

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

Editoriale

Indicatori di qualità e standard nell'assistenza al paziente con diabete mellito tipo 2 in Medicina Generale

G. Medea 53

Sezione formativa – Articolo 1

Schemi di terapia insulinica nel diabete di tipo 2

M. Di Mauro 65

Sezione formativa – Articolo 2

Controllo pressorio e prevenzione della nefropatia diabetica

I. Paolini 75

Sezione formativa – Articolo 3

Medicina Generale e ricerca: un connubio possibile

F. Samani 87

Articoli di aggiornamento

Il metodo della conta dei carboidrati nella terapia nutrizionale del diabete di tipo 1

G. Marelli, A. Cimino 95

Protezione cardiovascolare e renale con gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II nel paziente iperteso diabetico

M. Volpe, G. Tocci 102

Novità dalla ricerca e dalla clinica sulla simvastatina

M.A. Comaschi 111

Caso clinico

Amelia, 75 anni

B.F. Novelletto, L. Orrasch 115

Report Congressi e Convegni

Health Search: il più grande data base della Medicina Generale per la ricerca, la programmazione sanitaria e il miglioramento della qualità delle cure nella pratica clinica

M. Cancian, B.F. Novelletto, R. Michieli 119

Notizie dal web

Indicatori e standard per la valutazione di qualità in Medicina

G. Medea 121

Pagina per il paziente

Come conservare l'insulina e modalità di somministrazione

M. Di Mauro 123

Sezione di autovalutazione

Risposte ai precedenti questionari 126

Notizie dal mondo del farmaco

Efficacia del trattamento con Losartan nel paziente diabetico: evidenze dagli studi LIFE e RENAAL

R. Pontremoli 129

Notizie dal mondo della diagnostica

Rimuovere gli ostacoli alla pratica dell'autocontrollo 133

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.pacinimedica.it

Staff Marketing Pacini Editore Medicina

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

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

Manuela Mori
Customer Relationship Manager
Tel. 050 3130217
mmori@pacinieditore.it

Editorial Office

Lucia Castelli
Tel. 050 3130224
lcastelli@pacinieditore.it

Stampa

Industrie Grafiche Pacini • Ospedaletto (Pisa)

NORME REDAZIONALI

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

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

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

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

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

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

Norme generali

Testo: in lingua italiana, dattiloscritto, 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 (dove richiesto); 3) riassunto (dove richiesto); 4) titolo e didascalie delle tabelle e delle figure.

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

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) 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. Per il testo sono previste circa 15 cartelle da 2000 battute. Sono previste inoltre al massimo 3 figure e 5 tabelle. Bibliografia: massimo 15 voci.

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

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

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

Report Congressi: sono previste 5 cartelle da 2000 battute.

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

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

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

Pacini Editore S.p.A. - Ufficio Editoriale, via Gherardesca 1, 56121 Ospedaletto (PI)
- E-mail: Pacini.Editore@pacinieditore.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 55,00; estero e 70,00. Questo fascicolo e 20,00.

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@pacinieditore.it • <http://www.pacinieditore.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.

In copertina: Genova, centro storico

Finito di stampare presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A. - Pisa - Maggio 2005

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

Negli ultimi anni il panorama della sanità in Italia e in Europa è andato mutando con grande velocità a causa soprattutto dell'aumentato bisogno di salute e dell'incremento delle patologie croniche, legate all'innalzamento dell'età media.

L'aumento della domanda di prestazioni sanitarie ha, d'altra parte, evidenziato la necessità di utilizzare in maniera più razionale quelle risorse che, nel tempo, diventano sempre più limitate.

Tutto ciò ha reso doverosa una riflessione sulla "qualità" delle cure erogate che sempre di più devono rispondere a criteri di massima efficacia, efficienza ed appropriatezza. La Società Italiana di Medicina Generale (SIMG) ha raccolto senza esitazioni questa sfida e in questi ultimi anni si è impegnata a sviluppare e promuovere il concetto di "qualità delle cure certificata" nella Medicina Generale (MG).

È innegabile che tale argomento suscita diffidenza, scetticismo in non pochi colleghi e si scontra con molti ostacoli (culturali, economici, politici, ecc.), ma ciò non può essere un pretesto per continuare a svolgere una professione, senza mai poter riflettere sulla qualità degli atti quotidiani che ognuno di noi produce.

Per poter valutare (ed eventualmente "certificare" anche con fini renumerativi) la qualità delle cure in MG è necessario determinare un sistema di indicatori e standard qualitativi mediante i quali è possibile monitorare i diversi processi di cura e spingere progressivamente il sistema verso l'eccellenza.

In particolare si sono sviluppati modelli tesi a garantire l'implementazione della medicina basata sulle evidenze (EBM) e l'applicazione e la verifica di standard qualitativi.

L'esempio più eclatante di questo processo è rappresentato dall'ultimo e recente contratto collettivo dei *General Practitioners* inglesi, in cui l'applicazione di standard qualitativi e la loro verifica è alla base non solo dell'organizzazione del lavoro, ma anche della sua retribuzione.

Gerardo Medea

Area Metabolica, Società Italiana di
Medicina Generale, Brescia

Corrispondenza

Gerardo Medea
medea.gerry@numerica.it

Indicatori di qualità e standard nell'assistenza al paziente con diabete mellito tipo 2 in Medicina Generale

Prima di parlare di indicatori, standard e di verifica di qualità in MG, bisogna definire in termini di operatività i compiti del Medico di Medicina Generale (MMG).

Esiste, infatti, una grande variabilità nell'attività professionale: a seconda delle patologie è facile rilevare che vi saranno colleghi, MMG, con competenze di tipo specialistico, mentre altri continueranno ad affidare, sempre, il paziente alle cure di secondo livello. Tale situazione non consente una corretta organizzazione e programmazione sanitaria, ma, soprattutto, non garantisce un'assistenza uniforme e verificabile alla popolazione.

Il ruolo e i compiti del MMG nella gestione del paziente diabetico sono elencati nella Tabella I.

L'elaborazione di indicatori e standard qualitativi realizzata dall'Area Cardiovascolare (per ipertensione, scompenso cardiaco) e Metabolica (per il diabete mellito tipo 2) SIMG non è intesa come verità assoluta o, peggio, come regola da imporre ai MMG, ma semplicemente come un servizio offerto ai singoli medici che intendono verificare e migliorare la qualità del loro lavoro e come supporto e riferimento alle iniziative sulla qualità in MG che sempre più spesso vengono proposte in Italia.

Inoltre, dato che le evidenze scientifiche e la pratica quotidiana mutano nel tempo, quanto proposto è suscettibile di periodiche modifiche e aggiornamenti.

Tabella I. Ruolo e compiti del Medico di Medicina Generale nell'assistenza al paziente diabetico tipo 2.

Il Medico di Medicina Generale deve:

1. Effettuare lo screening dei soggetti ad alto rischio per individuare:
 - casi di diabete non diagnosticati
 - gravide a rischio per diabete mellito e casi di diabete gestazionale
 - casi di IGT
2. Effettuare l'educazione sanitaria e il follow-up dei soggetti a rischio per diabete mellito
3. Diagnosticare la malattia diabetica
4. Effettuare l'educazione sanitaria ed il counselling del paziente diabetico e dei suoi familiari
5. Correggere i comportamenti alimentari errati dei pazienti diabetici e gestire la dieta prescritta dal Centro Diabetologico
6. Impostare la terapia farmacologica con ipoglicemizzanti orali
7. Sorvegliare gli effetti collaterali e le interferenze della terapia ipoglicemizzante (ipoglicemizzanti orali ed insulina)
8. Gestire il follow-up del paziente diabetico in collaborazione con il centro diabetologico e gli specialisti
9. Effettuare la visita medica periodica al paziente diabetico
10. Sospettare e diagnosticare precocemente le complicanze della malattia diabetica
11. Attivare il servizio di diabetologia per:
 - l'inquadramento dei diabetici neodiagnosticati
 - visite di controllo periodiche, in diabetici ben compensati e senza complicanze acute e/o rapidamente evolutive
 - situazioni che, a giudizio del Medico di Medicina Generale, richiedono consulenze specialistiche, esami strumentali che necessitano di avanzata tecnologia, situazioni cliniche di particolare impegno
12. Collaborare con servizio di diabetologia
 - nella gestione dei pazienti diabetici di tipo 1
 - con gravi patologie concomitanti in fase acuta o di scompenso
 - con gravi complicanze rapidamente evolutive
 - con un serio squilibrio metabolico
 - in caso di malattie intercorrenti che possono causare uno squilibrio metabolico
 - in previsione di interventi di chirurgia maggiore
13. Organizzare il proprio studio (accessi, attrezzature, personale) per una gestione ottimale dei pazienti diabetici
14. Raccogliere i dati clinici dei pazienti diabetici in maniera omogenea con il Centro Diabetologico di riferimento, mediante apposite cartelle cliniche cartacee o computerizzate
15. Collaborare con i centri specialistici per la ricerca in campo diabetologico

Perché il Medico di Medicina Generale deve svolgere un ruolo attivo nella gestione del paziente diabetico tipo 2

Rilevanza del problema

- Aumento della prevalenza e dell'incidenza.
- Elevato numero di casi di diabete mellito tipo 2 non diagnosticati.

Il diabete mellito tipo 2 è una patologia cronica che fa registrare (a causa soprattutto dell'aumento del benessere e alle non salutari modifiche dello stile di vita) un progressivo aumento della prevalenza e dell'incidenza. Stime e proiezioni sul periodo 1994-2010 indicano la triplicazione a livello mondiale dei casi di diabete mellito di tipo 2. Per l'Europa occidentale è stato previsto un aumento dei nuovi casi di diabete del 54,9% dal 1994 al 2010¹.

	1000 assistiti	1500 assistiti
IGT (> 35 anni) ¹	52	78
Diabete tipo 2 noto ²	45	70
LADA o NIRAD	1	1-2
Diabete tipo 2 non noto ³	20	30
Altri tipi di diabete ⁴	0-1	0-1
Diabete gestazionale ⁵	0-1 (anno)	0-1 (anno)
Nuovi casi diabete\anno	2-3	3-4
Totale	119-120	167-168

¹ = Prevalenza considerata: 8% nella popolazione > 35 anni (65%* del totale degli assistiti); ² = Prevalenza considerata: 4,5% (1-2 casi di LADA o NIRAD); ³ = Prevalenza considerata: 2,%; ⁴ = Prevalenza considerata: 0,04%; ⁵ = Prevalenza considerata: 4% delle gravidanze (circa 20-25 gravidanze in un anno x 1500 assistiti).

Il diabete tipo 2 è, in assenza di complicanze acute o croniche, una malattia asintomatica e può pertanto sfuggire ad una diagnosi immediata, soprattutto se non è sufficientemente considerato il semplice valore diagnostico della glicemia a digiuno. Forse è per tale motivo che al momento della diagnosi clinica di diabete tipo 2, molti soggetti (oltre il 30% dei pazienti diabetici^{2,3} presenta già alla diagnosi complicanze micro- e macrovascolari). Identificare i casi di diabete mellito tipo 2 misconosciuti è perciò una priorità, soprattutto per i MMG, anche se non esistono certezze relativamente alla riduzione di mortalità e morbilità in caso di diagnosi anticipata.

Patologia con numerose e gravi complicanze acute e croniche

La malattia coronarica è la più importante causa di morbilità e mortalità dei pazienti diabetici, che presentano un rischio cardiovascolare aumentato di 2-4 volte rispetto ai soggetti non diabetici^{4,5}.

La retinopatia diabetica è tra le principali cause di cecità acquisita (20%) nella popolazione tra 30 e 64 anni.

La malattia diabetica rappresenta la principale causa del trattamento dialitico nei paesi occidentali.

Le amputazioni degli arti inferiori sono 15 volte più frequenti nei pazienti diabetici in rapporto alla popolazione non diabetica.

La disfunzione erettile è presente nel 38% dei soggetti diabetici (contro il 12% della popolazione generale adulta).

Patologia con ampi e prevedibili margini d'intervento

Prevenzione primaria

È dimostrato che le modificazioni dello stile di vita (dieta e attività fisica) sono in grado, anche da sole, di ridurre il rischio di sviluppare il diabete mellito tipo 2 in soggetti a rischio (evidenza di tipo I nei soggetti obesi BMI \geq 30 e con IGT alterata tolleranza glucidica)⁶⁻⁹.

Effetti positivi del controllo metabolico e della riduzione della pressione arteriosa

Il controllo metabolico intensivo (HbA_{1c} < 7%) insieme a quello ottimale della pressione arteriosa (PA < 130/80 mmHg) riducono il rischio di sviluppare complicanze micro- e macro-vascolari (evidenza di tipo I)¹⁰⁻¹².

Utilità ed efficacia del follow-up della malattia e della gestione integrata Medici di Medicina Generale-Specialisti diabetologi

I pazienti diabetici che seguono un regolare programma di follow-up hanno un migliore controllo metabolico (evidenza tipo I)¹³.

La gestione integrata tra MMG e CD migliora il controllo metabolico (evidenza tipo IIa)¹⁴.

Tutto ciò dovrebbe tradursi in una riduzione dell'incidenza e della gravità delle complicanze e in una migliore qualità di vita dei pazienti¹⁵⁻²⁰.

Percorribilità del modello in Medicina Generale

Il MMG ha un ruolo importante nella gestione dei pazienti diabetici tipo 2, soprattutto per quelli senza gravi complicanze acute o croniche in atto. Almeno il 50% dei diabetici di tipo 2 in carico si trova in una condizione clinica per

cui essi potrebbero essere direttamente assistiti dal MMG, con controlli periodici e con una bassa intensità di intervento da parte della struttura specialistica ²¹.

Il MMG è nella condizione più favorevole per attuare (medicina d'opportunità o d'iniziativa) interventi di prevenzione primaria e secondaria riguardo la patologia diabetica e di diagnosticare i casi di diabete mellito tipo 2 misconosciuto (evidenza tipo IV).

Alcune esperienze italiane dimostrano che, se migliorano le condizioni organizzative, la MG è in grado di fornire prestazioni di elevata qualità anche ai pazienti diabetici con ottimi risultati in termini di compliance al follow-up (evidenza di tipo III) ²².

Scelta degli indicatori

L'indicatore (di struttura, processo o esito) è una variabile che ci consente di descrivere fenomeni complessi e di prendere decisioni per ottenere o mantenere cambiamenti.

Sono variabili ad elevato contenuto informativo che consentono una valutazione sintetica di fenomeni complessi, fornendo gli elementi sufficienti ad orientare le decisioni.

Gli indicatori devono essere identificati in base ad una specifica strategia progettuale, cioè si riferiscono ad obiettivi, risultati ed attività dell'intervento.

In generale, per la scelta degli indicatori abbiamo considerato innanzi tutto i compiti ritenuti prioritari in MG nella gestione del diabete mellito tipo 2 (diagnosi della malattia, gestione del follow-up, diagnosi precoce delle principali complicanze croniche, controllo metabolico e dell'ipertensione arteriosa).

La scelta finale (19 indicatori in tutto) è stata effettuata sulla base dei seguenti criteri:

- rilevanza, pertinenza e solidità evinta dalle principali linee guida nazionali o internazionali e dall'EBM. Gli indicatori professionali per la MG debbano basarsi su "robuste" prove di efficacia perché solo così potranno essere d'aiuto alla pratica quotidiana avendo già evidenziato un impatto sulla salute della popolazione ²³;
- rilevanza rispetto alla pratica clinica del MMG;
- facile (rapida), affidabile e standardizzata registrazione nella cartella;
- semplice ed immediata valutazione ed interpretazione;
- possibilità di miglioramento;
- relazione (se possibile) a più elementi del processo di cura (prevenzione/diagnosi/terapia/follow-up).

Scelta degli standard

Lo standard definisce come una attività/lavoro/processo deve essere svolta, dando un riferimento con il quale confrontare la pratica corrente e ridurre la variabilità dei comportamenti professionali, attraverso la verifica della conformità della pratica con lo standard stesso.

Gli standard proposti, pur in parte arbitrari, sono stati identificati con i seguenti criteri oggettivi:

- livello di performance raggiunto dall'attuale pratica della MG (valutata attraverso il data base di Health Search);
- percentuale teorica massima auspicabile per ogni indicatore, ma ridotta in base a specifici problemi (es. percentuale nota di pazienti con controindicazioni assolute ad un determinato farmaco) o difficoltà generali indipendenti dal MMG (es. ipotetico rifiuto del paziente, difficoltà di registrazione delle prescrizioni effettuate a domicilio, impossibilità di pesare i pazienti allettati, ecc.).

Non è possibile in quest'ambito considerare altre variabili (sicuramente determinanti nel giustificare eventuali scostamenti dalla media) quali:

- variabili sociologiche;
- variabili ambientali o di contesto;
- età del medico;
- casemix del MMG.

Come utilizzare indicatori e standard

Quanto proposto è inteso come:

- strumento utilizzabile direttamente per verifiche volontarie individuali o di gruppo;
- base di discussione per progetti formali di verifica di qualità in MG.

Come già detto, la scelta degli indicatori di qualità non può e non vuole essere né esaustiva, né esente da critiche. Sicuramente, in un futuro anche non molto lontano, saranno necessarie modifiche in base all'esperienza diretta di utilizzo, all'evoluzione dei sistemi informatici di raccolta ed estrazione dati, all'evoluzione della medicina e, soprattutto, al miglioramento della pratica clinica in MG.

In ogni caso ci preme sottolineare che gli indicatori di qualità e gli standard non debbono mai essere utilizzati in modo impositivo e/o burocratico e/o acritico, ma debbano far parte sempre di un percorso concordato e condiviso di miglioramento professionale.

Gli indicatori e gli standard per la gestione del paziente diabetico in MG sono elencati nelle Tabelle II-VI.

Tabelle indicatori e standard (pubblicate anche sul sito www.simg.it → area metabolica)

Nota: i dati Health Search sono gli ultimi disponibili. Questi dati possono non essere omogenei dal punto di vista temporale ed in alcuni casi si riferiscono ad intervalli di tempo diversi rispetto a quelli prescelti per l'indicatore. Non appena disponibili, questi dati saranno aggiornati.

Tabella II. Obiettivo: migliorare la prevalenza, ridurre i casi di diabete mellito tipo 2 misconosciuti.

<i>Indicatore</i>	<i>Modalità di calcolo</i>	<i>Validità e limiti</i>	<i>Benchmark e/o standard</i>
Percentuale pazienti diabetici tipo 2	N. pazienti diabetici tipo 2 \ N. totale pazienti assistiti dal Medico di Medicina Generale	Significato: evidenzia la corrispondenza della percentuale dei propri assistiti con diagnosi di diabete mellito tipo 2 rispetto ai dati epidemiologici Problemi: diversa composizione anagrafica degli assistiti	Ideale 6-7% LAP 4,5% HS 5,9% (2003)

LAP = Livello Accettabile di Performance; HS = Health Search

Tabella III. Obiettivo: definizione e controllo del rischio cardiovascolare.

<i>Indicatore</i>	<i>Modalità di calcolo</i>	<i>Validità e limiti</i>	<i>Benchmark e/o standard</i>
Percentuale registrazione dato fumo nei soggetti diabetici tipo 2	N. pazienti diabetici tipo 2 con dato fumo registrato \ N. totale diabetici tipo 2	Significato: fattore di rischio cardiovascolare importante e modificabile; premessa importante per eventuali interventi di disassuefazione Limiti: non fornisce necessariamente informazioni sull'andamento temporale, sugli interventi effettuati e sul loro risultato	Ideale 100% LAP 90% HS 25,7%
Percentuale registrazione dato BMI nei soggetti diabetici tipo 2	N. pazienti diabetici tipo 2 con dato BMI registrato \ N. totale diabetici tipo 2	Significato: dato indispensabile per iniziare eventuali interventi dietetici e/o preventivi e per impostare la terapia farmacologica (metformina); fattore di rischio cardiovascolare modificabile Limiti: non fornisce informazioni (se non indirette) su eventuali interventi di educazione alimentare o comportamentale effettuati	Ideale 100% LAP 90% HS 53%

continua

segue

<i>Indicatore</i>	<i>Modalità di calcolo</i>	<i>Validità e limiti</i>	<i>Benchmark e/o standard</i>
Percentuale dei pazienti affetti da diabete mellito tipo 2 la cui cartella clinica riporta l'inquadramento nelle categorie di rischio cardiovascolare e la probabilità di presentare eventi cardiovascolari nei prossimi 10 anni	N. pazienti diabetici tipo 2 con almeno una registrazione del rischio cardiovascolare (cuore)/ totale pazienti diabetici tipo 2	Significato: indica attenzione al problema del rischio cardiovascolare globale ed è indispensabile premessa ad ogni intervento preventivo Limiti: non indica necessariamente la variazione nel tempo del rischio, non dà informazioni sugli interventi preventivi e sulla loro efficacia, non affronta i fattori di rischio non inclusi nel calcolo	Ideale 100% LAP 80% HS ND
Per altri fattori di rischio cardiovascolare (C-totale, C-LDL, PA): vedi sezione follow-up			

LAP = Livello Accettabile di Performance; HS = Health Search; ND = Non determinato; BMI = Indice di massa corporea; PA = Pressione arteriosa; C-totale = Colesterolo totale; C-LDL = Colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità.

Tabella IV. Obiettivo: instaurare un efficace follow-up.

<i>Indicatore</i>	<i>Modalità di calcolo</i>	<i>Validità e limiti</i>	<i>Benchmark e/o standard</i>
Percentuale dei pazienti affetti da diabete mellito tipo 2 la cui cartella clinica riporta, negli ultimi 12 mesi, un dosaggio della microalbuminuria	N. pazienti diabetici tipo 2 con almeno una registrazione della microalbuminuria negli ultimi 12 mesi/totale pazienti diabetici tipo 2	Significato: è un marker molto precoce di nefropatia diabetica quando vi è ancora speranza di reversibilità o arresto della progressione; è un fattore indipendente di rischio cardiovascolare Limiti: possibilità di falsi positivi, dosaggio non sempre standardizzato (vedi nota*)	Ideale 90% LAP 60% HS 16,4% (in 15 mesi) Nota: i diabetici con nefropatia conclamata, circa il 7%, non necessitano della misurazione della microalbuminuria annuale
Percentuale dei pazienti affetti da diabete mellito tipo 2 la cui cartella clinica riporta, negli ultimi 12 mesi, un dosaggio della creatininemia	N. pazienti diabetici tipo 2 con almeno una registrazione della creatinina negli ultimi 12 mesi/ totale pazienti diabetici tipo 2	Significato: è un indice molto sensibile e specifico di insufficienza glomerulare; è importante non solo per diagnosticare l'insufficienza renale, ma anche per eventuali controindicazioni all'uso degli antidiabetici orali	Ideale 90% LAP 70% HS 51% (in 15 mesi)
Percentuale dei pazienti affetti da diabete mellito tipo 2 la cui cartella clinica riporta, negli ultimi 24 mesi, un fundus oculi	N. pazienti diabetici tipo 2 con almeno una registrazione di fundus oculi negli ultimi 24 mesi/ totale pazienti diabetici tipo 2	Significato: il controllo periodico della retina consente di evidenziare e trattare precocemente le lesioni retiniche ad alto rischio di danno visivo Limiti: esame operatore dipendente	Ideale 95% LAP 80% HS 10% (in 15 mesi)
Percentuale dei pazienti affetti da diabete mellito tipo 2 la cui cartella clinica riporta, negli ultimi 12 mesi, il dato del C-LDL	N. pazienti diabetici tipo 2 con almeno una registrazione di C-LDL negli ultimi 12 mesi/totale pazienti diabetici tipo 2	Significato: è dimostrato anche nei pazienti diabetici (evidenza tipo II) che la riduzione dei valori di C-LDL riduce il rischio cardiovascolare Limiti: per calcolare il C-LDL sono necessari colesterolo totale, C-HDL e trigliceridi (non calcolabile x valori di trigliceridi > 400 mg\dl)	Ideale 80% LAP 70% HS 55,4% (in 15 mesi)

continua

MEDIA

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

segue

Indicatore	Modalità di calcolo	Validità e limiti	Benchmark e/o standard
Percentuale dei pazienti affetti da diabete mellito tipo 2 la cui cartella clinica riporta, negli ultimi 12 mesi, almeno una misurazione della PA	N. pazienti diabetici tipo 2 con almeno una registrazione di PA negli ultimi 12 mesi/totale pazienti diabetici tipo 2	Significato: la prevalenza media di ipertensione nel diabete mellito è di circa il 50% Limiti: potrebbero non essere registrati i dati delle misurazioni a domicilio	Ideale 90% LAP 70% HS 58,9% (in 15 mesi)
Percentuale dei pazienti affetti da diabete mellito tipo 2 la cui cartella clinica riporta, negli ultimi 6 mesi, almeno una registrazione dell'HbA _{1c}	N. pazienti diabetici tipo 2 con almeno una registrazione negli ultimi 6 mesi di HbA _{1c} /totale pazienti diabetici tipo 2	Significato: esprime un adeguato follow-up del paziente Limiti: possibile scarsa registrazione del dato di pazienti gestiti prevalentemente dai centri diabetologici	Ideale 90% LAP 50% HS 36% (1 anno) 46% (15 mesi)
Percentuale dei pazienti affetti da diabete mellito tipo 2 la cui cartella clinica riporta, negli ultimi 12 mesi, la registrazione della valutazione dei polsi periferici	N. pazienti diabetici tipo 2 con almeno una valutazione negli ultimi 12 mesi dei polsi periferici/totale pazienti diabetici tipo 2	Significato: l'esame del piede (associato all'educazione e all'autogestione da parte del paziente) riduce il rischio di amputazioni Limiti: la valutazione manuale dei polsi periferici è operatore dipendente. L'indice di Winsor è un metodo più oggettivo	Ideale 70% LAP 50% HS 1,8% (in 15 mesi)
Percentuale dei pazienti affetti da diabete mellito tipo 2 e ipertensione arteriosa con ultimo valore registrato di PA < 130-80 mmHg	N. pazienti diabetici tipo 2 e ipertensione arteriosa con ultimo valore registrato di PA < 130-80/totale pazienti diabetici tipo 2 e ipertesi	Significato: la terapia antiipertensiva nei soggetti diabetici, se efficacemente condotta, riduce drasticamente le complicanze micro- e macrovascolari indipendentemente dal controllo glicemico (UKPDS 36 e 38) Limiti: influenza delle modalità di misurazione e di registrazione del dato	Ideale 90% LAP 40% HS 20,9% (in 15 mesi) I dati disponibili indicano che il target pressorio è raggiunto in circa il 30% dei pazienti ipertesi (non solo diabetici)

continua

segue

Indicatore	Modalità di calcolo	Validità e limiti	Benchmark e/o standard
Percentuale dei pazienti affetti da diabete mellito tipo 2 con ultimo valore registrato di $HbA_{1c} < 7\%$	N. pazienti diabetici tipo 2 con ultimo valore registrato di $HbA_{1c} < 7\%$ /totale pazienti diabetici tipo 2	Significato: valori inferiori al 7% riducono la comparsa di complicanze microangiopatiche Limiti: possibili falsi positivi e negativi	Ideale 50-60% LAP 40% HS 14,9%
Percentuale dei pazienti affetti da diabete mellito tipo 2 con ultimo valore registrato di colesterolo totale < 190 mg\dl	N. pazienti diabetici tipo 2 con ultimo valore registrato di colesterolo totale < 190 mg\dl/totale pazienti diabetici tipo 2	Significato: la riduzione dei valori di colesterolo totale riduce il rischio cardiovascolare	Ideale 50-60% LAP 40% HS 28,8% (in 15 mesi e < 200 mg\dl)

LAP = Livello Accettabile di Performance; HS = Health Search; ND = Non determinato; PA = Pressione arteriosa; C-LDL = Colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità; C-HDL = Colesterolo legato alle lipoproteine ad alta densità.

