifico;
- un congresso sulla "vita associativa";
- un congresso sull'organizzazione dell'assistenza sanitaria.

Le letture plenarie, i simposi, i simposi satellite, i workshops e le tavole rotonde si sono svolti al Palazzo dei Congressi, all'Hotel Concorde la Fayette e all'Hotel Le Meridien Etoile; il Palazzo dei Congressi ha ospitato le sessioni orali, i poster e gli stand espositivi. Tutto in questo Congresso è stato di dimensioni enormi: 17.000 partecipanti provenienti da tutto il mondo, numerosissimi espositori (tra aziende, istituzioni e associazioni); da 105 diverse nazioni erano pervenuti 3.218 abstracts che sono stati esaminati dai 40 membri del Comitato di Selezione; sono stati quindi selezionati 219 lavori per le comunicazioni orali, 1.000 poster per la discussione e oltre 1.400 poster per l'esposizione; nel "Villaggio delle Associazioni", in un'area di oltre 700 m², oltre 80 associazioni si sono incontrate ed hanno presentato le loro attività.

I lavori scientifici sono stati quasi completamente interrotti il giorno 27 per permettere lo svolgimento della riunione del Consiglio Generale dell'IDF.

Illidio Meloncelli

Unità Operativa di
Diabetologia,
Ospedale Civile di San
Benedetto del Tronto
(AP)

Corrispondenza

illidio.meloncelli@tin.it

Proviamo a riassumere almeno la struttura generale dei lavori congressuali: sono state identificate 11 macroaree i cui lavori si sono svolti in parallelo:

Sette erano nell'ambito della Ricerca di Base, Ricerca Clinica e Cura:

- insule, modelli animali;
- ormoni, metabolismo;
- tipo 1, gravidanza, bambini;
- tipo 2, obesità, insulino-resistenza;
- complicanze 1;
- complicanze 2;
- trattamento.

In queste aree è stato introdotto un format che copriva un ampio ventaglio di eventi (12 letture premio per il riconoscimento di meriti scientifici ed eccezionali risultati nella ricerca; 16 letture sullo stato dell'arte; 38 simposi; 24 sessioni di "incontra l'esperto").

Altri quattro "macroargomenti" completavano l'architettura generale:

- *organizzazione dell'assistenza sanitaria.* L'attenzione è stata posta soprattutto agli aspetti economici della gestione del diabete, alle diverse politiche dei governi nel campo sanitario, i piani nazionali per la gestione del diabete nel mondo;
- *educazione.* Si è delineato un completo panorama della gestione dell'educazione del paziente diabetico nel mondo. Si è parlato di educazione terapeutica e di strategia pedagogica; di psicologia e di motivazione a lungo termine; di qualità della vita; di rapporto costo/efficienza dell'educazione;
- *professioni alleate della Medicina.* Con il coinvolgimento di associazioni di figure non mediche che operano in campo diabetologico, prove-

nienti da tutto il mondo, si è parlato di gestione del piede diabetico, identificazione del piede a rischio, dietetica, abitudini alimentari nel mondo;

- *vita con il diabete.* Contributi da parte di pazienti diabetici e di persone che lavorano nelle associazioni dei pazienti hanno riguardato i problemi dell'informazione pubblica sul diabete, le partnerships delle associazioni con i governi e con l'industria farmaceutica, la discriminazione dei diabetici.

I lavori congressuali sono stati aperti il 25 agosto dal Presidente IDF uscente George Alberti (Gran Bretagna) e sono stati chiusi il 29 agosto dalla lettura conclusiva del nuovo Presidente Pierre Lefèbvre (Belgio) su un argomento di grande attualità "La logica e l'etica della partnership".

Al di là del puro valore scientifico del Congresso, vale però la pena di ricordare quanto affermato dal Presidente ADF, Jean Merel, nel più autentico spirito dell'IDF: "Il riunirsi di professionisti della salute, di rappresentanti dell'industria e di persone con diabete impegnate nella vita associativa, è un evento che deve generare solidarietà poiché la vera globalizzazione può essere raggiunta soltanto attraverso la cooperazione".

Impressionante a tale proposito il risultato dell'indagine condotta nel 2003 dalla Task Force sull'insulina dell'IDF (*Global Access to Insulin and Diabetes Supplies Survey*); su 74 nazioni partecipanti, 30 hanno ammesso di "non poter garantire una fornitura continua di insulina ai soggetti affetti dal diabete di tipo 1".

Per questo motivo l'IDF ha proclamato, come uno dei messaggi forti del 18° Congresso, "Insulin for All".

Notizie dal WEB

Rene e diabete



Il 19 novembre si è celebrata la Giornata Mondiale del Diabete e il tema scelto dall'*International Diabetes Federation* (<http://www.idf.org/home/>) su cui concentrare l'impegno di sensibilizzazione dell'opinione pubblica per quest'anno è "Il Diabete ed i tuoi reni".

Ci è sembrato pertanto utile approfondire l'argomento "Diabete e Rene" segnalandovi alcuni interessanti link alla rete.



Società Italiana di Nefrologia

<http://www.sin-italia.org/>

Sono disponibili numerose informazioni: news dove sono segnalati articoli di interesse nefrologico comparsi su riviste mediche internazionali (con riassunto della redazione e link all'articolo originale); indirizzi dei centri nefrologici italiani; linee guida prodotte dalla Società Italiana di Nefrologia e link con linee guida e percorsi diagnostico-terapeutici. È disponibile un'area dove è possibile scaricare immagini di interesse nefrologico (dai sedimenti urinari alla storia della nefrologia).

Particolarmente interessanti sono le nuove sezioni dedicate ai pazienti e loro associazioni (SINpathy) e quello dedicato all'aggiornamento continuo in Nefrologia (SINphony), dove potrete accedere al programma di ECM Nefro-SAP.