* Nota: metodi di misurazione della microalbuminuria (su urine sterili!): *Urine fresche del mattino con strisce reattive ad immersione o dipstick*: buona sensibilità (95%) e specificità (93%), ma i soggetti positivi devono essere, comunque, sottoposti ad una valutazione con il test su urine delle 24 ore. *Rapporto albuminuria\creatinuria su urine fresche del mattino*: i soggetti positivi devono essere avviati al test delle urine delle 24 ore. *Urine delle 24 ore*: è il metodo più sensibile, ma deve essere ripetuto 3 volte in tre giorni diversi a causa dell'ampia variabilità inter- e intra-individuale.

MEDIA

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

Tabella V. Obiettivo: favorire le modificazioni positive dello stile di vita.

<i>Indicatore</i>	<i>Modalità di calcolo</i>	<i>Validità e limiti</i>	<i>Benchmark e/o standard</i>
Percentuale dei pazienti diabetici tipo 2 e fumatori la cui cartella clinica riporta, negli ultimi 12 mesi, almeno un intervento (<i>minimal advice</i>) da parte del MMG per favorire la disassuefazione al fumo	N. pazienti diabetici tipo 2 e fumatori la cui cartella clinica riporta, negli ultimi 12 mesi, almeno un intervento (<i>minimal advice</i>) da parte del MMG per favorire la disassuefazione al fumo/totale pazienti diabetici tipo 2	Significato: i <i>minimal advice</i> sul fumo inducono un piccolo numero di fumatori a smettere (NNT 35\anno)	Ideale 100% LAP 90% HS 0%* * L'intervento pur attuato probabilmente non è per nulla registrato
Percentuale dei pazienti diabetici tipo 2 e sovrappeso o obesi la cui cartella clinica riporta, negli ultimi 12 mesi, almeno un intervento da parte del MMG per favorire la riduzione del peso corporeo	N. pazienti diabetici tipo 2 e sovrappeso o obesi la cui cartella clinica riporta, negli ultimi 12 mesi, almeno un intervento da parte del MMG per favorire la riduzione del peso corporeo/totale pazienti diabetici tipo 2	Significato: l'80% dei pazienti diabetici è sovrappeso-obeso. La riduzione del peso corporeo fa parte integrante del programma terapeutico. Efficacia dimostrata anche con perdite di peso minime (5-7%) Limiti: scarsa evidenza di efficacia in MG	Ideale 90% LAP 80% HS ND
Percentuale dei pazienti diabetici tipo 2 la cui cartella clinica riporta, negli ultimi 12 mesi, almeno un intervento da parte del MMG per favorire l'attività fisica	N. pazienti diabetici tipo 2 la cui cartella clinica riporta, negli ultimi 12 mesi, almeno un intervento da parte del MMG per favorire l'attività fisica/totale pazienti diabetici tipo 2	Significato: l'aumento dell'attività fisica fa parte integrante del programma terapeutico. Efficace anche per la prevenzione primaria del diabete mellito tipo 2 Limiti: scarsa evidenza di efficacia in Medicina Generale	Ideale 90% LAP 80% HS ND

LAP = Livello Accettabile di Performance; HS = Health Search; ND = Non determinato; MMG = Medici di Medicina Generale.

Tabella VI. Obiettivo: terapia farmacologica con antidiabetici orali nei soggetti obesi-sovrappeso.

<i>Indicatore</i>	<i>Modalità di calcolo</i>	<i>Validità e limiti</i>	<i>Benchmark e/o standard</i>
Percentuale dei pazienti diabetici tipo 2 in terapia con metformina (anche in associazione)	Numero di pazienti diabetici tipo 2 in terapia con metformina (anche in associazione)\totale pazienti diabetici tipo 2	Significato: nei pazienti con diabete tipo 2 di nuova diagnosi in sovrappeso\obesi la metformina ha ridotto in modo rilevante il rischio per tutti gli eventi correlati al diabete e la mortalità del 30% rispetto a qualsiasi altro approccio terapeutico (UKPDS 34). Evidenza di tipo Ib Le linee guida ADA indicano la metformina quale farmaco di 1 ^a scelta nei diabetici sovrappeso\obesi che non hanno raggiunto un ottimale compenso metabolico dopo 3-6 mesi di dieta ed attività fisica	Ideale 50%* LAP 50% HS ND * L'80% dei diabetici tipo 2 è sovrappeso\obeso. Circa il 15-20% è in solo terapia dietetica, e circa il 15% in terapia con insulina. Bisogna considerare infine eventuali soggetti con C.I. e ed intolleranze

LAP = Livello Accettabile di Performance; HS = Health Search; ND = Non determinato.

Tabella VII. Obiettivo: ridurre morbilità-mortalità per complicanze cardiorespiratorie causate dall'influenza.

<i>Indicatore</i>	<i>Modalità di calcolo</i>	<i>Validità e limiti</i>	<i>Benchmark e/o standard</i>
Percentuale dei pazienti diabetici tipo 2 vaccinati per l'influenza nell'anno in corso	N. pazienti diabetici tipo 2 vaccinati per l'influenza nell'anno in corso/totale pazienti diabetici tipo 2	Significato: la vaccinazione antinfluenzale riduce la morbilità (complicanze cardiorespiratorie) e la mortalità per malattie respiratorie acute in soggetti a rischio	Ideale 90% LAP 70% HS 32%

LAP = Livello Accettabile di Performance; HS = Health Search

Bibliografia

- ¹ WHO. *Diabetes Mellitus: Report of WHO. Study Group*. Geneva: WHO 1999.
- ² Kohner R. *United Kingdom Prospective Diabetes Study: diabetic retinopathy at diagnosis of non insulin-dependent diabetes mellitus and associated risk factors*. Arch Ophtalmol 1998;116:297-303.
- ³ Progetto DIANE0. www.DIANEO.it
- ⁴ Feskens EJ, Kromhout F. *Glucose tolerance and the risk of cardiovascular disease: the Zutphen Study*. J Clin Epidemiol 1992;45:1327-34.
- ⁵ Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyörälä K, Laakso M. *Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction*. N Eng Med 1998;339:229-34.
- ⁶ Eriksson K, Lindgarde F; MALMO Study. *Prevention of type 2 diabetes mellitus by diet and physical exercise: the 6-year Malmo feasibility study*. Diabetologia 1991;34:891-8.
- ⁷ Eriksson J, Lindstrom J, Valle T, Aunola S, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. *Prevention of type II diabetes in subjects with impaired glucose tolerance: the Diabetes Prevention Study (DPS) in Finland. Study design and 1-year interim report on the feasibility of the lifestyle intervention programme*. Diabetologia 1999;42:793-801.
- ⁸ Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al.; Finnish Diabetes Prevention Study Group. *Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance*. N Engl J Med 2001;344:1343-50.
- ⁹ Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. *Reduction in risk of progressing to type 2 diabetes versus placebo (DPP)*. N Engl J Med 2002;346:393-403.
- ¹⁰ *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)*. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998;352:837-53.
- ¹¹ *Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34)*. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998;352:854-65.
- ¹² *Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38*. UK Prospective Diabetes Study Group. BMJ 1998;317:703-13.
- ¹³ Griffin S. *Diabetes care in general practice: meta-analysis of randomised control trials*. BMJ 1998;317:390-6.
- ¹⁴ Graber AL, Elasy TA, Quinn D, Wolff K, Brown A. *Improving glycemic control in adults with diabetes mellitus: shared responsibility in primary care practices*. South Med J 2002;95:684-90.
- ¹⁵ Sowden AJ, Sheldon TA, Alberti G. *Shared care in diabetes*. BMJ 1995;310:142-3.
- ¹⁶ *Integrated care for diabetes: clinical, psychosocial, and economic evaluation*. Diabetes Integrated Care Evaluation Team. BMJ 1994;308:1208-12.
- ¹⁷ Gatling W, Hill R, Kirby M. *Shared care for diabetes*. Oxford: Isis Medical Media 1996.
- ^{17bis} McGhee SM, Hedley AJ. *Shared care in diabetes*. BMJ 1995;310:1199-200.
- ¹⁸ Hunter DJ, Fairfield G. *Disease management*. BMJ 1997;315:50-3.
- ¹⁹ Vrijhoef HJ, Spreeuwenberg C, Eijkelberg IM, Wolffenbuttel BH, van Merode GG. *Adoption of disease management model for diabetes in region of Maastricht*. BMJ 2001;323:983-5.
- ²⁰ Weingarten SR, Henning JM, Badamgarav E, Knight K, Haselblad V, Gano A Jr, et al. *Interventions used in disease management programmes for patients with chronic illness-which ones work? Meta-analysis of published reports*. BMJ 2002;325:925.
- ²¹ *Disease Management del paziente diabetico: l'esperienza nel territorio bresciano*. Data on file 2002, da richiedere all'autore.
- ²² Passamonti M, Pigni M, Testolin E, Mauro D, Torri C. *Compliance alle raccomandazioni del follow-up del diabetico tipo 2: esperienza in Medicina Generale*. Poster Presentato al IV Congresso AMD, Catania 21-24 Maggio 2003.
- ²³ McColl A, Roderick P, Gabbay J, Smith H, Moore M. *Performance indicators for primary care groups: an evidence based approach*. BMJ 1998;317:1354-60.

Parole chiave

Diabete tipo 2 • Insulina • Fallimento secondario

Key words*Type 2 diabetes • Insuline • Secondary failure***Riassunto**

Il trattamento elettivo del diabete di tipo 2 è fondamentalmente basato su dieta ed esercizio fisico e sull'uso di ipoglicemizzanti orali. Esistono tuttavia delle situazioni particolari in cui è necessario ricorrere alla somministrazione di insulina che, solamente in una minoranza di pazienti diabetici tipo 2, può costituire il trattamento iniziale. In tali pazienti, dopo la riduzione glicemica, l'insulina però può essere sospesa a beneficio del trattamento con ipoglicemizzanti orali.

Il trattamento insulinico abitualmente può essere di tipo convenzionale o intensivo a seconda di alcune situazioni come l'età del paziente, il grado di controllo metabolico ed in particolari circostanze come interventi chirurgici. Nei pazienti con fallimento secondario, la terapia combinata può essere effettuata aggiungendo agli ipoglicemizzanti orali un'unica somministrazione serale di insulina. Infine, in tutte quelle situazioni specifiche in cui l'uso degli ipoglicemizzanti orali è controindicato (retinopatia, nefropatia, CHD, ecc.) è necessario intervenire con il solo trattamento insulinico.

Summary

The elective treatment of the type 2 diabetes fundamentally is based on diet and physical exercise and on the use of oral hypoglycemic agents.

There are however some particular situations in which it is necessary to resort to the insulin administration that, only in a minority of type 2 diabetic patients, can constitute the initial treatment.

In such patients, with the reduction of the glycemc values,

Schemi di terapia insulinica nel diabete di tipo 2

the insulin can be suspended and the treatment can be begun with oral hypoglycemic agents that is usually able to guarantee the maintenance of the metabolic degree.

The insulin treatment can be conventional or intensive according to some varying (i.e. the age of the patient, the metabolic degree, particular situations as surgical interventions etc.).

In the patients with secondary failure to the oral hypoglycemic agents the combined therapy can be tried in evening only one administration; in the cases in which a suitable answer is not had it makes necessary the insulin treatment. It is can be effected besides in all those situations that contraindicate the use of the oral hypoglycemic agents, (rethynopathy, nephropaty, CHD, etc.).

Il trattamento elettivo del diabete di tipo 2 si basa fondamentalmente su dieta ed esercizio fisico e sull'utilizzo di ipoglicemizzanti orali (OHA).

Esistono però delle situazioni particolari nelle quali si rende necessario ricorrere alla somministrazione di insulina che, solo in una minoranza di diabetici di tipo 2 – caratterizzati alla diagnosi da glicemia > 250 mg/dL, normopeso, poliuria, polidipsia ecc. –, può costituire il trattamento iniziale.

In tali pazienti, ottenuta la riduzione dei valori glicemici, l'insulina può essere sospesa e si può iniziare il trattamento con gli OHA che di solito sono in grado di garantire il mantenimento del compenso metabolico.

Una indicazione specifica al trattamento insulinico si ha per quei diabetici che hanno manifestato un fallimento

Maurizio Di Mauro

Ambulatorio Diabetologia e Medicina
Interna, Dipartimento Scienze
Biomediche, Università di Catania

Corrispondenza

Maurizio Di Mauro
mdimauro@unicat.it

primario agli OHA. In tale evenienza è consigliabile effettuare le prove diagnostiche di funzionalità beta-cellulare (test al glucagone con dosaggio del C-peptide) e la ricerca degli anticorpi anti cellule beta perché è probabile che una buona parte di tali pazienti sia del tipo 1 a lenta evoluzione (LADA).

Il trattamento insulinico può essere del tipo convenzionale o intensivo a seconda di alcune variabili, come l'età del paziente, il grado di scompenso metabolico e particolari situazioni intercorrenti come interventi chirurgici ecc.

Nei pazienti con fallimento secondario agli OHA si può tentare la terapia combinata ipoglicemizzanti-insulina in monosomministrazione serale; nei casi in cui non si ha una risposta adeguata si rende necessario il trattamento insulinico (generalmente del tipo non intensivo in quanto tali pazienti hanno ancora una discreta capacità secretoria beta-cellulare).

Il trattamento insulinico, inoltre, può essere effettuato in tutte quelle situazioni che controindicano l'uso degli OHA (retinopatia diabetica, nefropatia diabetica, infarto del miocardio in fase acuta ecc.).

In linea di massima possono essere sufficienti schemi a 2 somministrazioni giornaliere di insulina.

Talora è sufficiente una sola iniezione giornaliera di insulina intermedia o glargine. Solo raramente è necessario ricorrere alla terapia ottimizzata, cioè a schemi a 3-4 somministrazioni di insulina (Tab. I).

Schema a 4 somministrazioni giornaliere

Cerca di mimare il più possibile la fisiologica secrezione di insulina. L'iniezione di insulina rapida prima dei pasti principali corregge l'iperglicemia nelle ore successive l'assunzione del cibo; la somministrazione di insulina ritardo (intermedia/glargine), *bed-time*, assicura la copertura insulinica nell'arco della notte e corregge



l'esagerata produzione epatica basale di glucosio con minore rischio di episodi ipoglicemici notturni quando viene impiegata la glargine¹.

Il massimo d'azione dell'insulina intermedia si esplicherà fra le 5-7 del mattino, ora in cui il fabbisogno insulinico è maggiore. È lo schema ideale per il trattamento ottimizzato del diabetico, anche se la compliance non è delle migliori.

Schema a 3 somministrazioni giornaliere

La somministrazione di insulina rapida prima della colazione e del pranzo permette un'adeguata correzione della iperglicemia indotta dai pasti. La miscelazione dell'insulina pronta con insulina ritardo la sera prima di cena, permette la correzione dell'iperglicemia post-cena ed una buona insulinizzazione notturna prevenendo l'iperglicemia basale. È molto importante mantenere un giusto rapporto, che va personalizzato, fra le proporzioni di insulina pronta e ritardo.

Una dose troppo piccola di insulina rapida può non correggere bene l'iperglicemia del pasto serale. Una dose eccessiva, invece, può svolgere un'azione ipoglicemica con acme nelle prime ore della notte, quando si svolge appieno anche l'attività ipoglicemizzante della insulina intermedia ad essa miscelata con possibilità di ipoglicemie notturne misconosciute e responsabili dell'effetto Somogy. Una dose eccessiva di insulina intermedia, tenuto conto che l'ora abituale della cena è intorno alle ore 20 può, d'altra parte, determinare ipoglicemie verso le ore 4 e non raggiungere livelli insulinemici ot-

Tabella I. Schemi di terapia insulinica nei pazienti diabetico di tipo 2.

	Colazione	Pranzo	Cena	Bed-time
1 somministrazione	Ipoipoglicemizzanti orali	Ipoipoglicemizzanti orali	Ipoipoglicemizzanti orali	Intermedia/glargine
2 somministrazioni		Pronta 30%	Premiscelata (70%)	
3 somministrazioni	Pronta 20%	Pronta 20%	Premiscelata (60%)	
3 somministrazioni	Premiscelata 33%	Premiscelata 33%	Premiscelata 33%	
4 somministrazioni	Pronta 20%	Pronta 20%	Pronta 20%	Intermedia/glargine 40%

Nota: Le percentuali di insulina ed i rapporti pronta-ritardo sono solo indicativi e vanno modificati in base alle esigenze metaboliche del paziente ed al tipo di insulina ritardo usata.

timali quando sono più necessari (cioè fra le 6-8 del mattino).

Le miscele precostituite (insuline bifasiche) possono essere utilmente impiegate per la somministrazione serale, specie quelle a rapporto 30/70 che rappresentano il tipo di miscela più frequentemente utilizzato. Altri rapporti possono essere utilizzati a seconda delle esigenze metaboliche individuali.

Lo schema a 3 somministrazioni giornaliere rientra nel trattamento ottimizzato del diabete, anche se i risultati sono inferiori rispetto lo schema a 4 somministrazioni, ma la compliance è maggiore.

Schema a 2 somministrazioni giornaliere

Schema A

Utilizza la mattina e la sera una miscela estemporanea di insulina rapida ed intermedia con un rapporto variabile all'incirca da 1:2 a 1:3. È ampiamente usato nei paesi anglosassoni dove le abitudini alimentari presuppongono un'abbondante colazione; comunque ha trovato una buona diffusione anche in Italia, specie nel Centro-Nord.

Possono essere utilizzate le miscele precostituite scegliendo quelle che risultano più adatte alle caratteristiche metaboliche del paziente. La miscela del mattino può differire da quella della sera.

La componente rapida della miscela somministrata la mattina copre il fabbisogno insulinico fino al pranzo, mentre la componente intermedia copre il fabbisogno post-prandiale fino alla cena. La componente rapida della sera corregge l'iperglicemia successiva alla cena mentre la componente intermedia copre il fabbisogno insulinico notturno e corregge l'iperglicemia basale. Un inconveniente, spesso rilevabile con tale schema, è una iperglicemia pomeridiana, dovuta al fatto che l'insulina ritarda somministrata la mattina può non raggiungere nel pomeriggio concentrazioni sufficienti a correggere l'iperglicemia post-prandiale, anche in considerazione del fatto che nel nostro Paese, il pranzo costituisce ancora il pasto principale della giornata. Pertanto talora è necessario aggiungere piccoli "supplementi" (4-6 unità) di insulina pronta prima del pranzo.

Per quanto concerne la somministrazione serale valgono le considerazioni fatte in precedenza sulla ottimizzazione e sulla personalizzazione del rapporto pronta-ritardo.

La compliance di tale schema, che rientra nel trattamento insulinico convenzionale non intensivo, è ottima.

Schema B

Utilizza una somministrazione di insulina pronta prima del pranzo con l'obiettivo di correggere l'iperglicemia postprandiale ed una miscela precostituita la sera prima di cena.

Con tale schema viene lasciato scoperto il periodo che va dalla colazione al pranzo con possibilità di iperglicemie in tale periodo. Tale inconveniente è particolarmente evidente nel diabetico di tipo 1, con scarsa o assente residua funzione beta-cellulare, per cui tale schema non è adatto a tali pazienti. Può essere applicato, sempre dopo attenta verifica dei valori glicemici, in diabetici con discreta residua funzione beta-cellulare e nei diabetici di tipo 2 con fallimento secondario della terapia con gli OHA.

L'insulina glargine può essere utilizzata al posto della intermedia in associazione a quote variabili di insulina pronta nei casi caratterizzati da valori glicemici elevati nel periodo compreso fra colazione e pranzo ¹.

Schema a 1 somministrazione giornaliera

Si basa su una sola somministrazione giornaliera (mattina o sera) di una insulina ad azione intermedia o glargine.

Scarse sono le indicazioni riguardo tale schema di trattamento: remissione parziale del diabete; diabete di tipo 2 con buona funzione pancreatica in cui esistono situazioni cliniche che controindicano l'uso degli OHA; contesti economico sociali che non permettono di praticare somministrazioni di insulina più volte al dì.

Una indicazione elettiva, che è emersa negli ultimi anni, è nei diabetici di tipo 2 con *secondary failure* agli OHA, in aggiunta a tali farmaci (terapia combinata). Si basa sulla somministrazione serale (generalmente prima di andare a letto) di piccole dosi di insulina intermedia o glargine, in aggiunta agli OHA ^{1,2} (Tab. I).

Il trattamento insulinico del tipo non intensivo, inoltre, si può rendere inoltre necessario in presenza di malattie intercorrenti od infezioni, dando la preferenza alle insuline del tipo pronto per le irregolarità dei pasti che frequentemente si verificano a causa delle concomitanti situazioni morbose.

Diabete senile

In tale forma di diabete il trattamento insulinico si rende necessario in presenza di valori glicemici costantemente elevati, nonostante il trattamento dietetico e con OHA, dimagrimento progressivo, stress e infezioni.

L'obiettivo primario è la prevenzione del coma iperosmolare senza però indurre ipoglicemia. I valori glicemici si debbono ricondurre a circa 140-160 mg/dl in condizioni basali e 200-250 mg/dl dopo i pasti. Abbassare la glicemia a livelli più bassi può essere pericoloso per la possibilità di ipoglicemie. L'abbassamento notevole dei valori glicemici con conseguente neuroglicopenia può infatti facilitare l'insorgenza di ictus cerebrale.

D'altra parte la scarica di catecolamine, che consegue all'episodio ipoglicemico, può determinare un aumento pressorio che si ripercuoterà negativamente non solo a livello del circolo cerebrale, ma anche a livello cardiaco. L'aumento delle catecolamine determina infatti un aumento del fabbisogno di ossigeno a livello del muscolo miocardico con il rischio, essendo il circolo coronarico spesso compromesso, di infarto cardiaco, favorito peraltro dalla iperaggregabilità piastrinica indotta dall'aumento dell'adrenalina.

Il trattamento insulinico nell'anziano deve pertanto essere del tipo non intensivo, dando la preferenza alle insuline ad azione pronta prima dei pasti. In genere sono sufficienti due somministrazioni giornaliere di insulina: pronta a mezzogiorno e a sera con aggiunta, se necessario, di una piccola quota serale d'intermedia o glargine.

Lo schema a tre somministrazioni si rende raramente necessario poiché tali pazienti posseggono ancora una certa capacità secretoria beta-cellulare. Da tenere presente che l'anziano spesso non rispetta la dieta variando l'orario ed il tipo del pasto, per cui la mattina è sconsigliabile l'uso di insuline ritardo per la possibilità di ipoglicemia nel corso della giornata, in caso di assunzione di pasti insufficienti.

Interventi chirurgici

Qualora il paziente diabetico debba essere sottoposto ad intervento chirurgico, bisogna tenere conto che sia l'intervento che alcuni anestetici possono peggiorare il compenso metabolico. Pertanto, a meno che non si tratti di interventi di urgenza, è bene cercare di ottenere un buon compenso metabolico nei giorni precedenti l'intervento mediante modelli di terapia insulinica ottimizzata.

Vanno peraltro preventivamente sospese le eventuali insuline ad azione ultralenta, il cui effetto potrebbe persistere durante l'intervento, limitandosi alla somministrazione di insulina pronta prima dei tre pasti principali con aggiunta di dosi variabili di intermedia prima di caricarsi^{3,4}.

Qualora si tratti di diabetici di tipo 2 in buon compenso metabolico con dieta e OHA e l'intervento sia di breve durata, è preferibile non somministrare insulina, con-



trollando comunque la glicemia durante l'intervento per iniziare l'infusione insulina-glucosio al primo accenno di iperglicemia. Se trattasi di diabetici di tipo 2 con cattivo controllo durante il trattamento con OHA, è necessaria la fase di preparazione infusione con glucosio + insulina per abbassare i valori glicemici, continuando tale infusione durante l'intervento e nella fase post-operatoria. Le dosi di insulina potranno essere modificate in base al monitoraggio glicemico.

L'infusione deve cominciare qualche ora prima dell'intervento in modo da stabilizzare i valori glicemici e continuare nella fase post-operatoria fino a quando il paziente non riprende ad alimentarsi, adattando il rapporto insulina/glucosio ai valori glicemici. Se il paziente non riprende ad alimentarsi entro 48 ore, bisogna aggiungere infusioni di aminoacidi ed elettroliti⁵.

Il fallimento secondario degli ipoglicemizzanti orali

Com'è noto il trattamento elettivo per il diabete di tipo 2 è quello con gli OHA (sulfoniluree o segretagoghi da soli od associati alle biguanidi). Tale trattamento permette il raggiungimento di un soddisfacente controllo metabolico nella maggior parte dei casi.

In una certa percentuale di pazienti, valutabile nell'ordine del 4-5% per anno, dopo un periodo di ottimo controllo metabolico durato parecchi anni, si può verificare però e senza cause apparenti il fenomeno della *secondary failure* (fallimento secondario) agli OHA. Il paziente, cioè, non risponde più alla terapia con gli OHA^{6,7}.

Concetto di *secondary failure*

È ancora oggetto di discussione quale sia il limite di tempo di efficacia degli OHA, prima che si manifesti il loro fallimento, per potere parlare correttamente di *secondary failure*.

In altri termini, il confine con la *primary failure*, la quale abitualmente si manifesta precocemente entro un anno, non può essere considerato strettamente limitato ad un determinato fattore tempo, ma anche riferibile a differente tipologia del diabete. L'incertezza di definizione della *secondary failure*, cui talora vengono inclusi casi di *falsa failure*, spiega come la sua frequenza sia stata variamente stimata potendo variare dal 10 al 50%.

Anzitutto bisogna escludere i pazienti nei quali tale diagnosi è errata. Infatti, talora, si tratta di diabetici potenzialmente insulino-dipendenti, per cui è più corretto parlare di *primary failure* anche se il fallimento si manifesta ben oltre un anno di efficacia di trattamento. La valu-

tazione dei livelli di C-peptide, basale e stimolato e della presenza di anticorpi anti-cellule insulari (ICA) e di particolari antigeni umani leucocitari (HLA), potrebbe permettere di classificare più correttamente tali pazienti come insulino-dipendenti a lenta evoluzione (LADA).