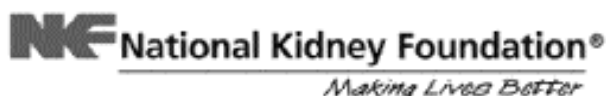
a cura di
Luca Monge

Corrispondenza
amd-to.monge@alma.it



Hypertension Dialysis and Clinical Nephrology

Un sito molto ricco di articoli, diapositive, webcast dai più importanti e recenti congressi internazionali; strutturato in una zona free ed in una zona a pagamento. È finanziato da un programma educativo della *The American Society of Nephrology* (ASN) ed ha una sezione interamente dedicata al diabete: <http://www.hdcn.com/ch/diabet/>



È il sito della *National Kidney Foundation* (NKF) (<http://www.kidney.org>) associazione americana per la lotta contro le malattie renali. Tra i servizi più importanti disponibili vi è l'accesso alle prestigiose linee guida della *Dialysis Outcome Quality Initiative* (DOQI) <http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/index.cfm>; è possibile, inoltre, ricevere una newsletter.



The Nephron Information Center
<http://nephron.com>

Il sito <http://nephron.com> è di grande rilevanza per la ricerca di news in campo nefrologico. Potrete consultare un elenco delle più importanti riviste nefrologiche internazionali ed attraverso un motore di ricerca dedicato effettuare ricerche bibliografiche su PubMed. È disponibile, inoltre, un ricco pacchetto educativo per il paziente.



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

Infine un sito italiano, con un taglio divulgativo, che vuole rivolgersi in primo luogo ai pazienti come "Il Portale di tutto quello che riguarda le malattie renali e il loro trattamento sia strumentale che sostitutivo che palliativo", ma che ha anche un'area dedicata ai medici e agli infermieri.

THESAURUS

Per ulteriori approfondimenti consultate sul sito AMD la pagina del Thesaurus dedicata alla Nefropatia diabetica:

<http://www.aemmedi.it/thesaurus/nefropatia/nefropatia.htm>

Una pagina per il paziente

Misurare il cibo con ... le mani La dietetica per volumi

La dietetica per volumi è una tecnica sempre più utilizzata per la sua semplicità concettuale, per la facilità con cui è memorizzabile da parte del paziente e per la disponibilità costante di un sistema di valutazione delle porzionature dei cibi.

Queste ultime vengono infatti paragonate ai volumi esprimibili dalla mano di ognuno di noi. È semplice paragonare il volume di un cibo servito sul piatto con quello del proprio pugno, così come confrontare quello della propria mano con la superficie di una bistecca, o quello di un paio delle dita con la porzione di formaggio. I paragoni vengono sempre espressi con il cibo pronto da mangiare.

Viene perciò eliminata la necessità di pesare separatamente tutto ciò che si mangia prima della sua preparazione e ci si dota di uno strumento di valutazione utilizzabile in qualsiasi occasione alimentare, utilissima per chi è spesso fuori casa per ragioni diverse.

Vi sono ovviamente delle diversità degli apporti di energia fra chi ha mani piccole e chi porta guanti di taglia extra large, ma in genere è difficile che un omone abbia una mano taglia small o una gentil signora una taglia large.

È sufficiente al riguardo che il curante abbia un'idea della dimensione media della propria mano per modulare, per confronto, le porzioni da utilizzare come suggerimenti operativi.

PORZIONATURA PRIMI PIATTI

Primi piatti asciutti (pasta o riso): l'unità di misura è quella del proprio pugno e le porzioni suggerite possono oscillare da un pugno e mezzo a due per la pasta e da uno ad uno e mezzo per i risotti.

Attenzione al tipo di pasta che viene utilizzata: se ci soddisfa maggiormente la visione di un'abbondante porzione, il consiglio è di scegliere pasta di grosso formato (es. conchiglioni), magari condito con un sugo di verdure (zucchine, melanzane, carciofi ecc.). In questo caso aumentiamo di un pugno la porzione prevista.

Primi piatti in brodo (minestrone o passati): l'unità di misura è una fondina colma.

Oliviero Sculati
Unità di Nutrizione,
ASL di Brescia

Corrispondenza

oliviero.sculati@aslbrescia.it
diet2001@libero.it



PORZIONATURA SECONDI PIATTI

Carne e pesce: paragonata alla superficie della propria mano altezza 1/2 cm.

Affettati: paragonata al volume della propria mano con altezza delle fette standard (< 1 mm).

Formaggi molli: paragonata al volume del dito medio e dell'indice uniti (dita), altezza 1 cm.

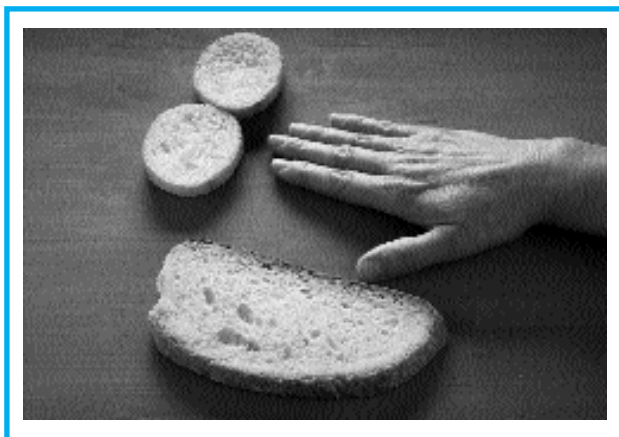
I formaggi tipo ricotta o fiocchi di latte hanno come unità di misura il volume del proprio pugno (in genere 1/2 pugno).

PORZIONATURA CONTORNI

Verdura cotta e cruda: porzionatura minima: quella del volume del proprio pugno. Per la verdura in foglia 2 pugni.

(La porzione degli asparagi è uguale ad un pugno in verticale, quella dei carciofi è di n. 2 medi).





PORZIONATURA PANE E SIMILI

Pane intero (tipo rosetta) e polenta tenera: paragonata al volume del proprio pugno.

Pane o polenta a fette: paragonata al volume della propria mano, altezza media un centimetro.

PORZIONATURA FRUTTA

Frutta fresca: paragonata al volume della pallina da tennis o a quello del proprio pugno sia che ci si riferisca a quella di pezzatura piccola (fragole, frutti di bosco ecc.), sia a quella di pezzatura media (albicocche, prugne, mandarini) che grande (mele, pere, arance, pesche).

Per quanto riguarda la banana, la sua lunghezza non deve superare la spanna della nostra mano.

Anguria: porzione uguale ad una fetta come il doppio di una cassetta VHS per 3 dita alla base della fetta.

PORZIONATURA DOLCI

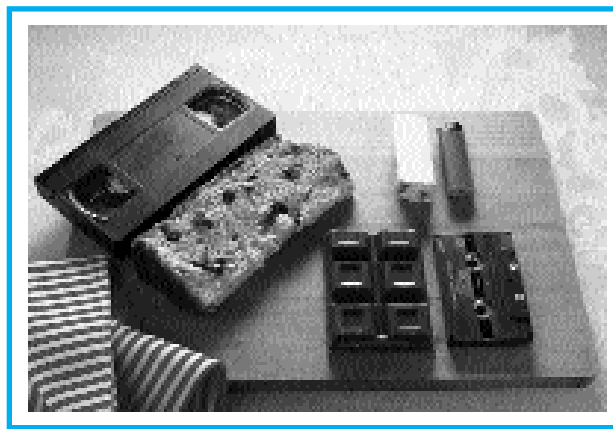
In casi di ricorrenze e festività valutate:

- *torte:* una porzione corrisponde a 1/2 mano, altezza 1 cm;
- *panettone o pandoro:* una porzione corrisponde al volume di una cassetta VHS.
- *torrone:* una porzione corrisponde ad un torroncino monoporzione oppure a due dita o al volume dell'accendino.
- *cioccolato:* una porzione corrisponde al volume del proprio pollice (n. 2 quadretti).

PORZIONATURA BEVANDE

La bevanda consigliata è l'acqua naturale o gassata, vino e birra non più di 4 volte per settimana, succhi di frutta e bevande dolci o dolcificate non più di una volta al mese, superalcolici da evitare. Il volume di riferimento per indicare un bicchiere è quello del vasetto dello yogurt.

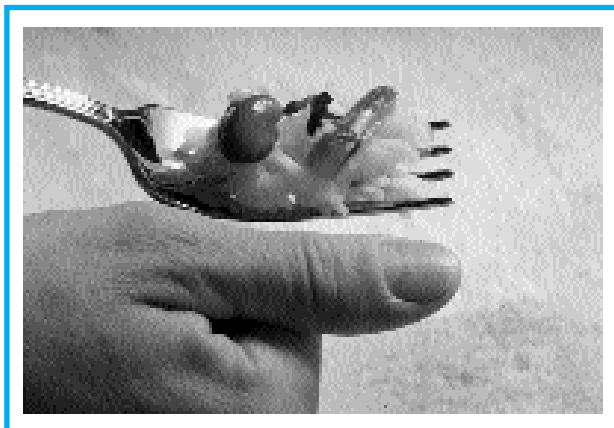
- *Acqua:* 8-12 bicchieri al giorno.
- *Vino:* 1 bicchiere oppure
- *Birra:* 2 bicchieri (1/4 di litro = 1 birra piccola) se indispensabile al dì.



- *Succhi di frutta*: 1 bicchiere e 1/2 oppure un brick non più di tre volte/sett.
- *Bibite dolci o dolcificate*: 1 lattina. Un paio di volte al mese.

PIATTI UNICI

- *Ravioli o tortellini*: porzione uguale a 2 pugni.
- *Gnocchi alla romana*: porzione uguale ad 1 mano e 1/2.



- *Lasagne e cannelloni*: porzione uguale ad 1 mano altezza 4 cm.
- *Riso o pasta in insalata*: porzione uguale a 2 pugni o 6-8 cucchiari da minestra (6 per le donne, 8 per gli uomini).
- *Insalatone miste*: porzione uguale a 3-4 pugni di verdura mista con 4-5- cucchiari di formaggio a pezzetti o prosciutto o uova o tonno o fagioli o gamberetti.
- *Prosciutto e melone*: 3/4 fette di melone come una cassetta VHS per 2 dita alla base + 3-4 fette di prosciutto a seconda dello spessore + 1 panino.

CONSIGLI GENERALI

- Per condire le verdure ad ogni pasto utilizzare 1 cucchiario da minestra di olio, uno di aceto o succo di limone ed aromi a piacere. Non eccedere nel consumo di sale.
- Bere sorseggiando e non tracannando.
- Per gustare meglio il cibo, masticare con calma con bocconi non più grandi di un pollice. Il doppio per le verdure crude.

- Tutti i sughi in eccesso che si depositano sul fondo del piatto vanno lasciati: NON FARE "SCARPETTA"!
- Camminare a passo svelto per 35-40 minuti oppure 60 minuti di cyclette senza interruzione per almeno 4 volte per settimana.

Sezione di autovalutazione

Cause di fallimento della terapia con OHA

1. **Il diabete di tipo 2 è dovuto a:**
 - a. assenza di insulina
 - b. ridotta attività dell'insulina
 - c. eccessivi zuccheri nella dieta
 - d. infezione virale

2. **Quali sono le indicazioni per l'uso dei glitazoni nel diabete mellito?**
 - a. pazienti affetti da diabete di tipo 1
 - b. pazienti affetti da diabete di tipo 2
 - c. pazienti obesi
 - d. pazienti epatopatici

3. **A quale categoria di farmaci ipoglicemizzanti orali appartengono la repaglinide e la nateglinide?**
 - a. insulino-sensibilizzanti
 - b. insulino-segretagoghi non sulfanilureici
 - c. insulino-mimetici
 - d. biguanidi

4. **Nel diabete mellito l'associazione di insulina + biguanidi per un adeguato controllo glicemico è maggiormente indicata:**
 - a. nei pazienti con recente diagnosi di diabete mellito di tipo 1
 - b. nei soggetti obesi o in sovrappeso
 - c. nei soggetti con recente ischemia miocardica acuta
 - d. nei soggetti con recente diagnosi di diabete di tipo 2