Una diagnosi errata di *secondary failure* viene formulata sovente in pazienti nei quali una indagine anamnestica adeguata ed uno studio clinico accurato potrebbero permettere di svelare alcuni fattori concomitanti in grado di determinare una temporanea inefficacia degli OHA.

Tali fattori sono: infezioni (a volte silenti), terapie con farmaci iperglicemizzanti (cortisone, beta-bloccanti, diuretici, ecc.), stress ripetuti, iperalimentazione e riduzione dell'attività fisica con eccessivo aumento del peso corporeo. In tali casi trattasi di *falsa failure* poiché, eliminando le cause che hanno determinato il fallimento del trattamento con OHA, di solito si ripristina la sensibilità a tali farmaci.

Degno di rilievo e oggetto di riflessione deve essere l'osservazione comune a tutti i diabetologi che la maggior parte dei pazienti nei quali si manifesta la *falsa failure* sono soggetti che non rispettano le prescrizioni dietetiche, non fanno attività fisica ed ingrassano. In tali casi il fallimento della terapia orale è dovuto all'accentuarsi della resistenza periferica all'insulina, secondaria all'aumento eccessivo del peso corporeo.

Patogenesi della *secondary failure*

La patogenesi della vera *secondary failure* sembra, almeno in molti casi, ascrivibile ad alcuni fattori quali l'accentuazione della carenza di insulina e l'aumento della insulino-resistenza periferica, le cui cause non sono facilmente individuabili.

Accentuazione dello stato di carenza di insulina

Diversi studi hanno dimostrato che nei pazienti con *secondary failure* la secrezione insulinica o del C-peptide, dopo adeguata stimolazione, è ridotta rispetto ai diabetici responsivi agli OHA. Tale fenomeno è meno evidente nei pazienti obesi nei quali può essere presente una iperinsulinemia basale.

Nei pazienti con *secondary failure* il deficit di secrezione insulinica si associa a caratteristici antigeni HLA simili a quelli del diabete insulino-dipendente o a presenza di ICA. Un tale riscontro avvalorerebbe l'ipotesi che trattasi di pazienti erroneamente classificati come di tipo 2. Escludendo tali pazienti, dal punto di vista nosografico difficilmente da inquadrare, esistono pazienti sicuramente di tipo 2 nei quali il meccanismo patogenetico della

secondary failure è ascrivibile ad un deficit di secrezione insulinica. Comunque il deficit di secrezione insulinica spiegherebbe solo il 13% circa di *failure*.

Nell'interpretazione del ruolo della carenza di insulina bisogna comunque tenere presente che deve essere effettuata un'attendibile valutazione della residua funzione beta-cellulare per l'interferenza di numerosi fattori concomitanti. A prescindere dalle variazioni legate al peso corporeo, la valutazione del C-peptide dovrebbe essere effettuata in condizioni di stabile euglicemia, poiché l'iperglicemia potrebbe modificare i valori di C-peptide. Un'iperglicemia acuta può stressare le beta-cellule ad una maggiore secrezione mentre un'iperglicemia cronica inibirebbe la secrezione insulinica (glucotossicità). Comunque esistono sicuramente casi in cui la *failure* è dovuta a riduzione della secrezione insulinica oltre a casi in cui intervengono altri fattori patogenetici.

Accentuazione della insulino-resistenza periferica

L'insulino-resistenza è una caratteristica del diabete di tipo 2 in parte riducibile dopo il raggiungimento del compenso metabolico comunque ottenuto^{8,9}. Esistono documentazioni che dimostrano che nei diabetici con *secondary failure* vi è un'accentuazione dell'insulino-resistenza periferica. Nei pazienti con *failure* l'aumento dell'insulino-resistenza è particolarmente evidente a livello epatico, determinando un aumento della produzione epatica di glucosio e conseguentemente della glicemia a digiuno che si ripercuote negativamente sulle glicemie giornaliere. Meno importante appare l'insulino-resistenza a livello muscolare e del tessuto adiposo.

La riduzione della secrezione insulinica e l'accentuarsi dello stato di insulino-resistenza periferica per la loro incostanza non sono in grado, comunque, di spiegare almeno la metà di casi di *secondary failure* per la cui genesi intervengono altri fattori ancora da chiarire.

Glucotossicità

L'iperglicemia cronica, comunque indotta, sembra essere l'anello patogenetico essenziale per la genesi ed il mantenimento della *failure*¹⁰. È stato enfatizzato negli ultimi anni il concetto di glucotossicità a livello delle beta-cellule e dei tessuti periferici, specie muscolare. L'iperglicemia persistente, anche se non è quantizzabile il limite "entità" o "durata", agisce come un tossico

(glucotossicità) a livello delle beta-cellule rendendole insensibili allo stimolo glicemico e delle sulfoniluree o segretagoghi, ai quali non saranno più in grado di rispondere con una adeguata secrezione insulinica.

L'iperglicemia, a sua volta, può essere causa di insulino-resistenza a livello degli organi bersaglio (muscolo) aggravando ancor più il controllo metabolico. Si realizza così un circolo vizioso la cui conseguenza sarà lo scompenso metabolico non più correggibile con gli OHA.

Per interrompere tale circolo vizioso bisogna utilizzare adeguati regimi terapeutici in grado di fare diminuire la glicemia. Il ripristino della normoglicemia, in qualsiasi maniera sia attuato, è in grado di migliorare la secrezione beta-cellulare e di ridurre l'insulino-resistenza periferica. Il danno indotto a livello delle beta-cellule dall'iperglicemia è da ritenersi pertanto più funzionale che organico e pertanto reversibile.

Lipotossicità

Un aumento dei livelli plasmatici di acidi grassi può determinare un grado variabile di tossicità per la beta-cellula la cui prolungata esposizione ad essi aumenta il rilascio di insulina basale ed inibisce la secrezione di insulina indotta dal glucosio¹¹. Non è ancora perfettamente conosciuto se questo meccanismo sia dovuto ad un'aumentata ossidazione degli acidi grassi, con conseguente ridotta ossidazione del glucosio, o alla produzione di un segnale citoplasmatico di esterificazione di essi.

Una delle ipotesi più accreditate è che uno o più metaboliti intermedi, prodotti nella via di esterificazione degli acidi grassi, possa produrre effetti dannosi probabilmente per una prolungata esposizione ad essi associandosi ad alterazione del metabolismo lipidico ed a minime variazioni di quello glucidico.

Trattamento della *secondary failure*

Trattamento insulinico

I pazienti, nei quali si è manifestata la *failure* agli OHA, vengono usualmente sottoposti a trattamento insulinico mediante il quale è possibile ottenere in poco tempo, nella maggior parte dei casi, una adeguata riduzione della glicemia¹². Sono comunque spesso necessarie dosi eccessive di insulina che determinano un iperinsulinismo periferico che avrà, col tempo, effetti negativi a livello dei vasi (aumentata sintesi lipidica, aumentata proliferazione cellule muscolari lisce, formazione di placca aterosclerotica), a livello del tessuto adiposo (eccesso di immagazzinamento dei lipidi, adiposità), a livello



del tessuto muscolare (aumento della resistenza insulinica per saturazione recettoriale). Le conseguenze più evidenti dal punto di vista clinico sono: l'aumento progressivo del fabbisogno insulinico, l'aumento del peso corporeo, l'aumento del rischio per la cardiopatia ischemica, la frequenza di episodi ipoglicemici.

Trattamento combinato

Negli ultimi anni è stato proposto da parte di molti diabetologi, soprattutto italiani ed europei, il trattamento combinato (CT) con insulina a piccole dosi ed OHA¹³⁻¹⁸. I presupposti su cui si basa il CT sono:

1. il fallimento della terapia orale è ascrivibile alla aumentata produzione epatica di glucosio dovuta alla carenza di insulina. La somministrazione di piccole dosi di insulina è in grado di controllare la produzione epatica di glucosio e di ridurre la lipolisi, diminuendo così i livelli degli acidi grassi non esterificati (NEFA) che contribuiscono ulteriormente alla genesi della insulino-resistenza aumentando l'ossidazione lipidica a scapito di quella glucidica;
2. nella fase post-prandiale, adeguati livelli insulinemici sono necessari affinché le sulfoniluree, i segretagoghi o le biguanidi svolgano i loro effetti extrapancreatici recettoriali e/o postrecettoriali;
3. la riduzione della glicemia può permettere, a sua volta, alla beta-cellula di riacquistare la sensibilità assicurando così un aumento dei livelli insulinemici portati nelle fasi post-prandiali in risposta ai nutrienti, determinante per il controllo dell'iperglicemia nella fase post-prandiale;
4. piccole dosi di insulina evitano gli effetti negativi dell'iperinsulinismo periferico.

Il CT può essere praticato con schemi diversi, ma quello più razionale sembra l'aggiunta agli OHA di una piccola dose di insulina ad azione ritardata (0,2-0,5 U.I/kg) in monosomministrazione in grado di assicurare una sufficiente insulinizzazione basale.

Le insuline più usate sono state le insuline ad azione intermedia in somministrazione serale e da qualche anno anche la glargine in monosomministrazione serale o mattutina¹⁹.

La somministrazione serale sembra preferibile perché più attiva sull'iperglicemia mattutina in quanto corregge meglio l'aumentata produzione epatica notturna di glucosio (effetto alba).

La glicemia a digiuno è infatti in buona parte determinata dalla velocità di produzione epatica di glucosio notturno. Gli effetti biologici delle insuline intermedie sono in generale sovrapponibili a quelli delle insuline

ad azione protratta, ma le seconde sembrano più efficaci nel correggere l'iperglicemia post-prandiale per la loro più lunga durata d'azione (24 ore), mentre le prime (durata d'azione circa 12 ore) sono più efficaci nel ridurre l'iperglicemia basale.

Sono numerosi gli studi che dimostrano come, in corso di CT, si abbia un miglioramento significativo del controllo metabolico con aumento della secrezione insulinica endogena, riduzione dell'insulino-resistenza e della produzione epatica di glucosio, scarso aumento del peso corporeo e scarsa incidenza di crisi ipoglicemiche.

L'efficacia di tale associazione pare riferibile ad un sinergismo d'azione fra OHA ed insulina poiché, sospendendo in modo randomizzato i primi o l'insulina, si è osservato una rapido peggioramento della situazione metabolica. Gli effetti favorevoli sulla funzione beta-cellulare e sulla sensibilità periferica all'insulina appaiono legati più al miglioramento del controllo metabolico che al tipo di terapia, poiché osservabili anche in corso di solo trattamento insulinico a dosi più elevate.

Tuttavia solo una piccola percentuale di pazienti in CT può sospendere l'insulina e ritornare al trattamento con soli OHA (fenomeno osservabile anche in alcuni diabetici di tipo 2 trattati con sola insulina), ma nella maggior parte dei casi è necessario continuare il CT poiché la sospensione dell'insulina, dopo un periodo transitorio di mantenimento del compenso metabolico, determina un progressivo aumento dei valori glicemici in grado di ripristinare quel circolo vizioso iperglicemia-glucotossicità che può determinare nuovamente l'insensibilità agli OHA.

In linea di massima, dopo la sospensione dell'insulina, alcuni effetti rilevati in corso di CT, come il miglioramento della secrezione insulinica e la riduzione della insulino-resistenza periferica, si mantengono più a lungo, mentre la riduzione della produzione epatica di glucosio è la prima a scomparire e ad innescare nuovamente quel circolo vizioso responsabile poi del fallimento della terapia.

Resta infine una percentuale di diabetici nei quali non si ottiene alcun miglioramento in corso di terapia combinata o il miglioramento è transitorio (alcuni mesi). In tale situazione bisogna distinguere i pazienti nei quali il fallimento della CT è dovuto alla scarsa aderenza alla dieta ed ai vari consigli impartiti dal medico (attività fisica), dai pazienti che invece seguono perfettamente la dieta e le norme loro impartite e non sono ingrassati.

Con i primi bisogna insistere con un adeguato programma di educazione sanitaria restringendo drasticamente l'apporto calorico e convincendoli a praticare adeguata attività fisica. Con i secondi è necessario ricorrere al trattamento insulinico. Trattasi infatti per lo più di pazienti con pressoché assente funzione secretoria beta-cellulare, nei quali l'uso ulteriore degli OHA appare non

solo non razionale, ma inutile e nei quali si impone il trattamento insulinico sostitutivo a dosi adeguate. Si può pertanto affermare che il CT con insulina ed OHA costituisce una valida alternativa al trattamento insulinico tradizionale nei pazienti con *secondary failure*, nei quali persiste una discreta residua funzione beta-cellulare. Tale trattamento presenta il vantaggio di una migliore compliance del paziente e riduce i rischi legati all'iperinsulinizzazione periferica.

Possibili indicazioni al trattamento insulinico o combinato nella *secondary failure*

È molto difficile dare sicure indicazioni sul tipo di pazienti nei quali è preferibile il trattamento insulinico massivo rispetto al CT. L'eterogeneità clinica dei pazienti con *secondary failure* non permette di fissare schemi definitivi.

L'aggiunta di tiazolidinedioni alle biguanidi o alle sulfaniluree o segretagoghi, qualora non esistano controindicazioni od urgenze, è un tentativo che può essere effettuato nei pazienti sovrappeso prima di passare al trattamento insulinico da solo o combinato. In linea di massima un dimagrimento progressivo, le complicanze evolutive, l'insufficienza epatica o renale sono fattori che debbono indirizzare verso la scelta del trattamento insulinico. Tale trattamento è indicato, almeno inizialmente, anche in presenza di valori di C-peptide molto bassi (< 1 ng/ml che non aumentano dopo stimolazione con glucagone).

Il CT è preferibile nei diabetici normopeso o leggermente sovrappeso in discreta residua funzione beta-cellulare (valori basali di C-peptide > 1,5 ng/ml, che aumentano significativamente dopo stimolazione con glucagone) che non abbiano patologie aggiunte che controindichino l'uso degli OHA o complicanze evolutive in atto.

Tale scelta terapeutica è da considerarsi non definitiva, ma temporanea, suscettibile di modifiche in seguito ai riscontri clinici (raggiungimento o meno dell'equilibrio metabolico). Il fallimento di tale schema terapeutico autorizza infatti ad intraprendere il trattamento insulinico convenzionale in qualsiasi momento.

Nei pazienti marcatamente obesi, in cui la perdita di efficacia degli OHA è dovuta all'eccesso ponderale (*falsa failure*), è sufficiente riportare mediante una drastica dieta ipocalorica il peso corporeo quanto più possibile vicino al peso ideale, per ottenere il ripristino dell'azione degli OHA.

Bibliografia

- ¹ Bullano MF, Al-Zakwani IS, Fisher MD, Menditto L, Willey VJ. *Differences in hypoglycaemia event rates and associated cost-consequence in patients initiated on long-acting and intermediate-acting insulin products.* Diabetes Care 2005;28:950-5.
- ² Yki-Jarvinen H, Ryysy L, Nikkila K, Tulokas T, Vanamo R, Heikkila M. *Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial.* Ann Intern Med 1999;130:389-96.
- ³ Podolsky S. *Management of diabetes in the surgical diabetic patient.* Med Clin North Am 1982;66:1361-72.
- ⁴ Rehman HU, Mohammed K. *Perioperative management of diabetic patients.* Curr Surg 2003;60:607-11.
- ⁵ Bonnier M, Lonroth P, Gudbjornsdottir S, Attvall S, Jansson PA. *Validation of a glucose-insulin-potassium infusion algorithm in hospitalized diabetic patients.* J Intern Med 2003;253:189-93.
- ⁶ Ponsen HH, Elte JW, Lehert P, Schouten JP, Bets D. *Combined metformin and insulin therapy for patients with type 2 diabetes mellitus.* Clin Ther 2000;22:709-18.
- ⁷ Chow CC, Tsang LW, Sorensen JP, Cockram CS. *Comparison of insulin with or without continuation of oral hypoglycemic agents in the treatment of secondary failure in NIDDM patients.* Diabetes Care 1995;18:307-14.
- ⁸ Groop L. *Pathogenesis of type 2 diabetes: the relative contribution of insulin resistance and impaired insulin secretion.* Int J Clin Pract 2000;113:3-13.
- ⁹ Del Prato S, Marchetti P, Bonadonna RC. *Phasic insulin release and metabolic regulation in type 2 diabetes.* Diabetes 2002;51:109-16.
- ¹⁰ Poitout V, Robertson RP. *Secondary beta-cell failure in type 2 diabetes--a convergence of glucotoxicity and lipotoxicity.* Endocrinology 2002;143:339-42.
- ¹¹ Girard J. *Contribution of free fatty acids to impairment of insulin secretion and action: mechanism of beta-cell lipotoxicity.* Med Sci 2003;19:827-33.
- ¹² *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33).* Lancet 1998;352:837-53.
- ¹³ Groop L, Schalin C, Franssila-Kallunki A, Widen E, Ekstrand A, Eriksson J. *Characteristics of non-insulin-dependent diabetic patients with secondary failure to oral antidiabetic therapy.* Am J Med 1989;87:183-90.
- ¹⁴ 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.
- ¹⁵ Pontiroli AE, Calderara A, Pozza G. *Secondary failure of oral hypoglycaemic agents: frequency, possible causes, and management.* Diabetes Metab Rev 1994;10:31-43.
- ¹⁶ Chow CC, Tsang LW, Sorensen JP, Cockram CS. *Comparison of insulin with or without continuation of oral hypoglycaemic.* Diabetes Care 1995;18:307-14.
- ¹⁷ Yki-Jarvinen H, Ryysy L, Nikkila K, Tulokas T, Vanamo R, Heikkila M. *Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial.* Ann Intern Med 1999;130:389-96.
- ¹⁸ 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;21:744-7.
- ¹⁹ Janka HU, Plewe G, Riddle MC, Kliebe-Frisch C, Schweitzer MA, Yki-Jarvinen H. *Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice-daily premixed insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes.* Diabetes Care 2005;28:254-9.



Sezione di autovalutazione

1. La terapia insulinica nei diabetici è indicata in tutti i seguenti casi tranne uno. Quale?

- diabete tipo 1
- fallimento primario antidiabetici orali
- fallimento secondario antidiabetici orali
- presenza di gravi complicanze del diabete (es.: retinopatia, nefropatia, infarto)
- se il paziente è già in terapia con antidiabetici orali

2. Lo schema di terapia insulinica che meglio mima la fisiologica secrezione di insulina è quello a:

- una somministrazione giornaliera (insulina ad azione intermedia)
- due somministrazioni giornaliere (rapida + intermedia al mattino e sera)
- due somministrazioni giornaliere (rapida a pranzo e miscela preconstituita la sera)
- tre somministrazioni giornaliere (rapida colazione e pranzo, miscela la sera)
- quattro somministrazioni giornaliere (rapida colazione pranzo e cena, intermedia la sera)

3. Quale dei seguenti motivi non costituisce un razionale corretto per l'uso combinato della terapia associata antidiabetici orali + insulina in caso di fallimento secondario degli antidiabetici orali?

- ridurre la produzione epatica soprattutto notturna di glucosio (effetto alba)
- ridurre la lipolisi e la produzione epatica di NEFA (con < insulino-resistenza)
- favorire gli effetti extrapancreatici recettoriali e/o postrecettoriali delle sulfoniluree, dei segretagoghi o delle biguanidi
- ridurre la glucotossicità a livello della beta-cellula
- ridurre la sensibilità della beta-cellula

4. Uno dei seguenti motivi controindica l'uso della terapia combinata antidiabetici orali + insulina in monosomministrazione in caso di fallimento secondario. Quale?

- paziente con residua funzione beta-cellulare
- pazienti normopeso o leggermente sovrappeso
- pazienti con gravi complicanze evolutive in atto
- valori basali di C-peptide > 1,5 ng/ml
- età > 65 anni

Parole chiave

Microalbuminuria • Ipertensione • Diabete

Key words

Microalbuminuria • Hypertension • Diabetes

Riassunto

Il diabete è diventato ormai la causa più comune di malattia renale all'ultimo stadio (ERDS), negli USA ed in Europa.

La albuminuria rappresenta un marker di aumentata morbilità e mortalità cardiovascolare e la più precoce manifestazione di nefropatia, sia per i pazienti con diabete tipo 1 che per quelli con diabete tipo 2. In conseguenza di ciò si raccomanda di effettuare annualmente il test per la microalbuminuria nei diabetici di tipo 1 con più di 5 anni di malattia ed in tutti i diabetici di tipo 2 dal momento della diagnosi. Un approccio terapeutico ottimale della nefropatia diabetica deve essere costituito da una terapia intensiva combinata che abbia come obiettivo ogni componente della patologia inclusi ipertensione, iperglicemia ed iperlipemia.

Questo articolo esamina studi che hanno interessato pazienti con diabete, microalbuminuria e/o ipertensione e vuole discutere le strategie diagnostico-terapeutiche derivanti dai migliori trial clinici. Questi studi hanno usato diverse classi di farmaci, inclusi ACE-inibitori e bloccanti dei recettori dell'angiotensinogeno II. Ci sono forti evidenze che la terapia farmacologica dell'ipertensione, nei pazienti con diabete, sia efficace nel ridurre complicanze micro e macro vascolari, ma abbiamo dati limitati, derivanti dai trials, sull'uso delle diverse classi di farmaci. La terapia ottimale della nefropatia diabetica ha quindi aree di incertezza. Dal punto di vista della nefroprotezione sono assodati i benefici derivanti dall'uso sia di ACE-inibitori che dei bloccanti dei recettori dell'angio-

Controllo pressorio e prevenzione della nefropatia diabetica

tensina (ARBs). La decisione terapeutica deriva dall'approccio individuale al paziente e dai risultati dei trials clinici unendo, nella valutazione, caratteristiche cliniche e preferenze del paziente.

Summary

Diabetes has become the most common single cause of end-stage renal disease (ESRD) in the US and Europe.

Albuminuria is a marker of increased cardiovascular morbidity and mortality for patients with either type 1 or type 2 diabetes and the earliest manifestation of nephropathy. There are recommendations for perform an annual test for the presence of microalbuminuria in type 1 diabetic patients who have have diabetes > 5 years and all type 2 diabetic patients starting at diagnosis. The optimal therapeutic approach to the treatment of diabetic nephropathy may be intensive combined therapy, thereby targeting the many factors underlying the disease, including hyperglycemia, hypertension, and dyslipidemia.

This article examine studies that involved patients with diabetes with albuminuria and/or hypertension and will discuss diagnostic and therapeutic strategies from well-designed randomized clinical trials.

These studies used different drug classes, including angiotensin-converting enzyme and inhibitors angiotensin receptor blockers. There's strong evidence that pharmacologic therapy of hypertension in patients with diabetes is effective in producing decreases in macro and microvascular diseases but there are limited data from trials different classes of drugs. The optimal therapy of nephropathy in

Italo Paolini

Medico di Medicina Generale,
Area Metabolica e Cardiovascolare,
Società Italiana di Medicina Generale,
Ascoli Piceno

Corrispondenza

Italo Paolini
Paolini.italo@simg.it

patients with diabetes is, sometimes, uncertain. From the renoprotective viewpoint, the benefit of either an ARB (angiotensin receptor blocker) or an ACE-inhibitor is clear. Treatment decision should be individualized based on the evidence of clinical trials, clinical characteristics of the patient and patient's preferences.

Introduzione: nefropatia diabetica ed insufficienza renale, cenni epidemiologici

L'insufficienza renale terminale (ESRD) è in aumento nei paesi industrializzati. Il report 2004¹ dell'*United States Renal Data System* (USRDS) evidenzia la progressiva crescita dell'incidenza annuale passata da 80 casi per milione di abitanti del 1980 ad oltre 300 casi dell'ultimo report. Un andamento analogo della curva, pur con incidenza inferiore si riscontra in Italia² (150 casi circa per milione di abitanti).

Diabete ed ipertensione sono le principali cause di insufficienza renale nel 71% dei pazienti che iniziano terapia dialitica. L'indice di incidenza per malattie renali croniche (CKD) nei pazienti "Medicare" affetti da diabete ed ipertensione arteriosa è da 4 a 8 volte più alto rispetto a quello dei pazienti che non hanno queste condizioni patologiche¹. Il rapporto tra diabete e ESRD dipende da vari fattori tra cui l'aumento di prevalenza del diabete di tipo 2 e l'aumento della vita media del paziente diabetico⁴.

Secondo la *World Health Organization* (WHO) il numero di diabetici di tipo 2 stimato passerebbe nel 2030 dagli

attuali 170 milioni a 370 milioni di individui³ e questo evidenzia l'importanza del problema nefropatia diabetica, associata al rischio cardiovascolare, per tutti i sistemi sanitari.

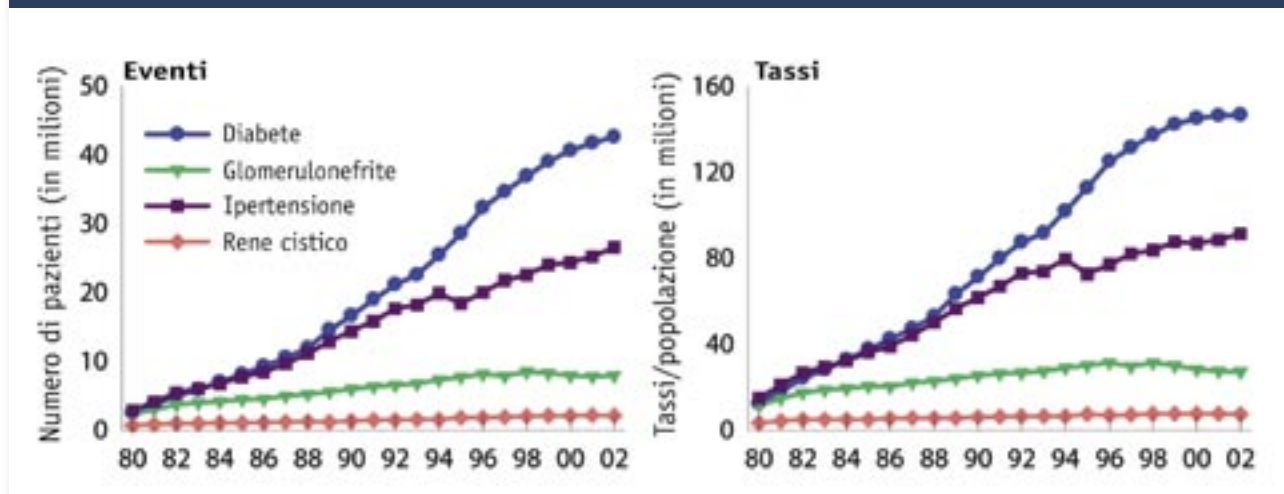
Senza interventi preventivi l'80% dei pazienti affetti da diabete di tipo 1 sviluppa una microalbuminuria¹². L'ipertensione che quasi costantemente si associa a questo percorso diviene causa e conseguenza della progressività del danno renale. Il 50% circa dei diabetici di tipo 1 con nefropatia manifesta arriva alla ESRD entro 10 anni e più del 75% entro 20 anni⁴.