5. **Il razionale fisiopatologico per la somministrazione dell'insulina a bed-time nella terapia del diabete tipo 2 è:**
 - a. permettere il ripristino delle riserve di glicogeno muscolare durante la notte
 - b. somministrare l'insulina in un periodo in cui il soggetto, essendo a riposo, è meno esposto al rischio di ipoglicemia
 - c. inibire l'iperproduzione epatica di glucosio durante la notte e nelle prime ore dell'alba
 - d. tutti i precedenti

Vito Borzì

Primario I Divisione di
Medicina, A.O.
"Vittorio Emanuele -
Ferrarotto -
S. Bambino", Catania

Corrispondenza

vitoborzi@interfree.it

6. In quale % di pazienti il fallimento secondario alle sulfoniluree può essere addebitato alla presenza di una forma lentamente progressiva di diabete di tipo 1?
- 10%
 - 20%
 - 30%
 - 40%
 - 70%
7. L'UKPDS ha indicato che la causa principale del progressivo deterioramento del controllo glicemico nel paziente diabetico di tipo 2, indipendentemente dal trattamento, è associato a:
- aumento del peso corporeo
 - aumento dei livelli degli acidi grassi
 - aumento della resistenza all'insulina
 - diminuzione della secrezione insulinica
8. Sulle beta cellule pancreatiche l'iperglicemia cronica:
- aumenta la secrezione insulinica
 - riduce la secrezione insulinica
 - aumenta la neogenesi delle insule
 - nessuna delle precedenti
9. Oltre allo stile di vita, la migliore terapia farmacologica di attacco per prevenire la glucotossicità per ridurre la glicemia, potrebbe essere attuata con:
- sulfoniluree
 - metformina
 - metformina + sulfoniluree
 - qualsiasi purché riduca la glicemia
10. Quale di questi farmaci minimizza l'incremento ponderale?
- glitazoni
 - metformina + insulina bed-time
 - insulina multidose
 - sulfonilurea + insulina bed-time
11. L'insulina glargine:
- non presenta picchi
 - ha una azione di durata 24 h
 - riduce le ipoglicemie
 - tutte le precedenti

Risposte al precedente questionario

Nefropatia diabetica

1. **La nefropatia diabetica si sviluppa con analoghe modalità sia nel diabete tipo 1 che nel diabete tipo 2**
 - a. vero
 - b. falso
2. **Esistono fattori predisponenti lo sviluppo e la rapidità di progressione della nefropatia diabetica. Identifica il fattore per cui non ci sono evidenze**
 - a. controllo glicemico
 - b. ipertensione arteriosa
 - c. sesso maschile
 - d. razza/etnia
 - e. coesistenza di retinopatia diabetica
 - f. fumo di sigaretta
 - g. gravidanza
3. **L'esame urine standard è sempre in grado di rilevare una microalbuminuria?**
 - a. vero
 - b. falso
4. **Il test per la microalbuminuria va eseguito**
 - a. su tutti i pazienti diabetici, indipendentemente dalla durata del diabete
 - b. su tutti i soggetti diabetici tipo 2 al primo riscontro di diabete
 - c. solo nei soggetti diabetici tipo 1
5. **La definizione di microalbuminuria è (individuare solo la risposta errata):**
 - a. escrezione urinaria di albumina compresa tra ≥ 30 mg/24 ore e < 300 mg/24 ore
 - b. 20-200 mcg/min su campione di urine temporizzato
 - c. 30-200 mg/g di creatinica su campione random di urine
 - d. un valore di proteinuria > 3 g/24 ore
6. **La filtrazione glomerulare (clearance della creatinina o stima del GRF dalla creatinemia):**
 - a. va controllata solo quando richiesta dalla specialista nefrologo

Mario Salomone

Azienda Ospedaliera
C.T.O. - C.R.F. -
"M. Adelaide"
SCDO di Nefrologia e
Dialisi, Torino

Corrispondenza

mariosalom@inwind.it

- b. **va controllata annualmente nei soggetti normoalbuminurici e più frequentemente nei soggetti con nefropatia incipiente e conclamata**
 - c. è necessario valutare caso per caso
 - d. il dosaggio della creatininemia può essere sufficiente in tutti i casi
7. **La microalbuminuria e la proteinuria clinica si associano ad un più elevato rischio cardiovascolare (indica la risposta errata):**
- a. è necessaria una valutazione attenta degli altri fattori di rischio cardiovascolare
 - b. **il paziente deve essere inviato necessariamente dal cardiologo per la valutazione**
 - c. è necessario indagare soprattutto nei diabetici tipo 2 la presenza di eventuale danno cardiovascolare (esecuzione ECG, Ecocardiogramma, ECD iliaco-femoro-popliteo, ecc.)
8. **Tra questi fattori quali non influenzano l'escrezione urinaria di proteine:**
- a. **diabete in cattivo controllo glicemico**
 - b. **esercizio fisico/postura**
 - c. **infezioni vie urinarie**
 - d. **malattie intercorrenti**
 - e. carico idrico
 - f. carico orale di proteine
9. **Quali sono i livelli pressori desiderabili per pazienti diabetici con nefropatia diabetica clinica e proteinuria > 1 g**
- a. < 130 mmHg sistolica e < 80 di diastolica
 - b. **125/75 mmHg**
 - c. < 140/90 mmHg
10. **In pazienti diabetici tipo 2 con nefropatia clinica e ipertensione arteriosa quale tra questi farmaci è sconsigliabile:**
- a. Ace-inibitore da solo o in associazione
 - b. **Calcio antagonista diidropiridinico**
 - c. AT1a in monoterapia o in associazione
 - d. diuretici tiazidici da soli o in associazione
11. **L'anemia nel diabetico nefropatico insorge più precocemente rispetto ad altre forme di nefropatia; quando è necessario iniziare una terapia sostitutiva con epoetina in questi soggetti?**
- a. quando i valori di emoglobina sono < a 13 g/dl
 - b. **con valori di emoglobina < 11 g/dl**
 - c. livelli di emoglobina < 9 g/dl
12. **L'obiettivo ottimale del controllo metabolico in un diabetico con microalbuminuria è:**
- a. glicemia a digiuno 90-130 mg\dl
 - b. glicemia postprandiale < 200 mg\dl
 - c. **emoglobina glicata < 7%**
13. **Quando inviare ad un controllo nefrologico il paziente diabetico tipo 2?**
- a. appena fatta la diagnosi di diabete
 - b. quando è presente microalbuminuria con funzione renale di norma
 - c. **quando è presente micro o macroalbuminuria in concomitanza con una riduzione del GFR < 60 ml/min.**

Notizie dal mondo del farmaco

La doppia inibizione: una nuova strategia terapeutica per il controllo dell'ipercolesterolemia*

Numerose evidenze epidemiologiche documentano come elevati livelli plasmatici di colesterolo, in particolare colesterolo LDL, siano associati ad un aumentato rischio di insorgenza di patologie cardiovascolari. La terapia farmacologica delle ipercolesterolemie prevede essenzialmente l'impiego degli inibitori della HMG-CoA riduttasi (statine). Questa classe di farmaci ha ampiamente documentato come una riduzione del colesterolo LDL sia effettivamente associata ad una riduzione del rischio cardiovascolare. Queste evidenze cliniche, hanno contribuito alla preparazione di nuove linee guida internazionali che enfatizzano l'importanza di ridurre in modo sempre più aggressivo i livelli di colesterolo LDL circolanti soprattutto in pazienti ad alto rischio cardiovascolare. Nonostante queste premesse, a tutt'oggi, la monoterapia con statine non sempre permette il raggiungimento dei livelli di colesterolo considerati ottimali dalle varie linee guida internazionali. In effetti, la percentuale dei pazienti in cui è stato osservato l'ottenimento dei livelli suggeriti di colesterolemia poteva oscillare in modo considerevole, variando tra il 9 e il 50%. Recenti analisi condotte in Italia hanno confermato soltanto in una piccola percentuale il raggiungimento dell'obiettivo terapeutico nei pazienti con un rischio cardiovascolare elevato in terapia con statina. In particolare, uno studio osservazionale, trasversale, disegnato per analizzare la frequenza con la quale è stato istituito il trattamento con statine è stato condotto in una coorte di pazienti assistiti dall'Azienda Unità Sanitaria Locale (ASL) di Ravenna, in un periodo di osservazione corrispondente all'intero 2001. La Coorte degli assistiti era costituita complessivamente da 66.736 pazienti e il valore di colesterolemia era noto per 9.208 pazienti. Sulla base degli aumentati livelli di colesterolo e del profilo di rischio cardiovascolare, i pazienti potenzialmente eleggibili per una terapia con statine ammontava a 7.233. Tuttavia il numero dei pazienti che riceveva un trattamento con statina era significativamente più basso, 1.343 pazienti corrispondenti al 18,6%. Inoltre, tra tutti i pazienti esposti al trattamento con statine, soltanto in 271, un valore corrispondente fino al 20,2% dei casi, è stato raggiunto un livello plasmatico di colesterolo totale ottimale secondo le linee guida internazionali. Complessivamente da questo studio sono emerse due informazioni di primaria rilevanza: nonostante sussistesse la precisa indicazione al trattamento, un numero molto ridotto di pazienti è stato esposto ad

Alberto Corsini
Università di Milano,
Dipartimento di
Scienze
Farmacologiche,
Milano

* L'articolo è stato gentilmente concesso da "Cardiolink Scientific News" IV, 2003.

una terapia con statine ed, inoltre, il livello plasmatico ottimale di CT è stato ottenuto solo nel 20% circa dei soggetti trattati.

Diverse sono le ragioni che possono determinare una risposta insoddisfacente alla terapia con statine che chiaramente suggeriscono e supportano la necessità di interventi associati al fine di ottimizzare il controllo dell'ipercolesterolemia e quindi potenzialmente di ridurre ulteriormente il rischio cardiovascolare del paziente. Tra le cause di una scarsa risposta al trattamento con statine, oltre a problemi di adesione e di incompatibilità al trattamento, vanno ricordati fenomeni di resistenza al trattamento alle statine. Questi "poor responders" sono di solito caratterizzati da una bassa sintesi di colesterolo endogeno ed un assorbimento aumentato di colesterolo. Queste considerazioni associate alle numerose evidenze epidemiologiche che correlano i livelli di colesterolo plasmatico LDL con la percentuale di colesterolo assorbito a livello intestinale, sottolineano come l'assorbimento del colesterolo rappresenti un potenziale bersaglio per un intervento terapeutico mirato a controllare questa componente fondamentale, insieme alla sintesi endogena, del bilancio omeostatico del colesterolo nell'organismo. Il fegato, come mostrato in Figura 1, rappresenta l'organo centrale nel metabolismo dei lipidi e delle lipoproteine ed, in particolare, è in grado di utilizzare colesterolo sia di origine intestinale, sia di neosintesi per la produzione e l'assemblamento di nuove lipoproteine deputate al trasporto di questa molecola fondamentale per l'organismo, dal fegato ai vari tessuti periferici per il suo utilizzo sia come componente delle membrane cellulari, sia come pro-

corsore di diverse molecole quali gli ormoni steroidei. Recentemente nuovi acquisizioni si sono ottenute in particolare sui meccanismi coinvolti nell'assorbimento di colesterolo di origine sia biliare, sia dietetica a livello intestinale.