Nel diabete di tipo 2 la percentuale di pazienti con microalbuminuria che, senza interventi specifici, sviluppa nel tempo (10-15 anni) una nefropatia conclamata è circa il 20-40%, ma dopo 20 anni circa solo un 20% ha progredito alla fase finale di ESRD^{5,6}. Nonostante questa diversa storia naturale la grande prevalenza del diabete di tipo 2 rende ragione del fatto che la maggioranza dei nefropatici in stadio finale di malattia sia costituita dai diabetici di tipo 2⁴.

Dalla fisiopatologia alla clinica

La nefropatia diabetica, descritta nel 1936 da Kimmelstiel e Wilson, è stata identificata nella glomerulo-sclerosi nodulare. La sua prevalenza (definita come presenza di proteinuria persistente) aumenta con la durata del diabete (sia di tipo 1 che di tipo 2).

Figura 1. Numero di eventi e tassi per milione di abitanti in base alla diagnosi principale (da United States Renal Data System, report 2004).



Interessa un sottogruppo di popolazione diabetica (circa il 30%) geneticamente predisposto e suscettibile. La ricerca di marcatori genetici di questa predisposizione al-

lo sviluppo di nefropatia diabetica inizia ad evidenziare associazioni significative con determinati pattern genetici del sistema renina-angiotensina-aldosterone. Alcuni

sintesi di matrice proteica a livello glomerulare con conseguente sclerosi.

Un incremento dell'apporto proteico con la dieta favorisce la progressione della glomerulopatia perché aumenta l'iperfiltrazione glomerulare e quindi l'albuminuria.

La nefropatia diabetica presenta una fase preclinica che si articola in 3 stadi e una fase clinica di 2 stadi (Tab. I).

Nel diabete tipo 2 è spesso difficile individuare la nefro-

Tabella I. Stadi della nefropatia diabetica.

Fase Preclinica			Fase Clinica	
Stadio 1	Stadio 2	Stadio 3	Stadio 4	Stadio 5 (IRC)
(iperfiltrazione glomerulare)	(nefropatia silente) a circa 5 anni dall'esordio del diabete	(nefropatia incipiente)	(nefropatia conclamata) da 10 a 20 anni dall'esordio	(insufficienza renale cronica) dopo 25-30 anni di malattia
Incremento filtrato glomerulare (20-50%)	Microalbuminuria dopo sforzi fisici o abusi alimentari	Microalbuminuria permanente e in aumento (10-20% per anno), si riduce il FG (sempre a valori elevati) Spesso ipertensione arteriosa	Microalbuminuria elevata, proteinuria (> 200 mcg/min), riduzione precoce del FG a valori patologici Ipertensione arteriosa, aumento creatinina	Insufficienza renale cronica → uremia terminale e trattamento dialitico

fattori, tra i quali l'ipertensione arteriosa e un alterato trasporto cellulare di sodio, sono i fattori genetici predisponenti all'insorgenza della nefropatia glomerulare^{7,8}. Gli elementi patogenetici^{9,10} sono rappresentati da:

- *iperfiltrazione glomerulare*, primo fattore responsabile della glomerulopatia nel diabete di tipo 1. L'iperglicemia persistente provoca iper-risassorbimento di glucosio, acqua e sodio a livello del tubulo prossimale. Pertanto l'urina che arriva alla macula densa, situata nel tubulo distale, è povera di sodio. Per poter compensare l'aumentato riassorbimento tubulare di sodio, si instaura un incremento del flusso plasmatico e conseguentemente una iperfiltrazione glomerulare;
- *alterazioni strutturali* della membrana basale glomerulare dovute ad una diminuita sintesi di proteoglicani con riduzione delle cariche elettriche negative sulla superficie della membrana. Queste cariche elettriche respingono le proteine, quali l'albumina, che hanno una carica negativa. Pertanto una tale alterazione è responsabile del passaggio di albumina nell'urina.

Il *cattivo controllo glicemico* contribuisce a una rapida progressione della glomerulopatia nelle fasi precoci fino allo stadio III, mentre negli stadi successivi la nefropatia non è più influenzata, se non in minima misura, dalle variazioni glicemiche.

La presenza di elevati livelli dei prodotti finali di glicazione, conseguente a cattivo controllo metabolico, comporta un'aumentata permeabilità vasale e un'elevata

patia nelle sue fasi iniziali ed è riscontro comune la presenza di microalbuminuria persistente già al momento della prima diagnosi^{10,22}.

In un 20% circa di Pazienti diabetici la proteinuria può non essere legata a nefropatia diabetica. La regola è che la associazione della retinopatia alla proteinuria sia fortemente predittiva di nefropatia diabetica. All'inverso, mentre la mancanza di retinopatia deve spingere alla ricerca di altre possibili diagnosi di nefropatia con alte probabilità nel diabete di tipo 1¹², lo stesso non è nel diabete di tipo 2 in cui in oltre il 40% dei casi le due diagnosi non sono associate¹¹.

Dal punto di vista clinico si deve sospettare una malattia renale da causa non diabetica quando la patologia renale, oltre a non essere associata a retinopatia:

- esordisce in maniera rapida ed acuta;
- con presenza nel sedimento urinario di eritrociti e cellule in disfacimento.

Sempre nel diabete tipo 2 la microalbuminuria è raramente reversibile, a differenza del diabete tipo 1, e questo è probabilmente il segno di una disfunzione endoteliale che non è solo confinata al rene¹³.

Quasi la metà dei diabetici di tipo 2 con microalbu-

minuria muore per patologie cardiovascolari ¹⁴ rafforzando l'evidenza che la microalbuminuria stessa sia un predittore importante di malattia vascolare. Altra conseguenza di questa osservazione è che, indipendentemente dalle strategie volte a contrastare la nefropatia, in questo gruppo di pazienti la riduzione di tutti i fattori di rischio cardiovascolare è assolutamente prioritaria.

Microalbuminuria e proteinuria: come e quando nella pratica clinica?

La microalbuminuria si associa con un aumento del rischio di nefropatia diabetica e di progressione della malattia renale, in particolare nel diabete tipo 2. È inoltre un fattore predittivo indipendente di morbilità cardiovascolare ^{13 15-17}.

La valutazione della microalbuminuria può essere effettuato con tre metodiche ⁴⁻¹⁸:

1. *misurazione del rapporto albumina/creatinina (A/C)*, random, sulle urine emesse con la seconda minzione del mattino dopo il risveglio in assenza di infezione delle vie urinarie; Con tale metodica ¹⁹, si definiscono normoalbuminurici i pazienti con rapporto A/C < 2,3 mg/mmol se maschi e a 2,9 se femmine, e microalbuminurici quelli con rapporto compreso tra 2,3 e 19 mg/mmol, se maschi, o tra 2,9 e 20, se femmine, in due su tre campioni non consecutivi;
2. *misurazione su raccolta delle 24 ore* con determinazione della creatinina per la contemporanea valutazione della clearance della creatinina;
3. *dosaggio albuminuria su raccolte notturne minutate (Albumin Excretion Rate, AER)*. Con i metodi quantitativi si definisce microalbuminurico un paziente con valori di AER di 20-200 mcg/min (o 30-300 mg/die) e macroalbuminurico un paziente con AER > 200 mcg/min (o 300 mg/die).

Il primo tipo di esame è, purtroppo, ancora poco diffuso

e, nella pratica, si parte sempre dalla analisi sulle urine delle 24 ore o dagli sticks.

La presenza di albumina nelle urine (A/C o AER) andrà ricontrollata ogni anno nei pazienti normoalbuminurici e ogni sei mesi in quelli microalbuminurici.

In sintesi nei pazienti diabetici sottoposti a periodica valutazione, l'eventuale incremento del rapporto A/C (riscontro di aumento in almeno 2 su tre campioni non consecutivi) o la presenza di positività per albuminuria deve essere confermato con il dosaggio dell'albuminuria su raccolte notturne minutate o delle 24 ore che deve essere positivo in almeno due su tre campioni raccolti nell'arco di sei mesi ¹⁸.

Il ruolo della determinazione annuale della microalbuminuria è meno definito dopo la effettuazione della diagnosi di microalbuminuria ed istituzione del relativo trattamento e del raggiunto controllo pressorio.

Molti esperti ⁴ raccomandano di continuare la sorveglianza periodica della escrezione urinaria di albumina per valutare la risposta alla terapia e la progressione della nefropatia. A questo monitoraggio va, evidentemente, unita la valutazione della funzione glomerulare ¹⁸ (misura della clearance della creatinina su urine delle 24 ore o misura della creatinemia (mg/dl) e calcolo del FG con la formula di Cockcroft e Gault).

Nefropatia diabetica ed ipertensione

Tra i diabetici con microalbuminuria circa la metà di quelli con tipo 1 e il 90% di quelli con tipo 2 sono ipertesi ^{24 25}. Mentre nel diabete tipo 1 il trovare una ipertensione arteriosa è quasi sinonimo di nefropatia, nel diabete di tipo 2, l'ipertensione arteriosa (definita da valori

Tabella II. Valori di riferimento microalbuminuria.

Categoria	Raccolta spot (mcg/mg creatinina)	Raccolta/24 ore (mg/24 ore)	Urine minutate notturne (mcg/min)
Normale	< 30	< 30	< 20
Microalbuminuria	30-299	30-299	20-199
Albuminuria	> 300	> 300	> 200

pressori > 130/80 mmHg) è frequente anche in assenza di proteinuria e malattia renale arrivando a una percentuale del 71% ^{26 27}.

In questi pazienti diabetici l'ipertensione arteriosa va a costituire una componente importante della sindrome

metabolica da insulinoresistenza che comprende, oltre ad ipertensione e diabete, obesità viscerale e dislipidemia (elevati valori di trigliceridi plasmatici e bassi livelli di colesterolo-HDL) ²¹.

In rilevazioni effettuate con il monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa al momento della nuova diagnosi di diabete la percentuale di ipertesi è stata di circa il 60% ²⁴.

Un controllo pressorio precoce è importante nella prevenzione delle complicanze cardiovascolari, della progressione della nefropatia diabetica e della retinopatia. Lo studio UKPDS ²³ ha evidenziato che i vantaggi derivanti dalla terapia antiipertensiva superano anche quelli derivanti da uno stretto controllo glicemico.

Lo stesso studio epidemiologico evidenzia che ogni diminuzione di 10 mmHg nella pressione arteriosa sistolica (PAS), è associato ad una riduzione del rischio del 12% per tutte le complicazioni diabete-correlate; del 15% per morte, sempre diabete-correlata; dell'11% per IMA e del 13% per complicanze microvascolari.

Non c'è valore soglia per la pressione arteriosa e il rischio continua a diminuire anche all'interno dei valori normali, ma aumentano le difficoltà legate a effetti collaterali, compliance del Paziente e costi. Per raggiungere ulteriori abbassamenti dei valori pressori.

Le linee guida redatte nel 2003 dalle Società Europee di Cardiologia e della Ipertensione Arteriosa (ESC/ESH) hanno fissato come obiettivo la riduzione dei valori pressori al di sotto di 130 mmHg di PAS e 80 di pressione arteriosa diastolica (PAD) considerando il valore pressorio ottimale da raggiungere quello più basso tollerato ²⁶.

Le linee guida americane del JNC VII e quelle canadesi ^{27 28} fissano a 130/80 la soglia da raggiungere nei pazienti diabetici evidenziando la frequente necessità dell'uso di due o più farmaci per raggiungerla.

Approccio non farmacologico

La *restrizione sodica* non è stata testata nella popolazione diabetica.

Studi nell'ipertensione essenziale, tuttavia, hanno dimostrato una riduzione della PAS di circa 5 mmHg e di 2-3 mmHg per la PAD con una moderata restrizione di sodio (l'apporto giornaliero variava tra 2,3-4,6 mg ²⁶).

La *diminuzione del peso corporeo* può ridurre la pressione arteriosa indipendentemente dall'apporto di sodio e migliorare controllo glicemico e profilo lipidico. La perdita di 1 kg di peso corporeo determina la riduzione di circa mmHg di pressione arteriosa media.

Almeno 44 trial randomizzati controllati hanno studia-

to l'effetto dell'allenamento ²⁹ sulla pressione arteriosa a riposo.

La riduzione media di PAS e PAD è stata rispettivamente di 3,4 e 2,4 mmHg.

La pressione di partenza era un importante determinante dell'effetto dell'esercizio. Le pressioni sistolica e diastolica sono diminuite in media di 2,6 e 1,8 mmHg nei soggetti normotesi e 7,4 e 5,8 mmHg negli ipertesi, rispettivamente, suggerendo che l'esercizio può essere l'unica terapia richiesta in alcuni soggetti con ipertensione lieve.

L'attività fisica riduce anche la resistenza all'insulina e l'intolleranza al glucosio, l'iperglicemia postprandiale, e forse l'emissione epatica di glucosio. Una rassegna di 19 studi che esaminano l'effetto dell'esercizio in 337 pazienti con diabete tipo 2 riporta una riduzione media di emoglobina glicata compresa tra 0,5 e 1%.

Il *Diabetes Prevention Program* ha dimostrato il potente effetto che l'attività fisica e la perdita di peso possono svolgere nella prevenzione dello sviluppo del diabete tipo 2 negli individui ad alto rischio per questa malattia. *Cessazione del fumo e moderato consumo di alcol* sono sicuramente utili anche per gli ipertesi diabetici. Qualora, nell'arco di 4-6 settimane, i valori di pressione arteriosa non siano scesi al di sotto di 130/80 è opportuno iniziare una terapia farmacologica ¹⁸.

Quali farmaci per quali pazienti?

Fermo restando il principio della necessità di più farmaci (in media 3,2) per l'obiettivo del target ottimale ³⁰ vi sono indicazioni ed evidenze con qualche differenza a seconda se si tratti di pazienti con diabete tipo 1 o 2, con o senza albuminuria micro o macroscopica e con o senza valori pressori elevati.

Nel diabete tipo 2 il farmaco di prima scelta sembra essere l'ARB, con un'area di incertezza derivante dall'assenza di studi di confronto *peer to peer* con ACE-inibitori.

L'uso di ACE-inibitori ha dimostrato una significativa riduzione di mortalità da ogni causa e da causa cardiovascolare in un grande numero di pazienti con diabete tipo 2, senza malattia cardiovascolare pregressa ²⁰.

Nel paziente diabetico ad alto rischio gli studi HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*) e LIFE (*Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study*), rispettivamente con ramipril e losartan, hanno evidenziato per entrambe le classi di farmaci un miglioramento della mortalità. Il LIFE ha comparato, sulla mortalità cardiovascolare, losartan ed atenololo in 1195 pazienti diabetici con segni ecg di ipertrofia ventricolare sinistra ed ha dimostrato che, allo stesso li-

vello di controllo pressorio il losartan era associato con una significativa riduzione dell'indice di mortalità. Nel trial HOPE le curve di sopravvivenza mostrano per 3755 pazienti diabetici una riduzione di mortalità cardiovascolare e una riduzione del numero di ogni evento cardiovascolare nella comparazione vs. placebo.

Gli studi maggiori da cui derivare ulteriori indicazioni nel diabetico nefropatico sono: il RENAAL (*Reduction of End-points in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan*)³¹ e l'IDTN (*Irbesartan Diabetic Nephropatic Trial*)³². In questo ultimo trial (IDTN) 1715 pazienti diabetici di tipo 2, ipertesi con nefropatia sono stati divisi in tre gruppi rispettivamente con amlodipina (10 mg), irbesartan (300 mg) o placebo. Gli *end-point* erano il raddoppiarsi della creatinemia, lo sviluppo di ESRD, la morte da ogni causa. Il gruppo trattato con irbesartan ha evidenziato una riduzione del 23% rispetto ad amlodipina e del 20% rispetto a placebo per quanto attiene agli *end-points* combinati. Per la creatinemia da sola la riduzione percentuale è stata del 37 e 30%.

Osservazione importante è che questi risultati non sono derivati da differenze nel controllo pressorio tra i gruppi. Nel trial RENAAL, 1513 pazienti, sempre con diabete tipo 2 e nefropatia, sono stati randomizzati per la assunzione di losartan (fino a 100 mg/die) o placebo, ma in aggiunta alla convenzionale terapia antiipertensiva (senza però ACE-inibitori).

Il losartan, rispetto al placebo, ha ridotto l'incidenza di raddoppiamento dei valori di creatinina del 25% e quella di ESRD del 28%.

Anche in questo caso i benefici non sono derivati da differenze nel controllo pressorio tra le 2 popolazioni.

Recentemente sono insorte preoccupazioni circa il potenziale incremento di rischio per infarto miocardico collegato all'uso di ARBs in seguito ad un editoriale sul *British Medical Journal*³³. In esso si evidenzia che nei risultati del trial VALUE (*Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation*) vi è un incremento, nell'*end-point* secondario relativo ad infarto miocardico acuto (IMA) fatale e non fatale, del 19% rispetto ad amlodipina. Lo stesso editoriale afferma che una valutazione accurata delle attuali evidenze mostra risultati non univoci riguardo questo aspetto. Vi è quindi la necessità, per un giudizio completo, di ulteriori valutazioni e di una attenzione a quanto emergerà in letteratura su questo aspetto.

Circa il ruolo degli ACE-inibitori nei pazienti ipertesi con diabete tipo 2 e nefropatia vi sono studi piccoli e di breve durata. L'unico studio di grandi dimensioni è stato il MICRO-HOPE (*Hearth Outcomes Prevention and Evaluation study*) che ha valutato un sottogruppo di 3577 pazienti diabetici arruolati nell'*HOPE study*. Questi pazienti, che non avevano proteinuria, sono stati randomizzati



per l'assunzione di ramipril al dosaggio di 10 mg./die, placebo o vitamina E con l'evidenza di una riduzione di rischio del 25%, da parte del gruppo che assumeva ramipril, per gli *end-point* di IMA, ictus o malattia cardiovascolare. Vi è stata una riduzione di rischio del 34% per l'*end-point* secondario dello sviluppo di nefropatia.

Vi è un solo studio randomizzato e controllato³⁴ che mette a confronto, nel diabete tipo 2 con nefropatia, un ACE-inibitore (enalapril) con un ARBs (telmisartan) ed è lo studio DETAIL (*Diabetic Exposed to Telmisartan and Enalapril Study*) che ha coinvolto 250 pazienti con nefropatia iniziale e cioè con albuminuria (82% microalbuminuria e 18% macroalbuminuria) con *end-point* primario rappresentato dall'indice di filtrazione glomerulare. Dopo un follow-up di 5 anni vi è stata una sostanziale equivalenza tra le due molecole per questo *end-point* e per quelli secondari (valutazione annuale della funzione renale, pressione arteriosa, creatinemia, albuminuria, ESRD, eventi cardiovascolari e mortalità).

La conclusione di pari efficacia delle due molecole in questi pazienti è inficiata da due limitazioni importanti:

- un terzo circa dei pazienti non ha completato il trial (82 su un totale di 250);
- solo il 20% presentava macroalbuminuria.

La necessità dell'uso di più farmaci per il controllo pressorio vede, in seconda linea, in caso di mancato controllo pressorio, l'uso di calcio antagonisti diidropiridinici¹⁸. Questi ultimi, rispetto agli ACE-inibitori, hanno evidenziato una maggiore incidenza di eventi cardiovascolari in alcuni studi quali FACET (*Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Trial*) e ABCD (*Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes*), che ha confrontato amlodipina e nisoldipina con ACE-inibitore.

Il confronto con gli altri farmaci antiipertensivi convenzionali ha evidenziato una equivalenza nella incidenza di eventi cardiovascolari [studi STOP 2 (Swedish Trial in Old People with Hypertension-2) e INSIGHT (*Intervention as a Goal in Hypertension Treatment*)], mentre lo studio HOT (*Hypertensive Optimal Treatment*)³⁵ non ha evidenziato aumento di incidenza di eventi cardiovascolari con l'uso di calcioantagonisti diidropiridinici ad azione prolungata in pazienti con diabete.

Anche una recente meta-analisi³⁶, che ha valutato 14 studi in cui i calcioantagonisti diidropiridinici sono stati usati in pazienti diabetici, conferma la indicazione derivante dalla studio HOT e la sicurezza di impiego di questi farmaci nei pazienti diabetici.

Nel caso, frequente, della necessità di un terzo farmaco l'uso di un diuretico tiazidico, a basse dosi, risulta appropriato ed utile anche per contrastare alcuni possibili effetti collaterali delle altre classi farmacologiche (iperpotassiemia ed edemi)¹⁸. Nei pazienti con cardiopatia

ischemica, tachicardia sono indicati betabloccanti cardioselettivi³⁷, ma il ruolo di questi farmaci, in genere, rimane addizionale alle altre classi tenendo conto del mascheramento da essi operato sui sintomi ipoglicemici e della frequente presenza, in questi pazienti, di arteriopatia periferica (Fig. 2).

Il paziente con diabete di tipo 2 e microalbuminuria, come detto precedentemente, ha un rischio aumentato di sviluppare nefropatia diabetica e un rischio indipendente per eventi cardiovascolari.

Alla precoce identificazione di questi pazienti, con il monitoraggio periodico della microalbuminuria, deve conseguire una azione terapeutica anche con valori pressori normali?

Proviamo ad esaminare i risultati di alcuni trial utili alla risposta a questo quesito:

lo studio IRMA II (*Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria*)³⁸ ha trattato 590 diabetici tipo 2 ipertesi confrontando irbesartan (150 e 300 mg) con placebo:

- 5,2% del gruppo con 300 mg;
- 9,7% del gruppo con 150 mg;
- 14,9% del gruppo con placebo;

hanno raggiunto l'*end-point* primario costituito dal tempo di insorgenza di nefropatia diabetica, definita da un'albuminuria persistente in campioni d'urina della notte, con un tasso di escrezione urinaria di albumina > 200 µg/min. e superiore di almeno il 30% rispetto al livello basale. La pressione arteriosa media è stata:

- 144/83 nel gruppo con placebo;
- 143/83 nel gruppo con 300 mg;
- 141/83 nel gruppo con 150 mg;

portando alla conclusione che irbesartan ha un effetto nefroprotettivo indipendentemente dal suo effetto di riduzione della PA.

Uno studio in doppio cieco su 94 pazienti normotesi³⁹ con diabete tipo 2 e microalbuminuria ha confrontato la assunzione di enalapril a quella di placebo in un follow-up durato 7 anni, al termine del quale si è evidenziata una riduzione del 42% della evoluzione verso la nefropatia nel gruppo trattato con enalapril.

Nello studio ABCD (*Appropriate Blood Pressure Control in diabetes*)⁴⁰ 480 pazienti normotesi con microalbuminuria sono stati randomizzati per la assunzione di calcio-antagonista diidropiridinico (nisoldipina) o enalapril e per l'adozione di un controllo presso rio aggressivo o moderato. Dopo 5 anni di follow-up la terapia con controllo pressorio intensivo ha condotto ad un miglior risultato rispetto alla terapia con controllo moderato con una rallentamento della evoluzione verso la nefropatia incipiente e lo sviluppo di retinopatia associata ad una riduzione del rischio di

stroke. Non ci sono state differenze significative tra i due farmaci.

Questi trial ci indicano la necessità della ricerca di valori pressori più bassi e del precoce riconoscimento e trattamento del paziente diabetico con microalbuminuria, anche normoteso.

Da un differente punto di vista, nello studio BENEDICT (*Bergamo Nephrologic Diabetes Complication Trial*)⁴¹ 1204 pazienti ipertesi, con diabete tipo 2, ma normoalbuminurici, sono stati randomizzati alla assunzione di trandolapril (2 mg) da solo, verapamil (240 mg/die lento rilascio) da solo o entrambi, in associazione, agli stessi dosaggi, vs. placebo. Al follow-up medio di 3 anni e 6 mesi la terapia combinata di trandolapril e verapamil e il trandolapril da solo hanno mostrato lo stesso indice di progressione all'*end-point* primario di microalbuminuria persistente (5,7 e 6% rispettivamente). Verapamil e placebo hanno mostrato un indice di progressione significativamente più elevato (10 ed 11,9%) mostrando un probabile effetto renoprotettivo.

Nel diabete tipo 1, con o senza ipertensione, con qualunque livello di albuminuria, gli ACE-inibitori hanno dimostrato di rallentare la progressione di nefropatia^{41 42} riducendo del 62% in media la progressione della microalbuminuria verso la macroalbuminuria e con una regressione verso la normoalbuminuria è superiore al doppio rispetto al placebo⁴¹.

Gli ACE-inibitori e verosimilmente, mancando studi per il diabete di tipo 1, gli ARBs, sono farmaci di prima scelta in ipertesi e normotesi microalbuminurici.

Il blocco del sistema renina-angiotensina

I farmaci ACE-inibitori agiscono sulla produzione di angiotensinogeno II bloccando l'enzima responsabile della conversione di angiotensinogeno I ad angiotensinogeno II. Ma ci sono altre vie metaboliche, alternative, che conducono alla produzione di angiotensinogeno II rendendo non completo il blocco operato dagli ACE-inibitori.

Gli altri effetti positivi degli ACE-inibitori sono la riduzione della degradazione di prodotti vasodilatatori come la bradichinina (responsabile della tosse).

I bloccanti dei recettori dell'angiotensinogeno II interrompono gli effetti dell'angiotensinogeno 2 bloccandone, appunto, i recettori. Questo non ha effetti sulla via della bradichinina. Queste differenti azioni costituiscono la premessa teorica all'uso combinato dei due farmaci con possibili effetti additivi quali:

1. completo blocco del sistema renina-angiotensina;

2. aumento di azione vasodilatatrice dovuta all'aumento di bradichinina.

Figura 2. Terapia dell'ipertensione nel diabete (SIN 2003) (da Linee guida per la diagnosi e terapia della nefropatia diabetica¹⁸, mod.).



confronto con la monoterapia, nello studio CALM (*Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria study*) con 199 pazienti ipertesi, diabetici, con microalbuminuria evidenza che la terapia combinata produce una maggior riduzione della proteinuria e della pressione arteriosa. Un altro piccolo studio su 18 pazienti con diabete tipo 2, ipertensione e nefropatia manifesta (proteinuria > 1 g/die) mostra una riduzione significativa di pressione arteriosa e proteinuria dopo 8 settimane di aggiunta di candesartan 8 mg alla precedente terapia con dosi ottimali di ACE-inibitore.

I periodi di studio sono ancora brevi, ma emerge il ruolo della terapia combinata nei pazienti con proteinuria severa e pressione arteriosa non controllata insieme alla conseguente necessità di un attento monitoraggio della creatinemia, potassio ed emoglobina.