In particolare, l'assorbimento di colesterolo prevede un meccanismo specifico mediato da una proteina trasportatrice localizzata a livello dell'orletto a spazzola delle cellule intestinali. Questo trasporto specifico è fondamentale per il successivo trasferimento nell'enterocita dove il colesterolo, una volta esterificato, viene assemblato insieme ai trigliceridi nei chilomicroni. I chilomicroni vengono sottoposti a idrolisi enzimatiche catalizzate da diverse lipasi e, a seguito della deplezione dei trigliceridi e all'arricchimento in colesterolo, i chilomicroni "remnants" vengono captati a livello epatico. Il colesterolo così captato determinerà sia una ridotta sintesi endogena, sia una ridotta espressione dei recettori per le LDL con un potenziale aumento dei livelli circolanti di LDL. Una inibizione dell'assorbimento di colesterolo comporterà una minor disponibilità dello steroide a livello epatico, un'aumentata captazione delle LDL ed una riduzione dei livelli plasmatici di colesterolo LDL. Gli inibitori dell'assorbimento del colesterolo, quale ezetimibe, non influenzano i meccanismi che si verificano quando il colesterolo si trova nell'enterocita ma, selettivamente, inibiscono l'assorbimento intestinale del colesterolo dietetico e biliare a livello dell'orletto a spazzola delle cellule intestinali (Fig. 2). Il meccanismo alla base dell'inibizione dell'assorbimento del colesterolo da parte di ezetimibe è probabilmente legato alla modulazione in senso inibitorio su tale proteina trasporta-

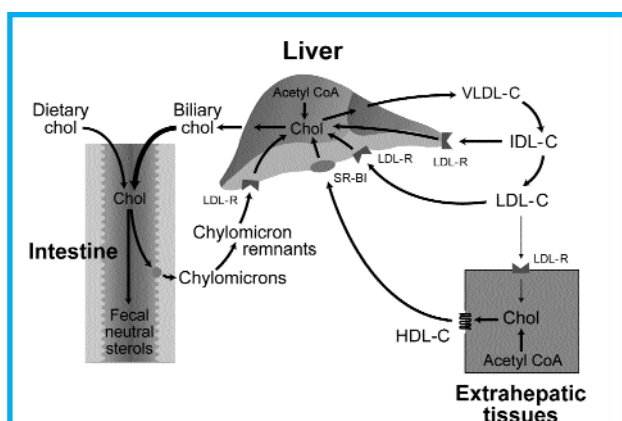


Figura 1. Schema del trasporto del colesterolo

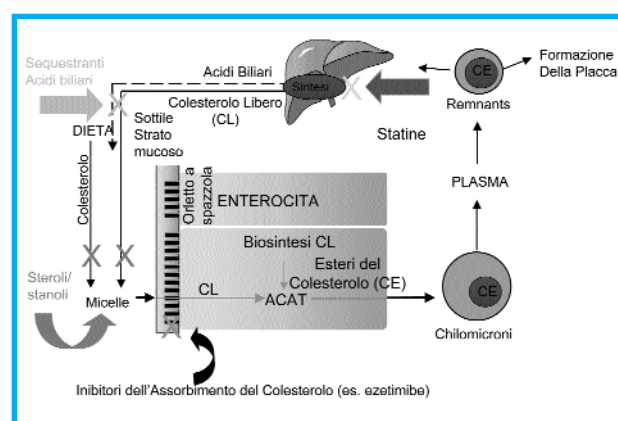


Figura 2. Ezetimibe interviene in un nuovo punto del metabolismo del colesterolo

trice. Questa ipotesi è ulteriormente rinforzata dal fatto che ezetimibe non inibisce l'attività di enzimi pancreatici, non sequestra acidi biliari e colesterolo, non influenza l'attività di esterificazione né tanto meno le attività delle lipasi presenti nel tratto gastrointestinale. Questa selettività nell'inibire il trasporto di colesterolo è documentata dall'assenza di interferenza di ezetimibe sull'assorbimento di trigliceridi, estrogeni, progestinici e vitamine liposolubili. Questa inibizione impedisce il trasferimento dal lume intestinale all'interno della cellula e ne favorisce l'escrezione.

Nell'uomo la capacità di ezetimibe di inibire l'assorbimento del colesterolo del 54% rispetto al placebo è associata ad una riduzione dei livelli plasmatici del 20% del colesterolo LDL, del 15% del colesterolo totale, del 7% dei trigliceridi ed un aumento del 2,7% delle HDL. La riduzione del colesterolo LDL solo del 20% rispetto ad una inibizione dell'assorbimento del colesterolo del 40-50% è da attribuirsi ad una risposta omeostatica dell'organismo che ne aumenta la sintesi endogena. Questo duplice effetto di inibizione dell'assorbimento e aumentata sintesi endogena di colesterolo costituisce il razionale per la terapia di associazione con inibitori della sintesi del colesterolo endogena quale le statine. La Figura 2 riassume i principali interventi mirati al controllo del metabolismo del colesterolo sia di origine intestinale, sia di origine epatica. Si evince molto chiaramente che la duplice inibizione a livello dell'enterocita operata da ezetimibe e a livello dell'epatocita dalla statina, costituisce la vera novità nell'approccio terapeutico delle dislipidemie proprio per le diverse caratteristiche farmacodinamiche dei due agenti terapeutici e per la selettività della loro azione. Associata a questa duplice inibizione che ne esalta le proprietà farmacodinamiche e gli effetti ipolipidemizzanti va ricordato il profilo di sicurezza e tollerabilità osservata negli studi di associazione. L'ezetimibe è stata approvata per un suo impiego in terapia dalla FDA nell'ottobre 2002 ed è in commercio e/o registrazione in molte nazioni europee. Numerosi studi clinici hanno previsto l'impiego di 10 mg/die di ezetimibe e hanno dimostrato la