Sintesi delle indicazioni per la prevenzione della nefropatia diabetica

- Controllo della pressione arteriosa: il target pressorio deve essere almeno 130/80 e costituisce una priorità assoluta per la riduzione del rischio cardiovascolare e della comparsa e progressione della nefropatia diabetica; richiede spesso l'uso di più farmaci.
- Scelta dei farmaci antiipertensivi:
 - ARBs e ACE-inibitori possono essere considerati di prima scelta nel trattamento del diabete di tipo 2, con o senza ipertensione, in pazienti con microalbuminuria, o nefropatia incipiente con o senza compromissione della funzione renale⁴⁵. Dal punto di vista della nefroprotezione presentano entrambi benefici, mancano studi sufficientemente ampi di confronto diretto, gli studi maggiori, nel diabete tipo 2, sono stati condotti con ARBs, per questi farmaci persiste qualche incertezza su un eventuale aumento di incidenza di IMA nei trattamenti prolungati; entrambe le classi di farmaci possono migliorare la mortalità in diabetici tipo 2 ad alto rischio (LIFE e HOPE). La loro equivalenza è meno chiara nella nefropatia conclamata, nella quale gli ARBs sono stati più studiati.
 - Nel diabete tipo 1 gli ACE-inibitori possono essere considerati di prima scelta nel paziente iperteso con o senza microalbuminuria e normoteso con microalbuminuria. Non ci sono, al momento, sufficienti evidenze per la terapia nel paziente normoteso senza microalbuminuria.
 - Nel diabete tipo 2, in prevenzione primaria, gli ACE-inibitori sono i farmaci di prima scelta nei pazienti normoalbuminurici.
- Terapia combinata ACE-inibitori e ARBs
 - Dovrebbe essere considerata in pazienti con proteinuria severa ed ipertensione non controllata.

Altri aspetti importanti nella strategia terapeutica del paziente diabetico con nefropatia, da sviluppare alla luce delle evidenze, sono rappresentati dalla dieta ipoproteica e dal ruolo dei farmaci ipolipemizzanti e contribuiscono ad aumentare la complessità terapeutica di questa patologia.

Proprio questa complessità rende particolarmente importante il rapporto medico-paziente e la ricerca di una adeguata compliance terapeutica, farmacologia e non, derivante da una informazione puntuale e scelte condivise. Avere chiare certezze ed evidenze offre un aiuto importante per maturare scelte legate non a sensazioni o ad abitudine, ma a risultati di studi scientifici, passibili di modifiche, ma sempre legittimati dal metodo scientifico che ne è alla base.

Bibliografia

- 1 USRDS 2004, annual data report (<http://www.usrds.org/>).
- 2 Registro italiano dialisi e trapianto report 2002 (<http://www.sin-ridt.org/sin-ridt/> – Report by Conte F, Salomone M; web publishing by Capanna L, Pisano L, Colasanti G).
- 3 World Health Organisation. *The Diabetes Program 2004*. Available at: <http://www.who.int/diabetes/en/> – September 21, 2004.
- 4 Molitch ME, DeFronzo RA, Franz MJ, Keane WF, Mogensen CE, Parving HH, for the American Diabetes Association. *Diabetic nephropathy*. *Diabetes Care* 2003;26(Suppl 1):S94-8.
- 5 Parving H-H, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P, the Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. *The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes*. *N Engl J Med* 2001;345:870-8.
- 6 Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenti P. *Nephropathy in patients with type 2 diabetes*. *N Engl J Med* 2002;346:1145-51.
- 7 Fujisawa T, Ikegami H, Kawaguchi Y, Hamada Y, Ueda H, Shintani M, et al. *Meta-analysis of association of insertion/deletion polymorphism of angiotensin I-converting enzyme gene with diabetic nephropathy and retinopathy*. *Diabetologia* 1998;41:47-52.
- 8 Staessen JA, Wang JG, Ginocchio G, Petrov V, Saavedra AP, Soubrier F, et al. *The deletion/insertion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and cardiovascular-renal risk*. *J Hypertens* 1997;15:1579-85.
- 9 Fauci A, Braunwald E, Isselbacher K, Wilson J, Martin J, Kasper D, et al., eds. *Harrison – Principi di medicina interna*. 14ª edizione. Edizione italiana. Milano: McGraw-Hill 1999:1755-67.

- ¹⁰ Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. *The stages in diabetic renal disease with emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy*. Diabetes 1983;32:64-78.
- ¹¹ Parving HH, Gall MA, Skott P, Jorgensen HE, Lokkegaard H, Jorgensen F, et al. *Prevalence and causes of albuminuria in non-insulin-dependent diabetic patients*. Kidney Int 1992;41:758-62.
- ¹² Mogensen CE. *Prediction of clinical diabetic nephropathy in IDDM patients*. Diabetes 1990;39:761-7.
- ¹³ Ritz E. *Albuminuria and vascular damage – the vicious twins*. N Engl J Med 2003;348:2349-52.
- ¹⁴ Mogensen CE. *Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes*. N Engl J Med 1984;310:356-60.
- ¹⁵ Keane WF, Eknoyan G. *Proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, elimination (PARADE): a position paper of the National Kidney Foundation*. Am J Kidney Dis 1999;33:1004-10.
- ¹⁶ Pontremoli R, Leoncini G, Ravera M, Viazzi F, Vettoretti S, Ratto E, et al. *Microalbuminuria, cardiovascular, and renal risk in primary hypertension*. J Am Soc Nephrol 2002;13(Suppl 3):S169-72.
- ¹⁷ Lebovitz HE, Wiegmann TB, Cnaan A, Shahinfar S, Sica DA, Broadstone V, et al. *Renal protective effects of enalapril in hypertensive NIDDM: role of baseline albuminuria*. Kidney Int 1994;45(Suppl):S150-5.
- ¹⁸ *Linee guida per la diagnosi e terapia della nefropatia diabetica*. Giornale Italiano di Nefrologia 2003;20(Suppl 4):S96-S108.
- ¹⁹ Mangili R, Deferrari G, Di Mario U, Gianpietro O, Navalesi R, Nosadini R, et al. *Prevalence of hypertension and microalbuminuria in adult IDDM patients without renal failure in Italy: validation of screening techniques to detect microalbuminuria*. Acta Diabetol 1992;29:156-66.
- ²⁰ Eurich DT, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Johnson JA. *Reduced mortality associated with the use of ACE-inhibitors in patients with type 2 diabetes*. Diabetes Care 2004;27:1330-4.
- ²¹ *The treatment of hypertension in adults patients with diabetes*. Diabetes Care 2002;25:134-147.
- ²² Keller CK, Bergis KH, Fliser D, Ritz E. *Renal findings in patients with short-term type 2 diabetes*. J Am Soc Nephrol 1996;12:2627-35.
- ²³ *Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes*. UK Prospective Diabetes Study Group; UKPDS 38. Br Med J 1998;317:703-13.
- ²⁴ *Hypertension in Diabetes Study (HDS). I. Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications*. J Hypertens 1993;11:309-17.
- ²⁵ Tarnow L, Rossing P, Gall MA, Nielsen FS, Parving HH. *Prevalence of arterial hypertension in diabetic patients before and after the JNC-V*. Diabetes Care 1994;17:1247-1251.
- ²⁶ *ESH/ESC Guidelines 2003 for treatment of hypertension*. J Hypertension 2003;21:1011-53.
- ²⁷ *The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 report*. JAMA 2003;289:2560-72.
- ²⁸ Khan NA, McAlister FA, Campbell NR, Feldman RD, Rabkin S, Mahon J, et al. *The 2004 Canadian recommendations for the management of hypertension: part II – Therapy*. Can J Cardiol 2004;20:41-54.
- ²⁹ American Heart Association. *Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease*. Circulation 2003;107:3109-16.
- ³⁰ Abbott K, Basta E, Bakris GL. *Blood pressure control and nephroprotection in diabetes*. J Clin Pharmacol 2004;44:431-8.
- ³¹ Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. *Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy*. N Engl J Med 2001;345:861-9.
- ³² Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. *Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes*. N Engl J Med 2001;345:851-60.
- ³³ Verma S, Strauss M. *Angiotensin receptor blockers and myocardial infarction*. Br Med J 2004;329:1248-9.
- ³⁴ Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, et al. *Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes with nephropathy*. N Engl J Med 2004;351:1952-61.
- ³⁵ Hansson I, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al.; HOT Study Group. *Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial*. Lancet 1998;351:1755-62.
- ³⁶ Grossman E, Messerli FH. *Are calcium antagonists beneficial in diabetic patients with hypertension?* Am J Med 2004;116:44.
- ³⁷ Giugliano D, Acampora R, Marfella R, De Rosa N, Ziccardi P, Ragone R, et al. *Metabolic and cardiovascular effects of carvedilol and atenolol in non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension. A randomized, controlled trial*. Ann Intern Med 1997;126:955-9.
- ³⁸ Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. *Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes*. N Engl J Med 2001;345:870-8.
- ³⁹ Ravid M, Lang R, Rachmani R, Lishner M. *Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a 7-year follow-up study*. Arch Intern Med 1996;156:286-9.
- ⁴⁰ Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. *Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic*

patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int* 2002;61:1086-97.

- ⁴¹ Jacobsen P, Andersen S, Jensen BR, Parving HH. *Additive effect of ACE-inhibition and angiotensin II receptor blockade in type I diabetic patients with diabetic nephropathy*. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:992-9.
- ⁴² The Microalbuminuria Captopril Study Group. *Captopril reduces the risk of nephropathy in IDDM patients with microalbuminuria*. *Diabetologia* 1996;39:587-93.
- ⁴³ Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, et al. *Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study*. *Br Med J* 2000;321:1440-4.
- ⁴⁴ Rossing K, Christensen PK, Jensen BR, Parving HH. *Dual blockade of the renin-angiotensin system in diabetic nephropathy: a randomized double-blind crossover study*. *Diabetes Care* 2002;25:95-100.
- ⁴⁵ Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, et al. *Angiotensin-receptor blockade vs. converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy*. *N Engl J Med* 2004;351:1952-61.



Sezione di autovalutazione

1. La comparsa di proteinuria in un soggetto diabetico è da attribuire con certezza alla malattia diabetica:

- a. sempre
- b. solo in presenza di ipertensione arteriosa
- c. in assenza di altre cause dimostrate di nefropatia
- d. solo se il paziente non è in terapia con ACE o sartani
- e. in presenza di retinopatia diabetica

2. La microalbuminuria (trova l'affermazione corretta):

- a. è un fattore indipendente di rischio cardiovascolare
- b. è un fattore dipendente di rischio cardiovascolare
- c. non è un fattore di rischio cardiovascolare
- d. è un fattore di rischio solo se il paziente è contemporaneamente diabetico e iperteso
- e. è un fattore di rischio cardiovascolare solo se il paziente è diabetico

3. Valori di albumina nelle urine > 300 mg\24 ore indicano:

- a. normalità
- b. microalbuminuria
- c. macroalbuminuria
- d. insufficienza renale cronica
- e. nefropatia subclinica

4. Secondo le linee guida per l'ipertensione 2003 ESC/ESH i valori pressori ottimali da raggiungere nei pazienti diabetici sono:

- a. < 140-90 mmHg
- b. < 140-85 mmHg
- c. < 135-85 mmHg
- d. < 130-85 mmHg
- e. < 130-80 mmHg

5. Secondo le più recenti evidenze, nel paziente diabetico tipo 2 iperteso con microalbuminuria, quale tra i seguenti farmaci è di prima scelta?

- a. ACE-inibitore
- b. beta-bloccante
- c. calcioantagonista non diidropiridinico
- e. alfa-bloccante
- f. diuretico tiazidico

Parole chiave

Reti di ricerca • Medicina Generale • Base dati

Key words

Research networks • General Practice • Database

Riassunto

Al fine di contribuire allo sviluppo delle attività di ricerca in Medicina Generale, la Società Italiana di Medicina Generale ha istituito nel 1998 un proprio istituto di ricerca, *Health Search*, con lo scopo primario di condurre studi osservazionali di incidenza e di prevalenza e studi di farmacoutilizzazione nelle cure primarie. *Health Search* si basa su una rete di Medici di Medicina Generale che raccolgono i dati generati (dalle loro cartelle cliniche elettroniche) in un database centrale (*Health Search Database*). L'*Health Search Database*, gestito dalla *Thales Pharmaceutical Research* – azienda leader in campo mondiale per l'analisi di dati sanitari –, contiene oggi informazioni relative a più di 500 Medici di Medicina Generale ricercatori e a un campione di popolazione di circa un milione di cittadini. Dopo uno specifico percorso di addestramento e formazione, tutti i Medici di Medicina Generale partecipanti alle attività di *Health Search* utilizzano lo stesso software gestionale per la raccolta dei dati nel corso della loro pratica professionale corrente. Il software prevede la possibilità di codificare le diagnosi mediante la classificazione ICD9 CM. Le prescrizioni farmacologiche sono codificate secondo il sistema ATC. Ogni dettaglio anagrafico e clinico personale di ogni paziente (eventi clinici, diagnosi, accertamenti, ricoveri ospedalieri, cause di morte, ecc.), ogni terapia e ogni attività preventiva sono collegati in maniera anonima a un codice personale univoco, in modo tale da non consentire l'identificazione del singolo paziente. Numerose ricerche, i cui risultati sono stati pubblicati su riviste scientifiche internazionali, sono già state condotte grazie a *Health Search Database*.

Fabio Samani

Responsabile Nazionale,
Area Ricerca,
Società Italiana di Medicina Generale

Corrispondenza

Fabio Samani
fasamani@tin.it

Medicina Generale e ricerca: un connubio possibile

Summary

In order to improve research activities in General Practice in Italy, the Health Search Institute was set up by the Italian College of General Practitioners (SIMG) in 1998 with the primary aim of carrying out observational studies on incidence and prevalence and studies on drug safety and prescription in Primary Care. HS is based upon a network of general practitioners, collecting their data (deriving from their electronic health records) in the Health Search Database. The Health Search Database, managed by Thales Pharmaceutical Research – a world leader company on data analysis –, currently contains information from over 500 general practitioners with a total list size of about 1,000,000 patients. After intensive training, all participating GPs began using the same software to record data during their normal daily clinical practice.

The software system encodes all diagnostic records according to the ninth edition of the International Classification of Diseases (ICD-9 CM). Prescription records are also encoded according to the Anatomical Therapeutic Chemical classification system. Each patient's personal details, medical records (e.g. clinical events, diagnoses, tests, hospital admission, cause of death, etc.), drug therapy and prevention records are linked anonymously by a unique reference number in such a way that no identification is possible.

Several investigations have been conducted on the Health Search Database, whose results have been published on international medical reviews.

I presupposti, i precedenti

Per molti anni si è dibattuto sull'opportunità, la possibilità e l'utilità della ricerca in Medicina Generale (MG) anche in Italia ¹, sebbene ci fossero già molti esempi in ambito internazionale fin dai primi anni '80 ²⁻⁴ e sebbene alcune riviste scientifiche tra le più autorevoli dedichino abitualmente ampio spazio editoriale alla ricerca nell'ambito e sui temi della MG.

Nel nostro Paese, fino a poco tempo fa, la MG non poteva vantare tradizioni di ricerca paragonabili a quelle – ad esempio – dei paesi anglosassoni.

Tra le esperienze più rilevanti, è bene menzionare l'attività svolta dal Centro Studi e Ricerche in Medicina Generale, da lungo tempo impegnato in attività di ricerca in collaborazione con l'Istituto Mario Negri. Va ascritto a questo connubio – tra l'altro – il merito della pubblicazione dei risultati dello studio PPP (Progetto di Prevenzione Primaria), la prima sperimentazione clinica condotta dai Medici di Medicina Generale (MMG) italiani su una popolazione di assistiti a rischio cardiovascolare ⁵. Con questo riconoscimento a livello internazionale, la MG ha dimostrato, contemporaneamente, la praticabilità di un percorso di ricerca nella realtà della pratica ambulatoriale quotidiana e la potenzialità di reti di Medici di famiglia (Mdf) a produrre dati sperimentali validati. Lo studio PPP, trial clinico randomizzato e controllato, si proponeva l'obiettivo di accertare l'efficacia in prevenzione primaria della terapia con ASA e/o vitamina E rispetto ad eventi cardiovascolari quali ictus ed infarto miocardico, in soggetti con fattori di rischio cardiovascolare, dimostrando l'efficacia dell'ASA ma non quella della vitamina E.

Tra i vari motivi che non hanno favorito il decollo della ricerca in MG in Italia, va sicuramente riconosciuto il lento procedere dell'informatizzazione della pratica medica, nel Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e negli ambulatori, che rende estremamente onerosa la raccolta dei dati, e l'assenza di un riferimento specifico che fungesse, come in altri Paesi, da coordinamento e catalizzatore. Una delle modalità organizzative principali delle attività di ricerca in MG, in ambito internazionale, è stata infatti quella di costituire dei database basati su reti di MMG, come il progetto inglese *UK General Practice Research Database* e altre simili esperienze ⁶⁻¹⁴.

Health Search: istituto di ricerca della Società Italiana di Medicina Generale

Nel 1998 la Società Italiana di Medicina Generale (SIMG) ha raccolto la sfida, dando vita al proprio istituto

di ricerca, *Health Search*, e identificando come oggetto di studio:

- la pratica professionale dei MMG, con particolare riferimento alla valutazione degli interventi sanitari propri e di altre strutture del SSN;
- lo stato di salute della popolazione.

A tale scopo *Health Search* (Tab. I) 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 (Millewin®).

Tabella I. Attività di Health Search.

Le attività di *Health Search* sono incentrate su:

- una *scuola*, presso la quale vengono formati gli aspiranti ricercatori che intendono aderire, su base volontaria, alle attività dell'istituto;
- una *rete* di Medici di Medicina Generali 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;
- un *database* in cui si raccolgono i dati, rigorosamente anonimizzati e criptati alla fonte, che i medici della rete nazionale trasmettono periodicamente.

Dall'inizio del 2004, le procedure tecniche di trasmissione e di raccolta dei dati nel database e la gestione dello stesso sono garantite da *Thales Pharmaceutical Research*, azienda tra le più prestigiose nel campo internazionale nel settore della raccolta ed analisi di dati e della produzione di informazioni in ambito scientifico, sanitario e farmaceutico.

Dalla sua nascita ad oggi, la scuola di *Health Search* ha formato più di settecento MMG ricercatori: attualmente, oltre 500 sono già attivi nel network. Il database contiene i dati anonimi di circa 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 ...

I MMG ricercatori hanno aderito al progetto a titolo volontario, impegnandosi all'uso della cartella clinica elettronica orientata per problemi ¹⁵⁻¹⁷ e alla trasmissione periodica dei dati.

La cartella clinica informatica adottata per le attività di *Health Search* è nata nell'ambito specifico della MG, in funzione delle necessità derivanti dalla pratica professionale quotidiana: consente infatti la registrazione di ogni informazione concernente l'attività del MMG, dalle informazioni demografiche, a quelle cliniche (es. diagnosi, indagini di laboratorio con rispettivi risultati, ricoveri, ecc.), ai dati di prescrizione, a quelli relativi a fattori di rischio e a determinanti di salute (es. pressione arteriosa, *Body Mass Index*, fumo, ecc.). Tutti questi dati sono correlati ad un codice anonimo ed univoco per l'identificazione del paziente, secondo i criteri classici di un database relazionale. Gran parte dei dati è codificata secondo standard comunemente utilizzati: la registrazione della prescrizione farmaceutica avviene per mezzo di un elenco di prodotti codificati per principio attivo, nome commerciale e relativa forma farmaceutica, codice ATC e ministeriale; per gli accertamenti, la codifica avviene in accordo con il Nomenclatore Tariffario come da Gazzetta Ufficiale; i problemi e le diagnosi sono inseriti secondo la codifica ICD-9.

Il modello formativo

Il corso propedeutico all'ingresso in *Health Search* è strutturato avendo come preciso riferimento l'analisi operativa di questa particolare attività di ricerca. Fare ricerca in MG, infatti, prevede non l'osservazione di eventi o di fenomeni definiti all'interno di un periodo di tempo più o meno limitato e su cluster selezionati di pazienti, ma la possibilità di seguire eventi e fenomeni di tutta la popolazione, sia che afferisca allo studio del MMG, sia che venga assistita a domicilio.

È tipico della MG l'incontro con soggetti affetti da patologie acute ma anche visitati per la gestione di malattie croniche, per motivi burocratici, per generici controlli di salute, per la richiesta di prestazioni riferite a terzi, per la sola paura di una malattia o per l'esposizione di un generico disagio che non ha trovato un preciso riferimento "corporeo". Su questo universo variegato di pazienti il Mdf interviene, spesso da solo, altre volte in collaborazione "a distanza" con consulenti e centri ospedalieri, prendendo un numero infinito di decisioni: visitare, non visitare; richiedere uno o tanti test, prescrivere un farmaco subito o aspettare risultati degli accertamenti richiesti, attivare una consulenza, un ricovero; decidere di aspettare e di rivedere il paziente; ascoltare, comunicare, diagnosticare, prescrivere, consolare ...

Un universo di pazienti che diventa nel tempo (spesso, tutta una vita) un universo di decisioni di elevato valo-

re clinico ma anche economico, di pesanti ricadute sul singolo ma anche sulle famiglie, sull'organizzazione del servizio sanitario, sull'economia del Paese.

Un universo di decisioni da cui può derivare un universo di dati in grado di raffigurare lo stato di salute dei cittadini, le patologie emergenti, i processi assistenziali correlati alle problematiche croniche di elevato impatto sociale ed economico; informazioni preziose per chi deve allocare risorse ed organizzare servizi.

I medici di *Health Search* sono pertanto in grado di descrivere in modo fedele, costante e affidabile la propria attività quotidiana. Ma il valore aggiunto sta nel farlo in modo che le loro registrazioni – seguendo una metodologia comune e basate sull'uso di uno stesso sistema informatico – siano pronte per essere aggregate in un unico database accessibile ad interrogazioni della più varia natura.

Su queste considerazioni e su queste premesse sono stati configurati il modello formativo prodotto da *Health Search School* ed i suoi obiettivi (Tab. II).

Tabella II. Obiettivi dell' *Health Search School*.

- a) Condividere i principi ed i fondamenti della ricerca in Medicina Generale
- b) Riconoscere le possibili fonti di errore nella rilevazione dei fenomeni della professione
- c) Condividere i punti essenziali della decisione clinica in Medicina Generale
- d) Apprendere l'uso della Cartella Medica Orientata per Problemi per la descrizione del profilo clinico dei pazienti e per la loro gestione organizzata nel tempo
- e) Apprendere i fondamenti dell'uso del software Millewin® come ottimale strumento applicativo di una Cartella Medica Orientata per Problemi
- f) Condividere la necessità di usare le tabelle di codifica per la definizione dei "problemi" del paziente e per la registrazione di una parte rilevante dei dati inerenti le decisioni cliniche
- g) Verificare la ricaduta professionale derivante da un uso costante ed attento della cartella medica informatizzata
- h) Apprendere i fondamenti delle procedure di audit sulle proprie decisioni diagnostiche e terapeutiche.

A questa fase, propedeutica, della formazione dei MMG ricercatori di *Health Search* fanno seguito ulteriori momenti formativi (che includono l'informazione di ritorno sui dati generati), destinati ad affrontare tematiche a cavallo tra lo sviluppo della crescita professionale ed una partecipazione sempre più "evoluta" ad attività di ricerca (definizione di criteri diagnostici, metodologia della ricerca, ecc.).

Quale ricerca è possibile?

La medicina, avendo per oggetto di studio la salute dell'uomo, è per sua stessa natura una scienza sociale. La MG, in particolare, ha riguardo degli aspetti bio-psico-sociali dell'individuo e della collettività.

Quindi, la ricerca in MG non può indirizzarsi esclusivamente verso aspetti clinici o squisitamente epidemiologici, propri della tradizione della scienza medica. La MG oggi esiste perché esiste un sistema sanitario. Essa può fortemente contribuire, anche attraverso i suoi specifici percorsi e strumenti di ricerca, all'organizzazione di questo sistema.

La valutazione economico-clinica è un processo ormai irrinunciabile per porre in essere strumenti di governo sia di quel bene pubblico che è la salute, sia della spesa conseguente all'esistenza di un servizio pubblico chiamato a produrre servizi per la salute.

Se non compete al singolo medico, né alla professione in generale, governare il sistema macroallocativo delle risorse destinate alla sanità, è pur vero che il sistema microallocativo è fortemente integrato nell'attività professionale quotidiana. Governare il sistema, secondo i più recenti dettami della *Clinical Governance*, significa rendere congruenti le decisioni allocative e le decisioni di cura, in una logica di programmazione sanitaria che utilizzi le tecniche di selezione dei processi di cura più efficaci a curare lo spettro delle condizioni cliniche correnti.

La MG ha la grossa opportunità di poter trasformare i modi ed i contenuti della ricerca dalla *Evidence Based Medicine* alla *Reality Based Medicine*, traghettando la professione da un'attività basata su evidenze derivanti da contesti sperimentali e quindi asettici ad una basata sulla realtà del contesto operativo quotidiano¹⁸.

Sulla base di queste premesse numerosi obiettivi possono essere raggiunti grazie ad *Health Search*¹⁹ (Tab. III).

Tabella III. Obiettivi di ricerca realizzabili con il modello *Health Search*.

- Clinico-assistenziali: (es. gli studi sul trattamento di soggetti con ipertensione, ipercolesterolemia, ecc.), in quanto consentono l'analisi del processo di cura anche in riferimento agli esiti in termini di stato di salute
- Diagnostici: validità di diversi percorsi in rapporto all'efficacia e ai relativi costi
- Prognostici: studio dell'evoluzione delle malattie nell'ambito della MG in rapporto all'intero processo di cura
- Epidemiologici-descrittivi: incidenza, prevalenza, e distribuzione delle patologie per variabili esplicative, compreso il profilo di rischio dei pazienti
- Epidemiologici-analitici: quali gli studi caso-controllo
- Farmacoepidemiologici: rilevanti soprattutto per le dimensioni della popolazione osservata che consente di individuare anche eventi relativamente rari

Il cammino già fatto

L'attività iniziale di *Health Search* si è concentrata principalmente sulla necessità di produrre studi di validazione dei dati contenuti nel database.

La rete di ricercatori è diffusa su tutto il territorio nazionale in rapporto proporzionale al numero di MMG per regione (ad eccezione di Friuli Venezia Giulia e Abruzzo, ove il numero di ricercatori è sovradimensionato, in virtù di specifiche ricerche condotte localmente). La distribuzione per regione 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 in ragione di un MMG ogni 1000 residenti ultraquattordicenni. In virtù dei criteri di distribuzione dei medici ricercatori di *Health Search*, la popolazione rappresentata nel database presenta quindi una distribuzione per sesso e fasce di età sostanzialmente sovrapponibile a quella della popolazione generale italiana in età adulta²⁰.

Le attività di *Health Search* si sono concentrate quindi su studi descrittivi-osservazionali. In particolare, sono stati analizzati e descritti i comportamenti dei medi-

ci ricercatori rispetto a patologie di interesse cardiovascolare (ictus/attacco ischemico transitorio, angina non infartuate, infarto del miocardio, scompenso cardiaco), a problemi di frequente approccio in MG (mal di schiena, fattori di rischio cardiovascolari), a terapie farmacologiche (anticoagulanti orali, antibiotici, ansiolitici, ipnotici, antipsicotici), a indagini laboratoristiche (antigene prostatico specifico – PSA, il cui utilizzo come screening è ancora estremamente controverso). Attraverso i lavori pubblicati, si è potuto mettere a fuoco il divario esistente tra le evidenze – derivanti da studi clinici controllati e condotti pertanto in condizioni estremamente selezionate – e la realtà della pratica professionale, che deve fare quotidianamente i conti con l'applicabilità delle evidenze nel contesto specifico, in popolazioni non selezionate, in presenza di comorbidità, politerapie, problemi di compliance, di gestione, di accettabilità da parte del paziente ²¹⁻³¹.

E sul diabete ...

Vediamo ora più da vicino gli studi condotti grazie ai dati di *Health Search* sulla patologia diabetica.

Le prevalenze di quattro diverse patologie croniche (diabete mellito, ipertensione arteriosa, broncopneumopatia cronica ostruttiva e ulcera gastroduodenale) incontrate in un campione di 432.747 pazienti rappresentati nel database di *Health Search* sono state confrontate con quelle derivate da un *Health Interview Survey* condotto dall'ISTAT su 119.799 soggetti ²⁰. Le due fonti di dati hanno dimostrato prevalenze praticamente sovrapponibili per il diabete e per l'ipertensione arteriosa, mentre per le altre due patologie, che presuppongono un approccio strumentale per la diagnosi di certezza, si è evidenziata una sottostima da parte del database di *Health Search*. La confrontabilità dei dati di *Health Search* sul diabete con quelli riportati dall'ISTAT conferma la validità del database come fonte affidabile di informazioni su questa patologia.

Uno studio clinico controllato randomizzato è stato condotto al fine di valutare se l'utilizzo di un richiamo automatico (*reminder*) integrato nel sistema gestionale di cartelle cliniche in uso da parte dei MMG ricercatori potesse migliorare – nella pratica clinica – l'uso di antiaggreganti nei pazienti diabetici ad alto rischio cardiovascolare ³². Lo studio ha coinvolto 300 ricercatori, randomizzati in due gruppi di 150 medici ciascuno. Il gruppo di intervento aveva ricevuto le istruzioni per attivare il *reminder* elettronico ed una lettera informativa che riassumeva le evidenze scientifiche a supporto dei benefici effetti della terapia preventiva con

antiaggreganti nei pazienti diabetici con almeno un altro fattore di rischio cardiovascolare (adottate anche nelle linee guida Spread per la prevenzione dell'ictus), mentre il gruppo di controllo aveva ricevuto solamente l'informazione scientifica in proposito. Il *reminder*, integrato nel software gestionale, appariva ogniqualvolta il medico ricercatore del gruppo di intervento accedeva alla cartella di un proprio paziente diabetico di più di 30 anni.

Sono stati selezionati 15.343 pazienti diabetici ad alto rischio cardiovascolare, 7313 in carico a medici del gruppo di controllo e 8030 del gruppo di intervento. 1672 diabetici del gruppo di controllo (22,9%) e 1886 del gruppo di intervento (23,5%) erano già in trattamento antiaggregante prima dell'avvio dello studio ($p = ns$). Alla fine del periodo di studio (Tab. IV) il numero di pazienti in trattamento con antiaggreganti era significativamente aumentato nel gruppo di intervento (*odds ratio* 1,99, 95% intervallo di confidenza 1,79–2,22) rispetto a quanto evidenziato nel gruppo di controllo. L'uso del *reminder* si è rivelato particolarmente efficace tra quei pazienti che presentavano uno o più altri fattori di rischio cardiovascolare, ma che non avevano ancora manifestato eventi cardiovascolari.

Tabella IV. Risultati dello studio USALASA ³².

	Prima	Dopo	Differenza	
A	No reminder	1672	2242	+34%
B	Si reminder	1886	3012	+59%

$p < 0,01$
B vs. A

Un'altra interessante esperienza di ricerca osservazionale ^{33 34}, condotta grazie a *Health Search* da un gruppo di 54 ricercatori del Friuli Venezia Giulia, ha dimostrato la netta superiorità del modello di svolgimento dell'attività professionale secondo i principi della medicina di opportunità e di intervento, rispetto al tradizionale modello di medicina d'attesa, per la raccolta dei dati necessari al calcolo del rischio cardiovascolare globale individuale in un campione di popolazione di quarantenni (che abitualmente si reca dal proprio medico con scarsa frequenza e per motivi diversi da quello della prevenzione e dell'educazione sanitaria). In questo studio (denominato "VIS, Vivere In Salute") sono stati reclutati 1058 dei 1288 reclutabili (82,1% del totale di quarantenni in carico ai ricercatori). Tra di essi, il 5,8% delle femmine e il 10,8% dei maschi è risultato affetto da sindrome metabolica

conclamata. Gran parte di questi casi non conosceva tale condizione prima dello svolgimento dello studio.

Clinical Governance: la nuova frontiera

Il complesso di studi citati in questo articolo e riportati in bibliografia offre una fotografia piuttosto dettagliata dello stato di applicazione delle evidenze nella pratica corrente e costituisce il presupposto di conoscenza indispensabile per mettere in essere iniziative di *Clinical Governance*. Questa si può intendere come la sintesi tra eccellenza della cura, verificabilità e pesatura dell'attività professionale e coerenza con il finanziamento del servizio e costituisce il cardine secondo cui potrà svilupparsi qualsiasi iniziativa che ponga al centro dell'attenzione la qualità e l'appropriatezza degli atti professionali. Anche attraverso *Health Search*, la SIMG intende offrire il proprio contributo scientifico e organizzativo ed il proprio patrimonio di conoscenze e di esperienze per il miglioramento del servizio sanitario pubblico e soprattutto della salute dei cittadini italiani.

Bibliografia

- 1 Tognoni G. *La ricerca come strumento di gestione ottimale delle risorse della routine*. *Ricerca & Pratica* 1997;13:221-7.
- 2 Gibbins R. *Research in general practice*. *Br Med J* 1984;289:1165-6.
- 3 Fowkes FGR, Garraway WM, Sheehy CK. *The quality of health services research in medical practice in the United Kingdom*. *J Epidemiol Community Hlth* 1991;45:102-6.
- 4 Knottnerus JA. *Research in general practice*. *Lancet* 1996;347:1236-8.
- 5 Collaborative Group of the Primary Prevention Project. *Low-dose Aspirin and Vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice*. *Lancet* 2001;357:89-95.
- 6 Van der Lei J, Duisterhout JS, Westerhof HP, Van der Does E, Cromme PVM, Boon WM, et al. *The introduction of computer-based patient records in the Netherlands*. *Ann Intern Med* 1993;119:1036-41.
- 7 Pringle M, Ward P, Chilvers C. *Assessment of the completeness and accuracy of computer medical records in four practices committed to recording data on computer*. *Br J Gen Pract* 1995;45:537-41.
- 8 Walley T, Mantgani A. *The UK General Practice Research Database*. *Lancet* 1997;350:1097-9.
- 9 Lawrenson R, Williams T, Farmer R. *Clinical information for research; the use of general practice databases*. *J Public Hlth Med* 1999;21:299-304.
- 10 Whitelaw FG, Taylor RJ, Nevin SL, Taylor MW, Milne RM, Watt AH. *Completeness and accuracy of morbidity and repeat prescribing records held on general practice computers in Scotland*. *Br J Gen Pract* 1996;46:181-6.

- 11 Milne RM, Taylor MW, Taylor RJ. *Audit of populations in general practice: the creation of a national resource for the study of morbidity in Scottish general practice*. *J Epidemiol Community Hlth* 1998;52:20S-4.
- 12 Wasserman RC. *Research in private pediatric practice and the challenge of network research*. *Curr Opin Ped*, 1997;9:483-6.
- 13 Crabbe T, Donmall M, Millar T. *Validation of the University of Manchester drug misuse database*. *J Epidemiol Community Hlth* 1998;53:159-64.
- 14 Pearson N, O'Brien J, Thomas H, Ewings P, Gallier L, Bussey A. *Collecting morbidity data in general practice: the Somerset morbidity project*. *Br Med J* 1996;312:1517-20.
- 15 Weed LL. *Medical records, patient care and medical education*. *Ir J Med Scie* 1964;6:271-82.
- 16 Weed LL. *Medical records, medical education and patient care. The problem-oriented record as a basic tool*. Cleveland, OH: Case Western Reserve University 1969.
- 17 Mc Intire N. *The problem orientated medical record*. Ed. Ital. Roma: Verduci 1983.
- 18 Samani F. *La ricerca clinica e l'epidemiologia in Medicina Generale*. In: *Vademecum Hippocrates – Il Medico di Medicina Generale*. II Edizione. Milano: Hyppocrates Ed. Medico Scientifiche Srl 2002.
- 19 Fabiani L, Scatigna M, Panopoulou K, Sabatini A, Sessa E, Donato F, et al. *Health Search: istituto di ricerca della Società Italiana di Medicina Generale; la realizzazione di un database per la ricerca in Medicina Generale*. *Epidemiol & Prev* 2004;28:156-62.
- 20 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* 2003;25:254-7.
- 21 D'Ambrosio G, Samani F, Cancian M, De Mola C. *Practice of opportunistic prostate-specific antigen screening in Italy: data from the Health Search database*. *Eur J Cancer Prev* 2004;13:383-6.
- 22 Filippi A, Sessa E, Trifirò G, Mazzaglia G, Pecchioli S, Caputi AP, et al. *Oral anticoagulant therapy in Italy: prescribing prevalence and clinical reasons*. *Pharmacol Res* 2004;50:601-3.
- 23 Filippi A, Gensini G, Bignamini AA, Sabatini A, Mazzaglia G, Cricelli C. *Management of patients with suspected angina, but without known myocardial infarction: a cross-sectional survey*. *Br J Gen Pract* 2004;54:29-33.
- 24 Filippi A, Buda S, Brignoli O, Cricelli C, Degli Esposti E. *Global cardiovascular risk evaluation in Italy: a cross sectional survey in general practice*. *Ital Heart J* 2004;5:223-7.
- 25 Fabiani L, Giovannoni S, Casanica M, Scatigna M, Pulsoni R, Ventriglia G, et al. *Applicabilità di linee guida e formazione: un percorso diagnostico per il mal di schiena*. *Rec Prog Med* 2004;95:81-6.
- 26 Mazzaglia G, Caputi AP, Rossi A, Bettoncelli G, Stefanini G, Ventriglia G, et al. *Exploring patient- and doctor-relat-*

ed variables associated with antibiotic prescribing for respiratory infections in primary care. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;59:651-7.

- ²⁷ Filippi A, Bignamini AA, Sessa E, Samani F, Mazzaglia G. Secondary prevention of stroke in Italy: a cross-sectional survey in family practice. *Stroke* 2003;34:1010-4.
- ²⁸ Trifiro G, Spina E, Brignoli O, Sessa E, Caputi AP, Mazzaglia G. Antipsychotic prescribing pattern among Italian general practitioners: a population-based study during the years 1999-2002. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61:47-53.
- ²⁹ Balestrieri M, Marcon G, Samani F, Marini M, Sessa E, Gelatti U, et al. Mental disorders associated with benzodiazepine use among older primary care attenders: a regional survey. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2005;40:308-15.
- ³⁰ Filippi A, Tragni E, Bignamini AA, Sessa E, Merlini G, Brignoli O, et al. Cholesterol control in stroke prevention in Italy: a cross-sectional study in family practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005;12:159-63.
- ³¹ Filippi A, Vanuzzo D, Bignamini AA, Sessa E, Brignoli O, Mazzaglia G. Computerized general practice databases provide quick and cost-effective information on the prevalence of angina pectoris. *Ital Heart J* 2005;6:49-51.
- ³² Filippi A, Sabatini A, Badioli L, Samani F, Mazzaglia G, Catapano A, et al. Effects of an automated electronic reminder in changing the antiplatelet drug-prescribing behavior among Italian general practitioners in diabetic patients: an intervention trial. *Diabetes Care* 2003;26:1497-500.
- ³³ Samani F, Canciani L, Paduano R, Macaudo C. Il rischio cardiovascolare nei quarantenni: medicina di iniziativa e di attesa a confronto – Risultati preliminari del progetto VIS – I parte. *SIMG* 2003;3:24-9.
- ³⁴ Samani F, Canciani L, Paduano R, Macaudo C. Come stanno i quarantenni. Risultati preliminari del progetto di prevenzione primaria cardiovascolare "VIS" (Vivere In Salute) – 2ª parte. *SIMG* 2003;4-5:19-24.



Sezione di autovalutazione

1. Quale tra i seguenti non è un obiettivo di ricerca dell'Istituto *Health Search*?

- a. analisi e monitoraggio dei percorsi di cura
- b. studi randomizzati in doppio cieco
- c. studi epidemiologici-descrittivi (incidenza, prevalenza)
- d. studi epidemiologici-analitici (es. caso-controllo)
- e. studi farmacoepidemiologici

2. Lo studio *USALASA* realizzato da *Health Search* ha dimostrato che (trova l'affermazione corretta):

- a. l'uso dell'aspirina è efficace nei soggetti diabetici
- b. l'aspirina è più efficace nel ridurre il rischio cardiovascolare nei diabetici rispetto alla ticlopidina
- c. l'uso dei reminder nelle cartelle cliniche elettroniche migliora l'appropriatezza prescrittiva dell'ASA nei diabetici
- d. l'uso del computer migliora la gestione dei diabetici
- e. le cartelle cliniche informatiche migliorano gli esiti clinici nei pazienti diabetici

Parole chiave

Diabete • Conteggio • Carboidrati

Key words

Diabete • Counting • Carbohydrates

L'evoluzione storica della dietoterapia

È ormai convinzione comune che la terapia nutrizionale rappresenta un elemento irrinunciabile nella cura e nella prevenzione delle malattie cronico-degenerative. Il diabete mellito è sicuramente una delle malattie croniche più diffuse ed è quella che forse può trarre i maggiori benefici da una corretta alimentazione. Numerosi studi, primo fra tutti lo studio americano *Diabetes Control and Complication Trial* (DCTT), hanno dimostrato che, accanto alla terapia farmacologica ed educativa, un adeguato regime alimentare rappresenta uno strumento essenziale ai fini del raggiungimento di un compenso metabolico accettabile.

Gli antichi egizi – la storia del diabete inizia in quei tempi e tracce sono state trovate nel famoso Papiro di Eberes del 1550 a.C. – raccomandavano una dieta ricca in carboidrati (bacche, uva, birra dolce) per reintegrare le perdite urinarie di glucidi. Negli anni 1700-1800 la dieta era invece caratterizzata da una quasi totale esclusione dei carboidrati. Da allora le percentuali dei nutrienti nella dieta del paziente diabetico hanno subito notevoli cambiamenti, passando ad esempio, per quanto riguarda i carboidrati, da una percentuale del 20% dell'apporto calorico totale giornaliero nel 1920 ad una quota compresa tra il 55 e il 60% del 1986 (Tab. I).

Successivamente, nel 1994 l'*American Diabetes Association* (ADA) ha identificato le strategie nutrizionali necessarie per il raggiungimento di un buon controllo metabolico, definendo la dietoterapia con il nome di *Medical*

Il metodo della conta dei carboidrati nella terapia nutrizionale del diabete di tipo 1

Tabella I. Distribuzione percentuale delle calorie giornaliere.

Anno	Carboidrati	Proteine	Grassi
1921	20	10	70
1950	40	20	40
1971	45	20	35
1979	50-60	12-20	< 35
1986	55-60	0,8/kg/die	< 30

Nutrition Therapy (MNT), considerandola un componente essenziale nella gestione della malattia diabetica e del suo autocontrollo.

Gli obiettivi della MNT sono quelli di incidere sulle abitudini alimentari, proponendo scelte adeguate dei nutrienti in termini quali-/quantitativi, integrandole con cambiamenti dello stile di vita e promozione dell'attività fisica. Per raggiungere tali obiettivi è necessario abbandonare il concetto di dieta rigidamente pianificata e uguale per tutti. La MNT deve essere invece individualizzata sulla base delle abitudini alimentari (ADA 1994) attraverso l'intervento di diverse figure professionali quale può essere un "dietista esperto nell'applicazione della terapia nutrizionale" che, nell'ambito della gestione della malattia diabetica, deve far parte del team della terapia medica nutrizionale (ADA 2002).

L'integrazione all'interno del team diabetologico della figura del dietista permette che ad un discorso di "dieta generica per i diabetici" si sostituisca un approccio

Giuseppe Marelli, Antonino Cimino*

U.O. Struttura Semplice di Diabetologia, Ospedale Civile Desio (MI);

* U.O. Diabetologia, Spedali Civili, Brescia

CorrispondenzaAntonino Cimino
cimino@spedalicivili.brescia.it

dietetico basato sulla elaborazione di “piani nutrizionali individuali e personalizzati”. Tale strategia è in grado di permettere una visione più globale della terapia nutrizionale, che non si limiti a “prescrivere una dieta”, ma sia in grado di formulare un piano nutrizionale che tenga conto non solo di ciò che si può e non si deve mangiare, ma di tutte quelle situazioni e fattori che influenzano le scelte alimentari di un soggetto con il diabete mellito, collegandole alla terapia insulinica e all’attività fisica. Il documento *Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications*, pubblicato dall’ADA nel 2003 contiene gli obiettivi della MNT che vengono poi confermati nelle recenti *Clinical Practice Recommendations* del 2005 e che sono:

- ottenere e mantenere il compenso metabolico ottimale e il controllo dei valori di glicemia, HbA_{1c}, LDL colesterolo, HDL colesterolo, trigliceridi, pressione arteriosa e peso corporeo (Tab. II);
- migliorare lo stato di salute attraverso adeguate scelte alimentari e promozione dell’attività fisica;
- raggiungere i fabbisogni nutrizionali individuali tenendo in considerazione le preferenze culturali e personali e rispettando desideri e volontà dell’individuo;
- modificare l’assunzione di nutrienti e lo stile di vita con scelte finalizzate alla prevenzione e trattamento delle complicanze croniche e le comorbidità del diabete come obesità, dislipidemia, CVD, ipertensione e nefropatia.

In queste recenti raccomandazioni nutrizionali è stato inoltre riconosciuto che una dieta estremamente ipoglicidica non porta a reali benefici per il compenso glico-

Tabella II. Obiettivi metabolici della *Medical Nutrition Therapy*.

ADA 2005	
Obiettivi della <i>Medical Nutrition Therapy</i>	
HbA _{1c}	< 7%
Glicemia digiuno	90-130
Glicemia 1-2h d.p	< 180
Pressione arteriosa	< 130/80 mmHg
LDL	< 100
Trigliceridi	< 150
HDL	> 40

metabolico, e che pertanto una assoluta restrizione degli zuccheri semplici, almeno per quanto riguarda i diabetici di tipo 1, non è di alcuna utilità.



L’approccio tradizionale alla dieta del paziente diabetico è stato finora caratterizzato dall’introduzione di una quota costante di carboidrati ai pasti. Ciò in relazione al fatto che il paziente diabetico presenta una compromissione della produzione endogena di insulina dalla quale ne deriva l’incapacità e/o la difficoltà di adattare la terapia farmacologica all’introito di carboidrati.

Nel corso degli anni l’alimentazione del paziente diabetico è stata incentrata sull’uso delle “liste di scambio”, sistema basato sulla suddivisione in gruppi dei cibi con simile contenuto in carboidrati, proteine e grassi, in modo che gli alimenti di ciascun gruppo – o lista – possono essere sostituiti e scambiati con altri alimenti dello stesso gruppo. Ma nel ’93 l’ADA e l’*American Diabetes Association Steering Committee on Diabetes Nutrition Resources* raccomandarono lo sviluppo e l’utilizzazione di altri approcci nutrizionali.

Il counting dei carboidrati

Nel documento *Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications* (ADA 2002) nelle raccomandazione di livello A (Tab. III) viene riportato che “il totale dell’apporto dei carboidrati è più importante del tipo”, e in quelle di livello B (Tab. IV) si sottolinea l’utilità di un approccio nutrizionale basato sul calcolo dei carboidrati.

Il metodo del calcolo dei carboidrati è un tipo di approccio alla pianificazione dei pasti utile per diversi motivi. *In primis* permette il raggiungimento di un buon compenso metabolico attraverso il corretto aggiustamento

Tabella III. *Evidence-based nutrition principles and recommendations*.

A) Level evidence	
1	Foods containing carbohydrate from whole grains, fruits, vegetables, and low fat milk should be included in a healthy diet
2	With regard to the glycemic effects of carbohydrates, the total amount of carbohydrate in meals or snacks is more important than the source or type
3	As sucrose does not increase glycemia to a greater extent than isocaloric amounts of starch, sucrose and sucrose containing foods do not need to be restricted by people with diabetes; however, they should be substituted for other carbohydrate sources or, if added, covered with insulin or other glucose-lowering medication

Tabella IV. Evidence-Based Nutrition Principles and Recommendations.

B) Level evidence

- 1 *Individuals receiving intensive insulin therapy should adjust their premeal insulin doses based on the carbohydrate content of the meals*
- 2 *Although the use of low glycemic index foods may reduce post prandial hyperglycemia, there is not sufficient evidence of long-term benefit to recommend use of low glycemic index diets as a primary strategy in food meal/planning*
- 3 *As with the general public, consumption of dietary fiber is to be encouraged; however, there is no reason to recommend that people with diabetes consume a greater amount of fiber than other Americans*

della terapia insulinica in relazione alla quantità di carboidrati assunti con il pasto. Spesso i pazienti diabetici già lo fanno in modo empirico, non supportato da un metodo validato.

Importanti trial clinici, tra i quali il DCCT e l'*United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), hanno dimostrato l'importanza di un buon controllo glicemico nel prevenire e ritardare le complicanze della malattia diabetica. Nello studio DCCT la conta dei carboidrati era uno dei quattro approcci dietetici usati ed è risultato efficace nell'aiutare i pazienti a raggiungere un buon controllo glicemico pur garantendo loro una flessibilità nella scelta dei cibi.

I carboidrati presenti nell'alimentazione rappresentano il principale fattore che eleva la glicemia post-prandiale essendo così il principale nutriente che determina il fabbisogno insulinico per ogni pasto effettuato. I carboidrati cominciano ad innalzare la glicemia entro 15 minuti dall'inizio del pasto e, anche se l'escursione glicemica e la velocità dell'assorbimento del glucosio differiscono da pasto a pasto in relazione ad alcuni fattori quali lo stato fisico degli alimenti (liquido, solido, stato di cottura, presenza di fibre), si ritiene che il 90-100% dei carboidrati penetri nel circolo ematico sotto forma di glucosio entro 2 ore dall'assunzione.

Nonostante anche parte di proteine e grassi vengano metabolizzate in glucosio, il loro apporto nella quantità di carboidrati assorbiti nel periodo post-prandiale è relativamente scarso. Se assunti in quantità normali per una alimentazione di tipo "mediterranea" proteine e grassi influenzano molto poco il fabbisogno insulinico.

Pertanto si può tranquillamente affermare che l'aumento

post-prandiale della glicemia dopo un pasto misto è essenzialmente correlato al quantitativo di carboidrati nel cibo introdotto e che quindi il fabbisogno insulinico pre-prandiale è determinato esclusivamente dal contenuto di carboidrati del pasto.

Quindi, una stima abbastanza precisa del fabbisogno insulinico che un determinato pasto genera può essere ricavata attraverso il semplice calcolo dei grammi di carboidrati contenuti in quel pasto.

Questo metodo, accanto all'utilizzo degli analoghi dell'insulina rende possibile un buon controllo delle glicemie post-prandiali anche in quei pazienti che utilizzano dosaggi insulinici flessibili, permettendo uno stile di vita senza troppe limitazioni alimentari.

Il percorso della formazione

Per mettere in pratica il metodo del "Counting dei carboidrati" occorre che il paziente segua un percorso di formazione finalizzato all'acquisizione di capacità in relazione alla conoscenza dei carboidrati, al loro contenuto nei vari cibi, alla stima del peso della razione del pasto, all'individuazione del giusto bolo insulinico pre-pasto secondo un rapporto insulina/carboidrati (insulina/CHO) calcolato in base alle necessità insuliniche individuali e sulla risposta metabolica ai carboidrati (Tab. V).

Il percorso di formazione del paziente diabetico al Counting dei carboidrati si snoda attraverso varie fasi e inizia dalla conoscenza dei carboidrati e dei cibi che contengono carboidrati. Comunemente le persone credono che gli unici cibi che contengono carboidrati sono cereali, pasta e pane e non realizzano che anche frutta, latte e bevande commerciali contengono carboidrati in gran quantità.

È perciò estremamente importante che il paziente sia in grado di riconoscere perfettamente i cibi contenenti carboidrati e la quantità presenti in essi. Una volta raggiunta questa abilità il paziente può passare alla fase successiva che consiste nell'imparare a stimare la porzione dei cibi, vero cardine del programma che permette di calcolare con il minor scarto possibile la quantità di carboidrati presenti in quel determinato cibo. Il metodo più preciso è sicuramente la "pesata a crudo degli alimenti", ma questo sistema è poco praticabile nella vita di tutti i giorni e soprattutto quando si deve mangiare fuori di casa. Un approccio utile è quello di insegnare al paziente ad utilizzare strumenti di peso di riferimento di facile reperibilità, quali ad esempio piatti, cucchiari, bicchieri, mestoli. Una valida alternativa è rappresentata dal metodo volumetrico che consiste nel confrontare volumi conosciuti (mano aperta, pugno, palmo della mano, pollice) con la porzione di cibo che si vuole mangiare, avendo in precedenza stabilito a quale peso corrisponde.

Nel frattempo il paziente deve seguire un programma alimentare basato su un apporto costante di carboidrati ai singoli pasti. Questo permette di raggiungere una stabi-

Tabella V. Esempio di percorso formativo per il paziente diabetico.

	<i>Fase</i>	<i>Argomenti</i>	<i>Materiali</i>
1° step	Educazione sui carboidrati	Cosa sono Dove si trovano Fattori che ne influenzano l'assorbimento	Dispensa Questionario IN
	Dieta a scambi	Composizione dei pasti	Dieta personalizzata
	Diario alimentare	Composizione pasti Luogo Dose insulina Glicemia pre- e post-prandiale Attività fisica	Foglio di diario settimanale
2° step	Dieta a contenuto costante di carboidrati	Composizione dei pasti con apporto fisso di carboidrati	Dieta personalizzata
	Diario alimentare	Composizione pasti in carboidrati Luogo Dose insulina Glicemia pre- e post-prandiali Attività fisica	Foglio di diario settimanale
	Stima delle porzioni	Peso degli alimenti	Bilancia Misure casalinghe
	Composizione alimenti confezionati	Contenuto in carboidrati degli alimenti	Etichette
3° step	Dieta ad esclusivo contenuto di carboidrati	Composizione dei pasti con attenzione solamente al contenuto di carboidrati	Dieta personalizzata Dietometro Tabelle composizione degli alimenti
	Variazione peso alimenti crudo e cotto	Peso degli alimenti dal crudo al cotto	Tabelle di conversione alimenti da crudo a cotto
	Diario alimentare	Composizione pasti in carboidrati Luogo Dose insulina Glicemia pre- e post-prandiale Attività fisica	Foglio di diario settimanale
4° step	Verifica delle conoscenze		Questionario OUT
5° step	Calcolo e applicazione del rapporto carboidrati/insulina	Verifica del diario alimentare e dei controlli domiciliari	
6° step	Verifica applicazione del counting dei carboidrati		Esercitazione pratica con vassoio personalizzato

lità delle glicemie e della relativa terapia insulinica, che sono le condizioni per poter calcolare correttamente il

rapporto carboidrati/insulina.