sua efficacia in monoterapia nel ridurre il colesterolo LDL di circa il 18% e, quando associata a qualsiasi statina, di aumentare l'effetto ipolipidemizzante del 15-24%. Riassumendo, l'ezetimibe inibisce in modo selettivo e specifico l'assorbimento del colesterolo e, come conseguenza, determina una riduzione clinicamente rilevante del colesterolo LDL. Studi clinici hanno dimostrato che l'ezetimibe è efficace e sicura per il trattamento di tutte le forme di ipercolesterolemia primaria e rappresenta quindi una nuova opportunità per il trattamento di questo fattore di rischio cardiovascolare.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Executive Summary of The Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel of Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
- 2 MRC/BHF Heart Protection. *Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high risk individuals: A randomized placebo-controlled trial.* *Lancet* 2002;360:7-22.
- 3 De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. *European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts).* *J Cardiovasc Risk* 2003;10:S1-S10.
- 4 Corsini A. *Un nuovo approccio al controllo del rischio cardiovascolare.* *Ann Ital Med Int* 2003;18(Suppl 3):41S-8.
- 5 Di Martino M, Capone A, Russo P, Degli Esposti L, Ceccarelli P, Buda S, et al. *La farmaco-utilizzazione delle statine nella pratica clinica: risultati di uno studio di popolazione condotto su database amministrativi e di medici di medicina generale.* *Farmeconomia e percorsi terapeutici* 2003;1(Suppl 1):15-23.
- 6 Mauro VF, Tuckerman CE. *Ezetimibe for management of hypercholesterolemia.* *Ann Pharmacother* 2003;37:839-48.
- 7 Harris M, Davis W, Brown WV. *Ezetimibe.* *Drugs Today (Barc)* 2003;39:229-47.

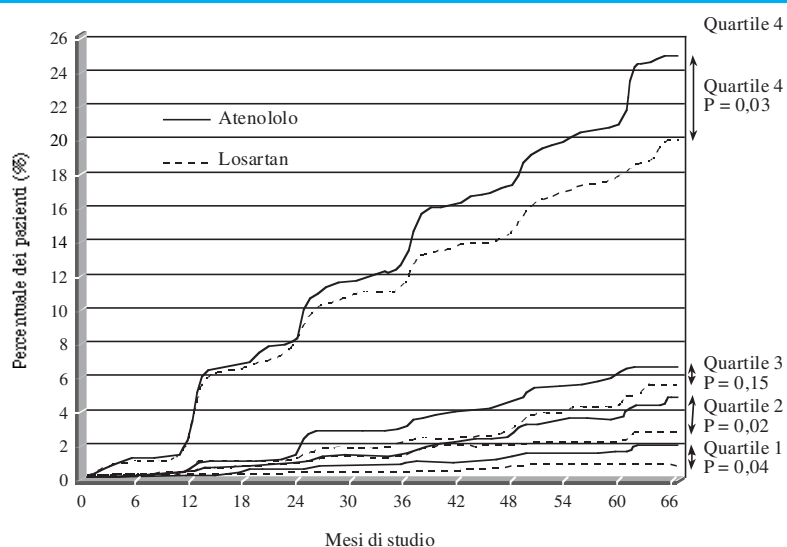
Notizie dal mondo del farmaco

LIFE & Diabete

Nello studio LIFE, doppio cieco randomizzato, condotto su 9193 pazienti con ipertensione e documentata ipertrofia ventricolare sinistra, sono stati individuati due gruppi di pazienti, di cui uno trattato con Losartan, l'altro con Atenololo, per valutarne le differenze in termini mortalità e morbilità cardiovascolare. Gli ormai noti risultati hanno mostrato che il Losartan è più efficace dell'Atenololo per la prevenzione della mortalità e della morbilità per cause cardiovascolari, ed è meglio tollerato.

Ma dato il fatto che il mutare del nostro stile di vita e delle nostre abitudini ha incrementato notevolmente il rischio di sviluppare nuovi casi di diabete, facendolo divenire una delle patologie più significative dei nostri giorni, il gruppo di studio del LIFE si è prefissato di valutare anche gli effetti che il Losartan può avere sulla prevenzione dell'insorgenza di nuovi casi di diabete e sui pazienti già diabetici.

All'inizio dello studio, 1.195 pazienti già soffrivano di diabete, così i restanti 7.998 sono stati l'oggetto del sottostudio per la valutazione



Le curve di Kaplan-Meier illustrano il rischio di insorgenza di nuovi casi di diabete stratificati per quartile di rischio iniziale per gruppo di trattamento

dell'incidenza di insorgenza di nuovi casi di diabete durante il periodo di trattamento.

Alla fine dello studio, nel gruppo trattato con Losartan sono stati rilevati 242 nuovi casi di diabete; in quello trattato con Atenololo 320, con un incremento del rischio relativo del 75% ($p < 0,001$).

Esaminando i dati dell'analisi si può inoltre notare che all'inizio la differenza tra i due gruppi non era particolarmente visibile ma diventa evidente già dal secondo anno, portandoci ad affermare che, indipendentemente dai fattori di rischio, vi è una maggiore probabilità di contrarre il diabete nel gruppo con Atenololo rispetto al Losartan.

Tale significativa differenza è stata anche riscontrata in un altro sotto gruppo del LIFE, caratterizzato da pazienti senza disturbi cardiovascolari clinica-

mente evidenti, confermando i superiori benefici del Losartan rispetto all'Atenololo (-31% , $p < 0,001$).

Infine, lo scorso agosto al Congresso Europeo di Cardiologia, sono stati presentati nuovi dati provenienti dagli studi LIFE e RENAAL (nel RENAAL sono stati reclutati 1.513 pazienti con diabete di tipo 2 e nefropatia). Dall'analisi post hoc dei risultati di tali due studi, si può notare che in pazienti diabetici senza una precedente storia di insufficienza cardiaca congestizia, il Losartan è associato ad una significativa riduzione nel rischio di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca congestizia sia nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare (-27%, $p = 0,037$ LIFE), sia nei pazienti nefropatici (-43%, $p = 0,019$ RENAAL).

Indice per titoli vol. 3, 2003

Editoriali

Prevenire il diabete mellito tipo 2? È possibile!
Evidenze e strategie per il Medico
di Medicina Generale
G. Medea

11

Raccomandazioni per la terapia medica
nutrizionale del diabete mellito
*F. Tomasi, G. Pipicelli, G. Fatati, S. Leotta,
M. Prillo, M. Tagliaferro*

18

La cartella clinica informatizzata:
cosa è stata e cosa potrà
rappresentare nell'assistenza Diabetologica
integrata tra Diabetologo e Medico
di Medicina Generale
G. Vespasiani

69

Miti e realtà delle "diete"
S. Morabito

115

Diabete mellito: dati epidemiologici
e gestionali in Medicina Generale in Italia
F. Samani, G. Medea, E. Sessa

189

Articoli originali

PUFA omega-3 e diabete tipo 2
C. Barone, M.A. Comaschi

74

Il progetto Disease Management
del diabete mellito in provincia di Brescia:
il ruolo di coordinamento e la chiave
di lettura dei dati dell'Azienda
Sanitaria Locale
F. Lonati, A. Indelicato, U. Valentini, G. Medea

122

Miglioramento significativo del compenso
glicemico in un gruppo di soggetti diabetici
tipo 1 e 2 mediante l'utilizzo a lungo termine
di un sistema di telemedicina (Glucobeeep)
per la trasmissione di dati e di istruzioni vocali
M. Velussi

128

Compliance alle raccomandazioni
del follow-up del diabetico tipo 2:
una esperienza in medicina di gruppo
*M. Passamonti, M. Pigni, E. Testolin, D. Mauro,
C. Torri*

203

Aggiornamenti

Il piede diabetico
G. Boffano

24

Il "rischio" diabete e l'uso di aspirina
R. Assaloni, A. Ceriello

33

Criteri di valutazione per la idoneità
alla guida di autoveicoli e diabete:
aspetti clinici e medico-legali
A. De Micheli, R. Cordera, A. Lomi

82

Le "carte del rischio" e la valutazione
del rischio cardiovascolare
A. Filippi

91

Importanza pratica del dosaggio
della emoglobina glicata nella valutazione
del controllo glicemico
M. Cassader, G. Pagano, B. Uberti

96

La Nefropatia Diabetica
M. Salomone

135

L'iperglicemia come fattore di rischio continuo
R. Assaloni, A. Ceriello

149

Trattamento vaccinale con lisato batterico
sub-linguale: rationale d'impiego nei pazienti
anziani con particolare riferimento agli anziani
diabetici
F. Gregorio, M. Boemi

153

Il fallimento secondario agli ipoglicemizzanti
orali
V. Borzi

209

Trattamento dell'ipertensione arteriosa e prevenzione cardiovascolare nel diabete mellito di tipo 2 <i>D. Cucinotta</i>	220	VII Congresso SIMG Lombardia <i>G. Bettoncelli</i>	173
Articoli di commento		18° Congresso IDF, Parigi <i>I. Meloncelli</i>	229
Notevoli vantaggi dalla terapia ipocolesterolemizzante nei soggetti diabetici: un chiaro messaggio dall'Heart Protection Study <i>M.A. Comaschi</i>	197	Notizie dal Web	
Gestione integrata: l'esperienza nel comune di Cantello in provincia di Varese <i>P. Marnini, D. Sinapi, L. Zanzi, A. Baj</i>	200	L'educazione del paziente diabetico: www.aemmedi.it/thesaurus <i>L. Monge</i>	45
Casi clinici		Sito SIMG – Area Cardiovascolare <i>A. Filippi</i>	104
Una depressione particolare <i>M. Pigni</i>	39	Alimentazione e diabete <i>F. Tomasi</i>	174
Le difficoltà di un medico attento e aggiornato <i>C. Giorda</i>	161	Rene e diabete <i>L. Monge</i>	231
Un caso ad alto rischio cardiovascolare: soggetto con sindrome metabolica <i>M. Previti, D. Cucinotta</i>	165	Una pagina per il paziente	
Uno strano dolce risveglio / Effetto SOMOGYI (iperglicemia mattutina) <i>I. Meloncelli</i>	225	Raccomandazioni sull'uso dell'autocontrollo domiciliare della glicemia. Dieci regole da tenere a mente <i>S. Lostia</i>	48
Report Congressi e Convegni		L'importanza dell'attività fisica <i>L. Gatta</i>	106
XIX Congresso Nazionale della Società Italiana di Medicina Generale Sessioni Area Metabolica <i>U. Alecci, G. Medea, M. Passamonti</i>	43	Conservazione e somministrazione dell'insulina <i>A. Corsi</i>	175
Commento dell'articolo: "Controllo glicemico con Repaglinide vs. Glimepiride nel diabete di tipo 2", presentato in occasione del congresso ADA - San Francisco 2002	62	Misurare il cibo con ... le mani - La dietetica per volumi <i>O. Sculati</i>	233
VIII Congresso Interassociativo AMD-SID - Diabete Lombardia 2002 <i>A. Cimino</i>	100	Sezione di autovalutazione	
Diabetici italiani sul Kilimangiaro (D.I.S.K.). Pieno successo della prima spedizione italiana di trekking di alta montagna: una impresa indimenticabile <i>G. Corigliano, M. Zolli</i>	102	La prevenzione del diabete mellito tipo 2 <i>G. Medea</i>	50
XIV Congresso Nazionale AMD <i>M. Comaschi</i>	171	Rischio cardiovascolare <i>A. Filippi</i>	108
		Nefropatia Diabetica <i>M. Salomone</i>	178
		Cause di fallimento alla terapia con OHA <i>V. Borzi</i>	238
		Risposte al precedente questionario	
		Questionario sui nuovi farmaci ipoglicemizzanti orali <i>D. Cucinotta</i>	52

La prevenzione del diabete mellito tipo 2 <i>G. Medea</i>	110	Il controllo di qualità nella determinazione della glicemia nei reparti	112
Rischio cardiovascolare <i>A. Filippi</i>	180	I grandi trial e le più recenti Linee Guida Europee per il trattamento dell'ipertensione	182
Nefropatia diabetica <i>M. Salomone</i>	240	La terapia insulinica con microinfusori: quale supporto per il Centro di Diabetologia?	184
Notizie dal mondo del farmaco		La doppia inibizione: una nuova strategia terapeutica per il controllo dell'ipercolesterolemia*	242
Risultati di un'analisi post-hoc dello Studio RENAAL	54	LIFE & Diabete	245
Dallo Studio HPS nuove strategie di prevenzione cardiovascolare nei pazienti diabetici	56		