In questa fase strumento essenziale è il diario del paziente sul quale vengono registrati per diversi giorni i pasti, le glicemie dell'autocontrollo, e la terapia praticata. Da questo diario alimentare viene individuato il tipo di pasto usuale e calcolato l'equivalente in grammi di carboidrati che sono consumati per ciascun pasto o spuntino.

Esistono diversi metodi mediante i quali i pazienti possono imparare a quantificare i carboidrati del pasto assunto. In generale più semplice è il metodo e meno preciso è il risultato. Tuttavia la tecnica specifica scelta deve tener conto delle capacità e delle motivazioni del singolo paziente.

La tecnica più semplice – e meno precisa – è quella che utilizza gli “interscambi”. Per convenienza si ritiene che il gruppo degli amidi, della frutta e del latte forniscano quantità simili di carboidrati per porzione e quindi possono essere interscambiati tra loro. Per calcolare i boli da assumere ai pasti il paziente viene istruito a contare ogni porzione di amido, frutta e latte come uno scambio equivalente di carboidrati. In questo caso il rapporto insulina/CHO viene espresso come unità per scambio. Questa tecnica può essere utile per pazienti con diabete relativamente stabile e può essere un buon primo passo nel percorso di istruzione di metodiche più precise.

Una strategia più precisa è “la conta degli scambi di alimenti” dove si utilizzano gli esatti valori di carboidrati e dove si contano tutti gli alimenti che contengono carboidrati, compresa la verdura. Il vantaggio sta nel fatto che ci si può basare su una conoscenza di valori esistente che riduce notevolmente l’eventualità di errori matematici.

Ancora più precisa è la metodica del “calcolo dei grammi di carboidrati”, secondo la quale bisogna contare tutte le fonti di carboidrati utilizzando i valori esatti derivanti dalle etichette dei cibi o dalle tabelle alimentari.

Il calcolo del rapporto insulina/carboidrati

A questo punto è possibile passare alla fase successiva del calcolo del rapporto insulina/CHO.

Per ogni paziente diabetico esiste un rapporto preciso identificabile tra i grammi di carboidrati ed il numero di unità di insulina necessarie a controllarne l’apporto. Questo rapporto può poi essere usato per calcolare l’appropriata dose di insulina pre-prandiale di insulina per ciascun pasto o snack purché se ne conosca il contenuto in carboidrati.

Normalmente 1 unità di insulina metabolizza 10-15 grammi di carboidrati, ma è assolutamente necessario che il rapporto insulina/CHO venga determinato in modo preciso per ogni singolo paziente.

È importante che questa determinazione venga eseguita quando il diabete è sotto controllo e sono consumati pasti dal contenuto di carboidrati noto. Il tentativo di ricavare il rapporto quando il controllo glicemico è precario o quando viene seguita una dieta estremamente variabile può produrre un valore falsato. In linea di massima la maggior parte dei valori di glicemia a di-

giuno e pre-prandiali deve essere inferiore a 180 mg/dl prima di tentare di calcolare il rapporto insulina/CHO. In particolare i valori di glicemia pre-prandiale di ogni pasto esaminato devono essere compresi tra 80 e 150 mg/dl. È infatti a tale livello che il bolo pre-prandiale di insulina è in grado di coprire la quota di carboidrati assunta con quel pasto. Se il livello di glucosio è più alto, invece, una parte non valutabile del bolo insulinico viene usata dall’organismo per soddisfare il fabbisogno basale.

Il rapporto insulina/CHO dipende dalla individuale sensibilità all’insulina del paziente e può essere calcolato utilizzando diversi metodi. Generalmente, più una persona è sensibile all’insulina e più grande sarà la quantità di carboidrati metabolizzati da una unità di insulina. Inoltre, siccome diversi pazienti sono più o meno resistenti all’insulina in diversi momenti della giornata o hanno differenti livelli di attività fisica, possono avere più di un rapporto insulina/CHO. È frequente infatti trovare nello stesso individuo rapporti diversi per colazione, pranzo e cena.

Esistono diversi modi per calcolare il rapporto insulina/CHO.

Una strategia pratica è quella di usare il metodo che sembra più appropriato in base alle informazioni e/o alle possibilità che si hanno in quel momento e per quel paziente, e poi usarne un altro per validarlo.

Un metodo molto semplice consiste nell’identificare il rapporto in base al peso corporeo, in considerazione del fatto che il rapporto è influenzato dall’insulino-resistenza. Nella Tabella VI sono riportati i rapporti insulina/CHO in relazione ad alcuni intervalli di peso.

Tabella VI. Rapporto insulina/carboidrati in base al peso corporeo.

kg	Rapporto
50-59	1-15
59-63	1-14
63-68	1:13
68-77	1:12
77-81	1:11
81-86	1:10
86-90	1:9
90-99	1:8
> 100	1:7

Un altro metodo è rappresentato dall’utilizzo del Fattore di Sensibilità Insulinica (FSI). Il rapporto insulina/CHO

di un determinato individuo può essere calcolato moltiplicando il suo FSI per 0,33. Ad esempio, se il FSI di un individuo è uguale a 56, il suo rapporto sarà uguale a $56 \times 0,33 = 18,48$, cioè 1:18.

Il FSI non è altro che un numero che indica la quantità di glucosio plasmatico (in mg/dl) ridotta da 1 unità di insulina rapida o ultrarapida. Viene utilizzato per calcolare la quantità di insulina necessaria a riportare il valore della glicemia pre-prandiale nei limiti stabiliti, e può essere pertanto considerato un fattore di correzione di uno stato iperglicemico pre-prandiale.

Un terzo metodo consiste nell'utilizzare la regola del 450/500. È una regola matematica messa a punto nel mondo degli infusori ed esprime la quantità di carboidrati che una unità di insulina (rapida o analogo) è in grado di metabolizzare, riportando la glicemia nei valori prefissati entro 3-5 ore dal pasto. Il rapporto si calcola dividendo il suffisso 450, per l'insulina regolare, o 500, per l'analogo dell'insulina, per la dose totale media di insulina giornaliera calcolata nel corso dell'ultima settimana. Il numero così ottenuto rappresenta il rapporto insulina/CHO di quel paziente.

Insulina regolare 450
dose totale media insulina giornaliera (ultima settimana)
Analogo insulina 500
dose totale media insulina giornaliera (ultima settimana)

Ad esempio, per un paziente che sta utilizzando l'analogo dell'insulina e la dose totale di insulina giornaliera calcolata nell'ultima settimana è 46, il suo rapporto insulina/CHO è:

$$450 : 46 = 9,78 \quad \text{Rapporto insulina/CHO} = 1 : 10$$

Un ultimo metodo è quello basato sulla valutazione del diario alimentare del paziente, con la quantità di carboidrati consumata per pasto, i dosaggi di insulina utilizzati nello schema terapeutico e i risultati dell'automonitoraggio delle glicemie al domicilio. Il rapporto grammi di carboidrati per unità di insulina si ottiene dividendo i grammi di carboidrati di un dato pasto per il numero di unità di insulina rapida necessaria per mantenere la glicemia nel range desiderato.

Un corretto approccio all'esatto calcolo del rapporto insulina/CHO di un determinato paziente è rappresentato



dal calcolare il rapporto utilizzando uno dei primi tre metodi e poi validarlo mediante la valutazione del diario dopo che il paziente ha provato ad applicarlo.

Il rapporto insulina/CHO si considera appropriato quando la glicemia post-prandiale rientra nel range stabilito entro 2-5 ore dopo il pasto oppure quando l'escursione glicemica post-prandiale rimane entro i limiti desiderati. Tale valore può essere considerato ottimo se fino a 40 mg/dl e accettabile se non supera i 60 mg/dl.

Occorre tenere presente e ricordare che alcune situazioni, quali ad esempio peso, abitudini alimentari e attività fisica possono influenzare il rapporto insulina/CHO. Pertanto se tali parametri dovessero variare il rapporto va ricalcolato.

Conclusioni

Il metodo del counting dei carboidrati è un approccio nutrizionale utile per pazienti di tutte le età e con i vari tipi di diabete (tipo 1, tipo 2 o diabete gestazionale). Per quanto riguarda il diabete tipo 2 questo metodo è generalmente più appropriato per quelli che attuano un piano nutrizionale e una attività fisica, sia che assumano o non assumano una qualsiasi terapia farmacologica. Indubbiamente i maggiori vantaggi del metodo sono però a favore dei pazienti con diabete tipo 1, nei quali questo metodo permette una condizione di vita più libera e flessibile.

Al di là del tipo di diabete, il successo del metodo della conta dei carboidrati si basa sulle abilità individuali dei singoli soggetti e sulle motivazioni che questi pazienti hanno per raggiungere un buon controllo metabolico a fronte di uno stile di vita più libero. E in questo entra fortemente in gioco l'équipe diabetologia che deve essere in grado di coinvolgere il paziente diabetico e metterlo al centro di questo processo di miglioramento della propria malattia.

Sebbene il metodo della conta dei carboidrati possa essere di facile insegnamento e apprendimento, in realtà l'effettivo utilizzo di questa metodica richiede tempo ed energie sia da parte del paziente che dall'équipe diabetologia dove la figura della dietista resta di fondamentale importanza nella realizzazione del programma.

Bibliografia di riferimento

American Diabetes Association. *Clinical practice recommendations*. Diabetes Care 2005;28(Suppl 1):S1-79.

American Diabetes Association. *Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications*. Diabetes Care 2002;25(Suppl 1):S50-60.



American Diabetes Association. *Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications*. Diabetes Care 2003;26(Suppl 1):S51-61.

Bruttomesso D, Pianta A, Crazzolaro D, Caparotto C, Dainese E, Zurlo C, et al. *Teaching and training programme on carbohydrate counting in type 1 diabetic patients*. Diab Nutr Metab 2001;14:259-67.

Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus*. N Engl J Med 1993;329:977-86.

Gillespie SJ, Kulkarni KD, Daly AE. *Using carbohydrate counting in diabetes clinical practice*. J Am Diet Assoc 1998;98:897-905.

Laredo R. *Carbohydrate counting for children and adolescent*. Diabetes Spectrum 2000;13:149-52.

Rabasa-Lhoret R, Garon J, Langelier H, Poisson D, Chiasson JL. *Effects of meal carbohydrate content on insulin requirements in Type 1 diabetic patients treated intensively with the basal-bolus (ultralente-regular) insulin regimen*. Diabetes Care 1999;22:667-73.

UK Prospective Diabetes Study Group. *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)*. Lancet 1998;352:837-53.

Protezione cardiovascolare e renale con gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II nel paziente iperteso diabetico

Introduzione

In considerazione dell'atteso incremento epidemiologico, legato soprattutto all'invecchiamento demografico ed alle modificazioni dello stile di vita e dell'alimentazione in zone densamente popolate del pianeta, il trattamento del diabete mellito e la profilassi delle sue complicanze ha assunto grande importanza nell'agenda dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e di numerosi Sistemi Sanitari Nazionali.

Nell'ambito delle strategie terapeutiche volte a prevenire o mitigare il progressivo sviluppo delle malattie cardiovascolari e della nefropatia nel paziente con diabete tipo 2, negli ultimi anni si è andato affiancando al controllo glicemico un obiettivo non meno importante, ossia il controllo rigoroso della pressione arteriosa basato sull'impiego di farmaci che possano anche conferire benefici specifici addizionali e che consentano, inoltre, di realizzare una protezione d'organo. In quest'ottica, l'impiego di farmaci che interferiscono con l'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone, ed in particolare gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II, rappresenta oggi la scelta d'elezione nei pazienti affetti da ipertensione arteriosa e diabete mellito, almeno per quanto riguarda la riduzione della progressione della nefropatia, come dimostrato da numerose evidenze disponibili nella letteratura scientifica e sostenuto dai risultati di recenti studi di intervento con questa classe di farmaci.

Diabete e nefropatia

In corso di diabete ed ipertensione arteriosa vi è una continua progressione della compromissione renale, per cui in seguito ad una fase iniziale caratterizzata da alterazioni di tipo funzionale, evidenziata dalla disfunzione endoteliale – clinicamente dimostrabile attraverso la presenza di microalbuminuria –, si verifica una compromissione renale di tipo strutturale, con sviluppo di proteinuria, seguita da una fase in cui la perdita di nefroni determina la comparsa di insufficienza renale e l'evoluzione verso lo stadio terminale dell'insufficienza renale e il decesso¹⁻⁴ (Fig. 1).

La presenza di malattie cardiovascolari nel paziente diabetico con danno renale è classicamente rilevata sia in caso di proteinuria clinicamente evidente, sia anche, come dimostrato da dati più recenti, dalla correlazione esistente tra la presenza di microalbuminuria e lo sviluppo di malattie cardiovascolari, come l'infarto del miocardio e l'ictus ischemico⁵. Nel paziente diabetico la progressione verso l'insufficienza renale è collegata alla progressiva perdita di nefroni funzionanti, che dà luogo ad una condizione di iperfiltrazione da parte dei nefroni residui e conseguentemente allo sviluppo di un rimodellamento della struttura vascolare renale, che si accompagna generalmente allo sviluppo di una fibrosi parenchimale, di ipertensione arteriosa e di proteinuria clinicamente evidente⁶⁻⁸.

Dal punto di vista dell'evoluzione fisiopatologica di queste lesioni, una serie impressionante di studi sperimentali, condotti negli ultimi decenni, ha chiaramente dimostrato come l'angiotensina II contribuisca in modo rilevante a determinare una progressiva alterazione della funzione renale in molte condizioni patologiche cardiovascolari, oltre che nel diabete⁹⁻¹³.

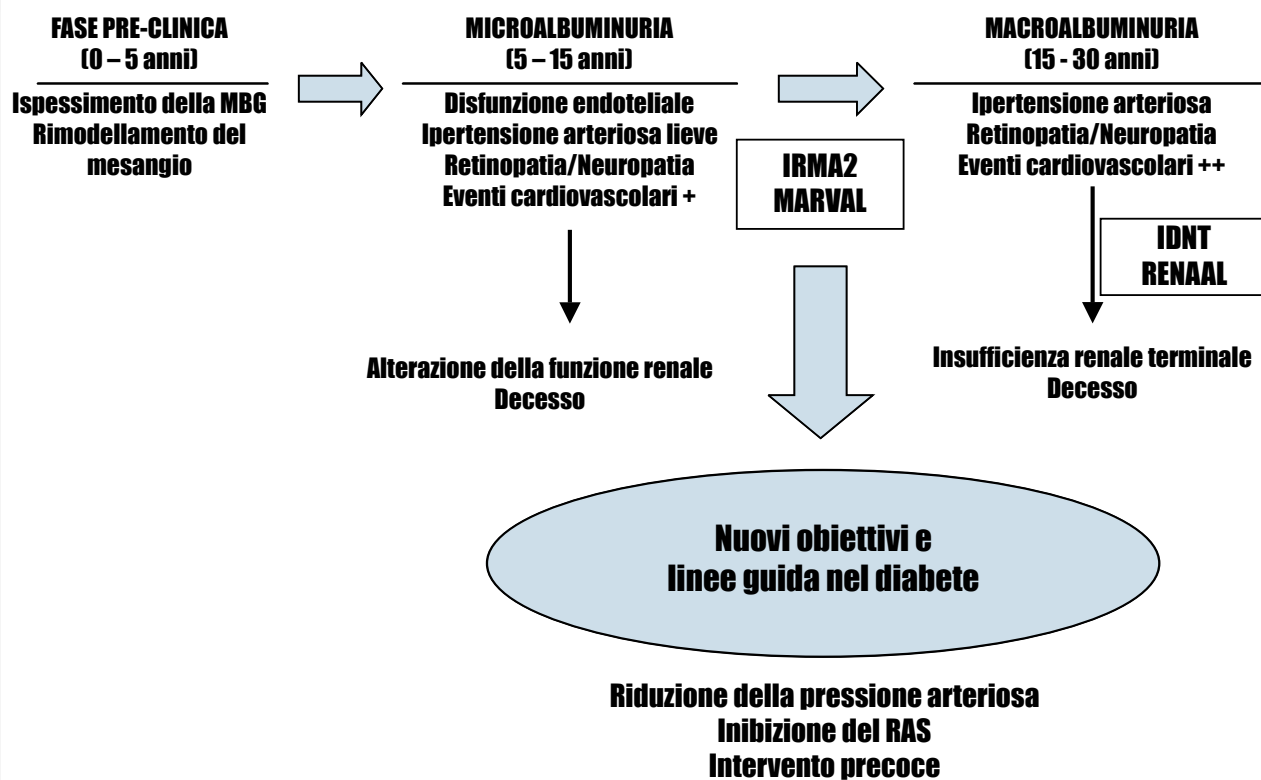
Massimo Volpe* **, Giuliano Tocci**

* Facoltà di Medicina II,
Università "La Sapienza" di Roma;

** IRCCS Neuromed, Pozzilli (IS)

come ad esempio il sistema renina-angiotensina, e sistemi vasodilatatori, antiinfiammatori ed antiossidanti, come ad esempio il sistema delle chinine e dell'ossido

Figura 1. Progressione naturale della nefropatia nel paziente affetto da diabete mellito e nefropatia.



MBG = Membrana basale glomerulare; RAS = Sistema Renina Angiotensina.

I meccanismi attraverso cui l'angiotensina II compromette la funzione renale sono numerosi ed includono, accanto ai suoi classici effetti sull'emodinamica sistemica, anche vasocostrizione e sviluppo di ipertensione arteriosa, alterazioni dell'emodinamica intrarenale, promozione della crescita cellulare nella parete vascolare e dei fenomeni pro-ossidanti e pro-infiammatori a livello locale, ed infine la complessa interazione con altri sistemi circolanti neuroormonali o con meccanismi locali autocrini e paracrini attivi sul rene¹⁴. Accanto a questi effetti, anche le modificazioni morfo-strutturali renali legate all'azione dell'angiotensina II (alterazioni tubulari, vasocostrizione e rimodellamento selettivo di alcuni specifici vasi, ad esempio le arteriole efferenti, modificazioni del mesangio, ecc.) giocano un ruolo non secondario nella progressione della nefropatia¹⁴.

Per quanto riguarda le interazioni con altri meccanismi neuroormonali e la progressione del danno vascolare, un ruolo molto importante è legato alle alterazioni del bilancio ossidativo, determinato dall'alterato rapporto tra sistemi vasocostrittori pro-infiammatori e pro-ossidanti,

nitrico. In particolar modo, l'angiotensina II, facilitando i processi di contrazione e crescita delle cellule muscolari lisce, deposizione di matrice extracellulare ed infiammazione, determina una progressione del danno nefrovascolare e, conseguentemente, favorisce lo sviluppo di nefroangiosclerosi^{15 16}. In realtà, è possibile intervenire in queste fasi della malattia attraverso il blocco della formazione di angiotensina II o il blocco selettivo della sua interazione con i recettori cellulari, determinando in tal modo un ripristino dell'equilibrio della bilancia in senso di riduzione dello stress ossidativo, favorendo i sistemi antiossidativi e riducendo i meccanismi pro-ossidanti.

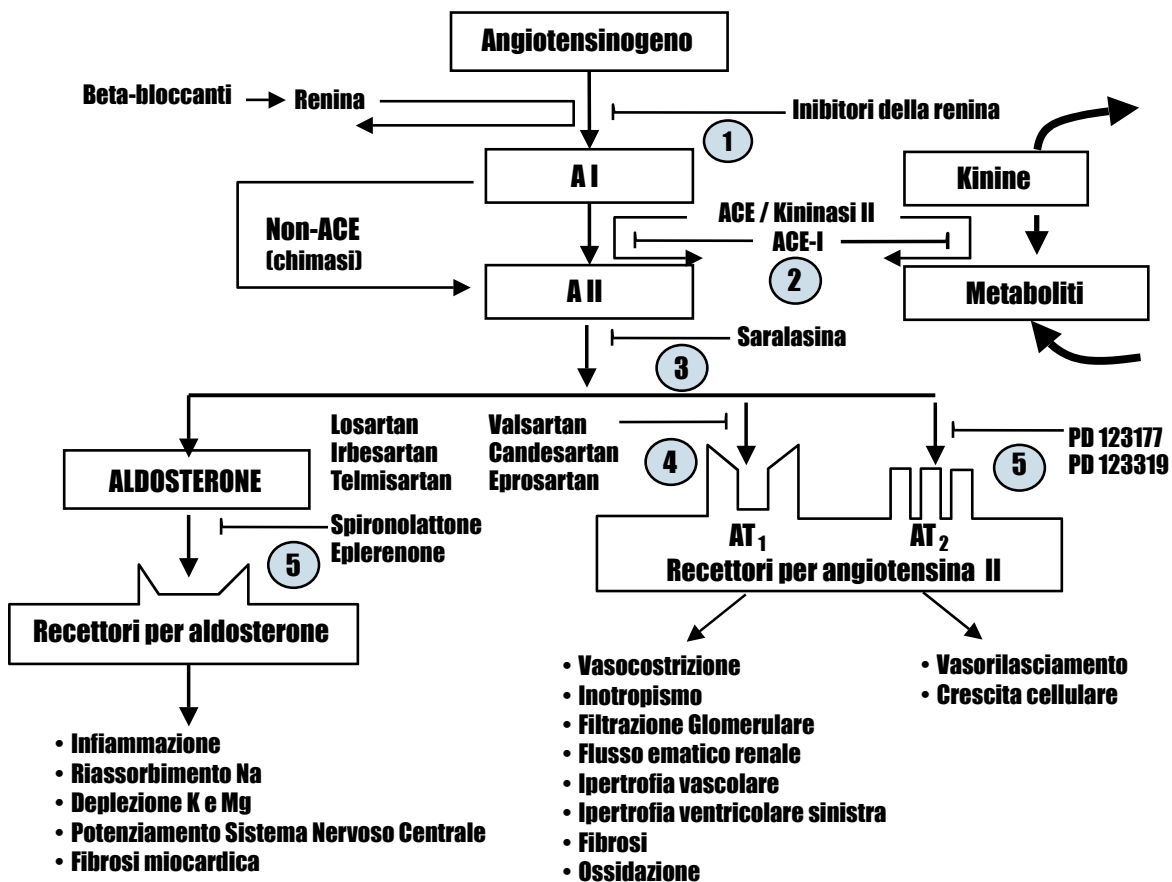
Antagonisti recettoriali dell'angiotensina II e danno renale

Accanto alle evidenze di carattere sperimentale, rivestono una notevole importanza i benefici comprovati del blocco farmacologico del sistema renina-angiotensina in una serie di condizioni cliniche che conducono agli stadi terminali delle cardiopatie e della nefropatia o anche al decesso. In particolar modo, in molte condizioni cliniche, oltre che nel diabete tipo 2, ad esempio nel paziente con diabete tipo 2 e danno renale¹¹⁻¹³, nel paziente con elevato profilo di rischio^{9,10}, nel paziente con ipertensione arteriosa^{17,18}, nel paziente con cardiopatia ischemica¹⁹⁻²¹ o con scompenso cardiaco²²⁻²⁴, è stato dimostrato ripetutamente nel corso di questi anni come l'effetto dei farmaci che bloccano il sistema renina-angiotensina (sia ACE-inibitori che antagonisti

recettoriali dell'angiotensina II) sia associato sistematicamente ad un ulteriore beneficio in termini *endpoints* maggiori, ad esempio mortalità e morbilità cardiovascolare e renale, rispetto agli effetti ottenuti con la terapia convenzionale.

I dati clinici ottenuti attraverso queste evidenze trovano sicuramente riscontro nel razionale meccanicistico che supporta l'efficacia del blocco del sistema renina-angiotensina nel paziente con nefropatia diabetica²⁵. Infatti, l'azione di questi farmaci può esplicare effetti benefici non soltanto a livello del glomerulo e della capsula di Bowman, ma anche a livello dell'arteriola afferente ed

Figura 2. Rappresentazione schematica dei possibili interventi farmacologici sul sistema renina-angiotensina-aldosterone.



Na = Sodio; K = Potassio; Mg = Magnesio.

afferente, determinando complessivamente una riduzione della pressione intraglomerulare, una riduzione dell'escrezione di albumina ed una riduzione dei meccanismi di crescita cellulare, rimodellamento ed infiammazione,

che condizionano lo sviluppo della nefropatia ^{26 27}.

Gli interventi farmacologici volti a bloccare l'attività del sistema renina-angiotensina possono essere sviluppati a vari livelli della cascata enzimatico-proteica di questo sistema biologico (Fig. 2). In particolare, l'azione dei farmaci beta-bloccanti si espleta attraverso un blocco parziale della produzione di renina, particolarmente della renina renale; tale azione è, peraltro, generalmente modesta, dal momento che interferisce solo su uno dei fattori che modulano il rilascio di renina, ed è fortemente limitata dalla possibile comparsa di effetti metabolici sfavorevoli nel paziente diabetico.

Più razionale appare l'intervento con farmaci ACE-inibitori, che interferiscono con un enzima chiave del processo biologico, bloccando la trasformazione di angiotensina I in angiotensina II.

Da questo punto di vista, inoltre, l'intervento che ha attirato maggiormente l'interesse dei ricercatori, in quanto più selettivo nel blocco del sistema renina-angiotensina rispetto a quello ottenuto con gli ACE-inibitori, è quello basato sull'antagonismo dell'interazione dell'angiotensina II con i recettori AT1. Questo meccanismo d'azione farmacologica è razionale e selettivo, dal momento che riesce a bloccare in questo modo la maggior parte degli effetti biologici dell'angiotensina II, o almeno tutti quelli collegati al legame dell'angiotensina II con il recettore AT1, come la vasocostrizione, il rilascio di aldosterone, le modificazioni emodinamiche e pressorie sistemiche, la riduzione del flusso renale, il rimodellamento vascolare, l'ipertrofia ventricolare sinistra ed i processi di ossidazione e fibrosi cardiovascolare ¹⁴, tutti effetti particolarmente dannosi nel paziente diabetico. Non sono, in realtà, disponibili dati diretti per confrontare clinicamente i possibili vantaggi degli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II nei confronti degli ACE-inibitori ai fini della protezione renale e cardiaca nel paziente diabetico. Tuttavia, occorre ribadire che i bloccanti recettoriali dell'angiotensina II possono interferire anche nella produzione non ACE-dipendente di angiotensina II, che rappresenta circa il 60% della produzione totale di angiotensina II in pazienti mantenuti a dieta iposodica, dal momento che tali farmaci agiscono più a valle rispetto agli ACE-inibitori nella cascata enzimatico-proteica del sistema renina-angiotensina (Fig. 2). Inoltre, attraverso la stimolazione dei recettori AT2 da parte dell'angiotensina II non legata ai recettori AT1, gli antagonisti recettoriali potrebbero favorire l'azione di meccanismi di vasodilatazione, riduzione della proliferazione cellulare, della crescita e dell'apoptosi, che possono rivelarsi vantaggiosi, amplificando i benefici potenziali, particolarmente nel paziente con diabete mellito. Per quanto riguarda il confronto tra ACE-inibitori e AT1 antagonisti

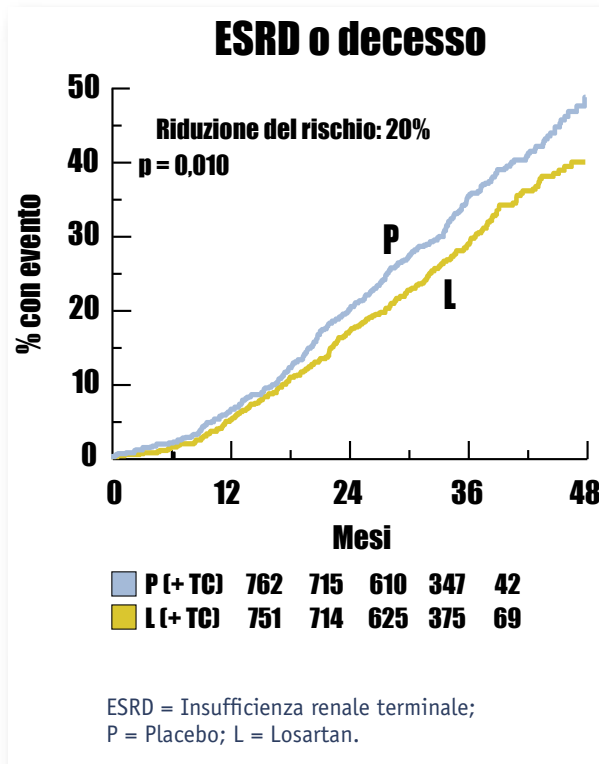
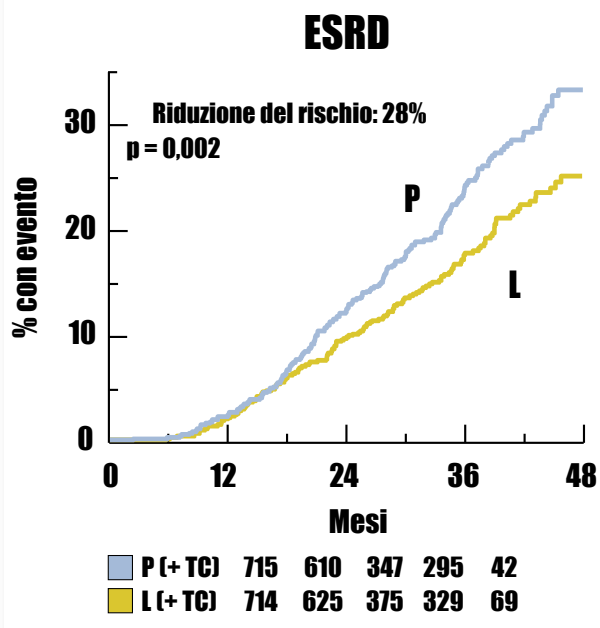
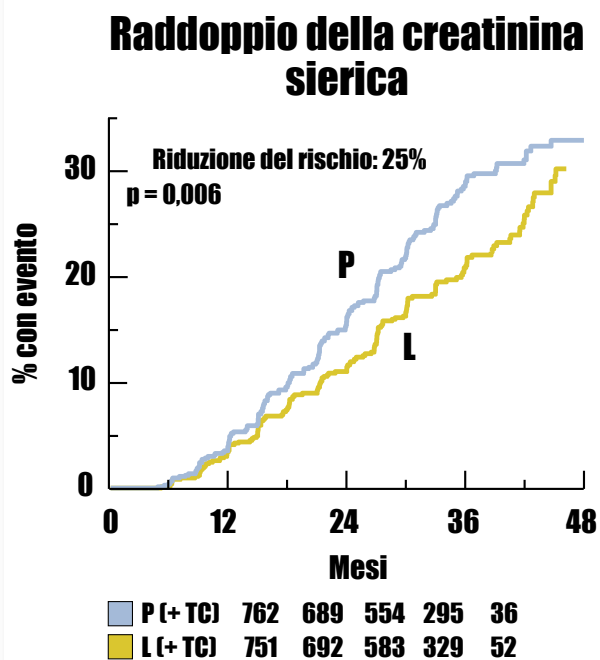
nei pazienti con diabete tipo 2, va anche sottolineato come non vi siano studi di dimensioni adeguate e specificamente disegnati che sono riusciti a dimostrare un beneficio degli ACE-inibitori nei pazienti con nefropatia e diabete tipo 2. Molto più numerosi e convincenti dal punto di vista della numerosità, della rappresentatività del campione e dalla rigosità del disegno sperimentale, sono gli studi con gli ACE-inibitori nei pazienti con diabete mellito di tipo 1 insulino-dipendente oppure con nefropatia non diabetica. In particolar modo, vorremmo sottolineare in questa sede come nell'ambito dell'interpretazione del significato clinico del blocco dei recettori AT1, appare sempre più consistente il ruolo della stimolazione dei recettori AT2 da parte dell'angiotensina II non legata, che può avere effetti vantaggiosi anche in termini di produzione di ossido nitrico e quindi di mantenimento della funzione endoteliale, oltre che di determinare un effetto antiossidativo potenzialmente molto importante. Queste caratteristiche peculiari differenziano gli AT1 antagonisti dagli ACE-inibitori, in quanto questi ultimi bloccano la formazione dell'angiotensina II e quindi non consentono quest'ulteriore beneficio derivante dal blocco del sistema renina-angiotensina.

Antagonisti recettoriali dell'angiotensina II e funzione renale nel diabete tipo 2: il peso dell'evidenza

La fase di studio preclinica sviluppata con il losartan, il prototipo degli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II e sicuramente il farmaco più diffusamente studiato in questa classe, ha consentito di dimostrare in modo riproducibile e coerente ampi benefici sulla progressione della malattia renale sia in pazienti con diabete di tipo 2 che di tipo 1, particolarmente per quanto ottiene la riduzione dell'escrezione urinaria di albumina sia in modelli animali con microalbuminuria che nell'uomo. A questa fase di ricerca sono seguiti rigorosi studi di intervento su casistiche ampie e qualificate dal punto di vista della caratterizzazione del quadro clinico, della rappresentatività epidemiologica e geografica (multicentricità degli studi ed applicazione di rigorosi schemi di randomizzazione), che hanno consentito di dimostrare in modo definitivo come gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II possano esplicare un effetto favorevole e clinicamente rilevante sulla progressione dell'insufficienza renale verso gli stadi più severi in pazienti con nefropatia diabetica.

Come mostrato nella Figura 3, nello studio RENAAL (*Reduction of Endpoints in Non-insulin dependent diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan*) ¹¹ si è ottenuto un significativo beneficio per quanto riguarda i

Figura 3. Endpoint primari nello Studio RENAAL¹¹. La terapia basata sul losartan ha determinato oltre a un beneficio in termini di raddoppio della creatinina sierica, anche una riduzione della progressione verso la nefropatia terminale ed una minore incidenza di nefropatia terminale o di decesso per cause cardiovascolari, rispetto alla terapia con placebo.



componenti dell'endpoint primario, raddoppio della creatinemia, sviluppo di insufficienza renale terminale, decesso, e l'endpoint combinato, insufficienza renale terminale (ESRD) o decesso. Tale beneficio si è attestato mediamente tra il 20 e il 30% durante i 48 mesi dello studio, che è stato peraltro sospeso anticipatamente per motivi etici. A tale riguardo, i benefici associati alla somministrazione di losartan nello studio RENAAL¹¹ sono stati ottenuti in presenza di una riduzione pressoria pressoché identica tra il gruppo trattato con losartan e quello trattato con terapia convenzionale. Inoltre, è stata ottenuta una riduzione molto marcata della proteinuria rispetto al basale, pari al 35% nel gruppo trattato con losartan rispetto a quello trattato con terapia convenzionale, nel quale la proteinuria rimaneva invariata rispetto al basale. Un altro aspetto molto importante che documenta un importante effetto di protezione cardiovascolare nel paziente con nefropatia diabetica, è la riduzione osservata pari al 32%, della prima ospedalizzazione per scompenso cardiaco, ottenuta nello studio RENAAL¹¹, a favore del losartan rispetto alla terapia convenzionale.

È stata inoltre osservata una differenza tra il numero di casi di infarto miocardico nel gruppo losartan (50 pazienti, 6,7%) e il numero nel gruppo placebo (68 pazienti, 8,9%), riduzione del rischio 28%; nonostante questa differenza non sia risultata significativa (p = 0,08).

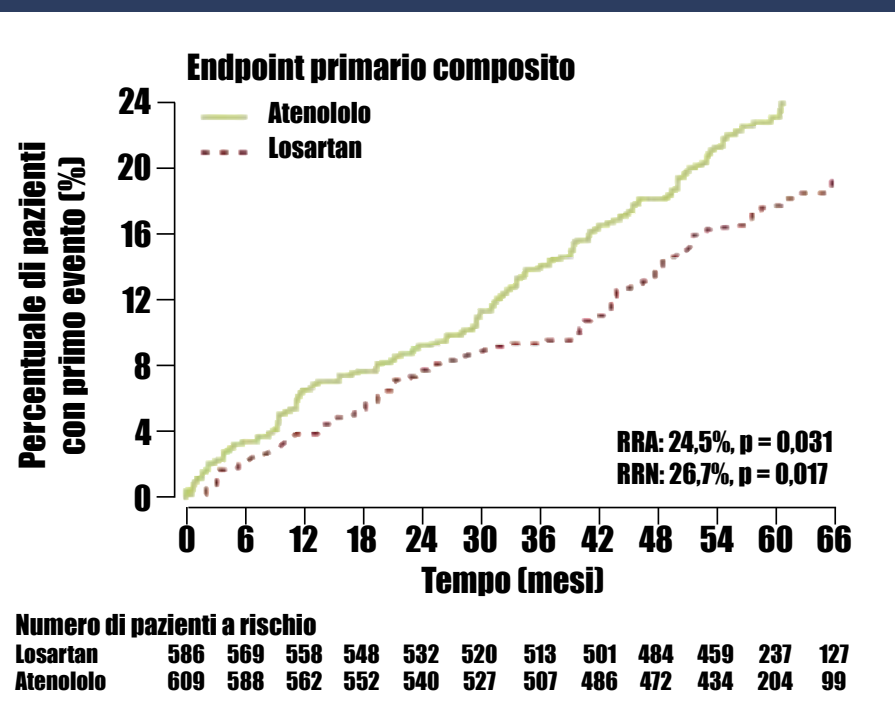
A supporto del ruolo benefico degli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II nella nefropatia diabetica, è stato coerentemente dimostrato anche con altri farmaci della classe degli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II, come ad esempio con Irbesartan – un altro antagonista recettoriale dell'angiotensina II – in pazienti con diabete tipo 2 e nefropatia clinicamente evidente ed in pazienti con diabete tipo 2 e microalbuminuria. Negli studi IDNT (*Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial*) ed IRMA 2 (*Irbesartan MicroAlbuminuria Type 2 Diabetes Mellitus in Hypertensive Patients*)^{12,13}, la terapia basata sull'impiego di Irbesartan ha mostrato un significativo beneficio rispetto alla terapia convenzionale sia in termini di *endpoint* primario composito che in termini di raddoppio della creatinemia e di sviluppo dell'insufficienza renale terminale. Nel caso dei pazienti con microalbuminuria l'*endpoint* primario di riduzione della proteinuria è stato ampiamente ottenuto con l'Irbesartan rispetto alla terapia convenzionale di controllo. Va anche detto che nello studio IDNT¹² l'osservazione di una superiorità del braccio trattato con Irbesartan rispetto a quello trattato con Amlodipina, a parità di riduzione pressoria, suggerisce un beneficio protettivo che va ben al di là dell'azione antiipertensiva.

Queste osservazioni ci consentono oggi di concludere che gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II garantiscono un'importante e benefica interferenza a livello di storia naturale e progressione della nefropatia e, conseguentemente, delle complicanze cardiovascolari già nelle fase preclinica di passaggio dalla microalbuminuria alla macroalbuminuria, oltre che nella fase clinicamente evidente di passaggio dalla macroalbuminuria all'insufficienza renale avanzata, stadio della malattia renale diabetica in cui sino ad oggi erano modeste le evidenze a sostegno di un potenziale beneficio con qualsivoglia terapia. Queste evidenze hanno supportato lo sviluppo di nuove linee guida per il trattamento del diabete²⁸ e dell'ipertensione arteriosa²⁹.

In particolare, la riduzione della pressione arteriosa basata sull'impiego di farmaci antagonisti recettoriali dell'angiotensina II e la precocità dell'intervento, rappresentano oggi elementi sostanziali nella gestione del paziente con diabete tipo 2.

In sintesi, gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina riducono significativamente la progressione da microalbuminuria a nefropatia clinicamente evidente e riducono lo sviluppo di nefropatia terminale. In particolare, nei pazienti diabetici con nefropatia gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II sono renoprotettivi indipendentemente da qualunque effetto sulla pressione arteriosa, o comunque a parità di riduzione della pressione arteriosa rispetto alla terapia convenzionale o a farmaci antiipertensivi potenti e consolidati. Tali indicazioni sono state fatte proprie sia dalle linee guida del trattamento del diabete mellito²⁸ che da quelle per il trattamento dell'ipertensione arteriosa²⁹, ed attualmente nel trattamento dell'albuminuria e della nefropatia nel paziente con diabete di tipo 2 vi è una chiara indicazione all'impiego degli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II come farmaci di prima scelta.

Figura 4. Endpoint primario (mortalità cardiovascolare, infarto del miocardio, ictus) nel sottogruppo di pazienti diabetici dello studio LIFE¹⁷. La terapia basata su losartan determina una significativa riduzione del rischio di circa il 25% rispetto alla terapia basata sul beta-bloccante atenololo.

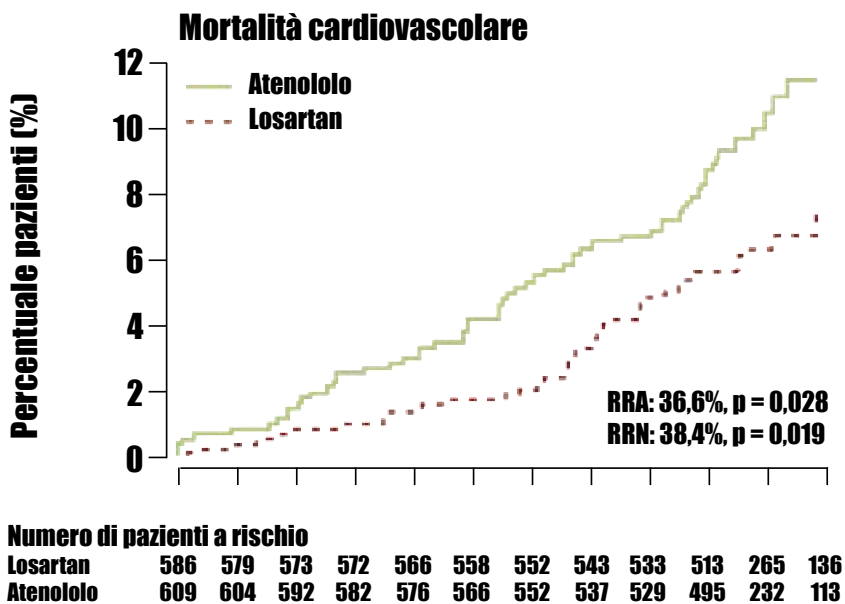




Nello studio LIFE (*Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study*)¹⁷, un vasto studio multicentrico randomizzato condotto su pazienti con ipertensione arteriosa ed ipertrofia ventricolare sinistra, il confronto tra l'antagonista recettoriale dell'angiotensina II losartan ed il beta-bloccante atenololo ha dimostrato come sia possibile ottenere rilevanti benefici in termini di riduzione di morbilità e mortalità cardiovascolare, ed in particolare dell'ictus cerebrale, con il losartan rispetto all'atenololo a parità di riduzione della pressione arteriosa. Il beneficio raggiunto nella popolazione generale dello studio, composta da oltre 9.000 pazienti trattati con losartan, e corrispondente ad una riduzione di circa il 14% dell'endpoint composito primario (mortalità cardiovascolare, ictus ed infarto del miocardio), si amplificava, peraltro, significativamente nel sottogruppo dei pazienti diabetici, pari circa a 1.200 pazienti, fino a raggiungere circa il 25% (Fig. 4)³⁰. Anche nella scomposizione degli elementi dell'endpoint primario si osservava un significativo beneficio in questo gruppo di pazienti,

soprattutto per quanto riguarda la mortalità cardiovascolare o la mortalità totale a favore del losartan. Per quanto riguarda la mortalità cardiovascolare nel sottogruppo dei pazienti diabetici nello studio LIFE¹⁷, si è ottenuto un beneficio molto rilevante in termini di riduzione del rischio relativo di circa il 37%, con una proporzione di casi progressivamente sempre minore nel sottogruppo dei pazienti trattati con losartan rispetto a quelli trattati con atenololo, nel corso dei 5 anni di osservazione dello studio (Fig. 5). Per quanto riguarda le singole componenti della mortalità cardiovascolare nei pazienti diabetici dello studio LIFE¹⁷, si è osservato un beneficio sia per quello che riguarda lo sviluppo di malattia coronarica, ma ancor più per quello che riguarda la morte improvvisa, per cui si è verificato una riduzione prossima al 50% nei pazienti trattati con losartan, rispetto a quelli trattati con atenololo (RR 0,49; IC al 95% 0,26-0,92; p = 0,027). Per quanto riguarda lo sviluppo di altre complicanze cardiovascolari, anche l'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca

Figura 5. Mortalità cardiovascolare nel sottogruppo di pazienti diabetici dello studio LIFE¹⁷. La terapia basata su losartan determina una significativa riduzione del rischio di circa il 37% rispetto alla terapia basata sul beta-bloccante atenololo.



si è ridotta del 50% nel sottogruppo dei pazienti diabetici trattati con losartan rispetto al sottogruppo trattato con atenololo. Questo dato è particolarmente significativo anche alla luce del fatto che i beta-bloccanti rappresentano oggi una terapia di riferimento standard non soltanto nell'ipertensione arteriosa, ma particolarmente nello scompenso cardiaco. Lo studio LIFE¹⁷ ha fornito un ulteriore supporto a quegli studi che hanno dimostrato un beneficio in termini di riduzione dello sviluppo di albuminuria nei pazienti diabetici, ed infatti in questo studio i casi osservati nel sottogruppo dei pazienti trattati con losartan sono solo il 7% contro il 13% dei pazienti trattati con atenololo.

Dati ulteriori derivanti dall'analisi dei pazienti dello studio LIFE hanno consentito di dimostrare come in pazienti ipertesi, il trattamento basato sul losartan ha dimostrato una capacità superiore a quello basato su atenololo, a parità di riduzione della pressione arteriosa, di ridurre o di far regredire la microalbuminuria³⁰. La presenza stabile all'ECG di base di ipertrofia ventricolare sinistra era correlata ad un'elevata prevalenza di microalbuminuria, indipendentemente da altre variabili come l'età, la razza, il fumo di sigaretta, la pressione arteriosa, la presenza di diabete mellito ed i livelli sierici di creatinina, rispetto

ai pazienti ipertesi senza evidenza elettrocardiografica di ipertrofia ventricolare sinistra³¹. Più recentemente, è stato dimostrato come la presenza di microalbuminuria sia un potente fattore predittivo nei confronti dell'*endpoint* primario combinato (morte cardiovascolare, ictus ischemico non fatale, infarto del miocardio) indipendentemente dalla presenza di ipertrofia ventricolare sinistra, e come i due fattori predicano in modo additivo la comparsa di morte cardiovascolare^{32,33}.

Accanto a queste considerazioni sulla prevenzione delle complicanze cardiovascolari nel diabete non si può sottovalutare l'ampio beneficio dei farmaci antagonisti recettoriali dell'angiotensina II nei confronti dello sviluppo di nuovi casi di diabete, parametro che costituisce oggi un vero e proprio nuovo *endpoint* negli studi clinici. Oltre allo studio LIFE¹⁷, che ha dimostrato una riduzione del 25% dei nuovi casi di diabete nel sottogruppo dei pazienti trattati con losartan rispetto al sottogruppo dei pazienti trattati con atenololo, vanno valutati gli altri risultati coerenti ottenuti sia con gli ACE-inibitori che con altri antagonisti recettoriali dell'angiotensina II^{12,13}, che complessivamente fanno ritenere come il blocco del sistema renina-angiotensina rappresenti sicuramente un vantaggio dal punto di vista della prevenzione dello sviluppo di diabete rispetto a terapie convenzionali basate sull'impiego di beta-bloccanti o di diuretici.

Un ultimo punto importante per validare l'impiego degli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II nel paziente diabetico è rappresentato dalla sicurezza e dalla tollerabilità di questi farmaci. Da questo punto di vista il notevole numero di pazienti inclusi in trial controllati con gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II, circa 100.000 con un'ampia rappresentanza di pazienti diabetici, dimostra certamente la sicurezza di questa classe di farmaci nel lungo termine ed in popolazioni ampiamente rappresentative con un'incidenza di effetti collaterali generalmente sovrapponibile a quella del placebo. Ma accanto a queste considerazioni va anche precisato che il numero di sospensioni legate ad effetti collaterali dalla terapia è stato sistematicamente molto basso, e sicuramente più basso di quello osservato con l'impiego di ACE-inibitori o di terapia convenzionale, dal momento che in tutti gli studi si è verificata sistematicamente una percentuale largamente più bassa con gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II rispetto a qualunque altro farmaco, inclusi gli ACE-inibitori.

Conclusioni

Il raggiungimento del goal pressorio nei pazienti diabetici e nefropatici molto spesso rende necessario l'impiego di strategie terapeutiche basate sulla terapia di associazione

con più farmaci antiipertensivi appartenenti a diverse classi. Da questo punto di vista, sebbene gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II somministrati in monoterapia non possano risolvere il problema se non in una percentuale limitata di pazienti, di fatto, essi possono essere considerati come elementi essenziali della politerapia nel paziente diabetico iperteso nefropatico. Tra l'altro la terapia di associazione preconstituita basata sulla combinazione di un diuretico tiazidico a basso dosaggio con l'antagonista recettoriale dell'angiotensina II, consente di ottenere la normalizzazione dei livelli pressori in circa l'80% dei pazienti ipertesi ed in un'alta percentuale di pazienti diabetici, garantendo nel contempo una buona tollerabilità ed un'ottima compliance da parte dei pazienti in relazione alla monosomministrazione.

In conclusione, il blocco dei recettori dell'angiotensina rappresenta un efficace intervento per ottenere un'azione terapeutica integrata sulle complicanze cardiovascolari e renali nel diabete, sia attraverso meccanismi di controllo della pressione arteriosa, sia attraverso meccanismi indipendenti dal controllo della pressione arteriosa che possono garantire una efficace protezione renale e cardiovascolare.

Bibliografia

- 1 Patrick AW, Leslie PJ, Clarke BF, Frier BM. *The natural history and associations of microalbuminuria in type 2 diabetes during the first year after diagnosis*. Diabet Med 1990;7:902-8.
- 2 Stiegler H, Standl E, Schulz K, Roth R, Lehman W. *Morbidity, mortality, and albuminuria in type 2 diabetic patients: a three-year prospective study of a random cohort in general practice*. Diabet Med 1992;9:646-53.
- 3 MacLeod JM, Lutale J, Marshall SM. *Albumin excretion and vascular deaths in NIDDM*. Diabetologia 1995;38:610-6.
- 4 Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Borch-Johnsen K. *Arterial hypertension, microalbuminuria and risk of ischemic heart disease*. Hypertension 2000;35:898-903.
- 5 Miettinen H, Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. *Proteinuria predicts stroke and other atherosclerotic vascular disease events in nondiabetic and non-insulin-dependent diabetic subjects*. Stroke 1996; 27:2033-9.
- 6 Cerasola G, Cottone S, Mule G, Nardi E, Mangano MT, Andronico G, et al. *Microalbuminuria, renal dysfunction and cardiovascular complications in essential hypertension*. J Hypertens 1996;14:915-20.
- 7 Rodicio L, Campo C, Ruilope LM. *Microalbuminuria in essential hypertension*. Kidney Int Suppl 1998;68:S51-4.
- 8 Mimran A, Ribstein J, Du Cailar G. *Microalbuminuria in essential hypertension*. Curr Opin Nephrol Hypertens 1999;8:359-63.

- ⁹ Gerstein HC, Mann JF, Pogue J, Dinneen SF, Halle JP, Hoogwerf B, et al.; HOPE Study Investigators. *Prevalence and determinants of microalbuminuria in high-risk diabetic and non-diabetic patients in the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study*. *Diabetes Care* 2000;23:B35-9.
- ¹⁰ Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al.; HOPE Study Investigators. *Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and non-diabetic individuals*. *JAMA* 2001;286:421-6.
- ¹¹ Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D; RENAAL Study Investigators. *Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy*. *N Engl J Med* 2001;345:861-9.
- ¹² Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P; Irbesartan on the Development of Diabetic Nephropathy in Patients with type 2 diabetes (IDNT). *The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes*. *N Engl J Med* 2001;345:870-8.
- ¹³ Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al.; Collaborative Study Group (IRMA2). *Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist Irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes*. *N Engl J Med* 2001;345:851-60.
- ¹⁴ Volpe M, Musumeci B, De Paolis P, Savoia C, Morganti A. *Angiotensin II AT2 receptor subtype: an uprising frontier in cardiovascular disease?* *J Hypertens* 2003;21:1429-43.
- ¹⁵ Pedrinelli R, Giampietro O, Carmassi F, Melillo E, Dell'omo G, Catapano G, et al. *Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension*. *Lancet* 1994;344:14-8.
- ¹⁶ Stehouwer CD, Nauta JJ, Zeldenrust GC, Hackeng WH, Donker AJ, den Ottolander GJ. *Urinary albumin excretion, cardiovascular disease, and endothelial dysfunction in non-insulin-dependent diabetes mellitus*. *Lancet* 1992;340:319-23.
- ¹⁷ Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius H, Beevers G, 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.
- ¹⁸ Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, et al.; SCOPE Study Group. *The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial*. *J Hypertens* 2003;21:875-86.
- ¹⁹ Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K, et al. *A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group*. *N Engl J Med* 1995;333:1670-6.
- ²⁰ Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, et al.; Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. *Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes*. *N Engl J Med* 2004;351:1941-51.
- ²¹ Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, et al.; Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril (DETAIL) Study Group. *Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy*. *N Engl J Med* 2004;351:1952-61.
- ²² Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, et al. *Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: a randomized trial – the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II*. *Lancet* 2000;355:1582-87.
- ²³ Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al.; VALUE trial group. *Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial*. *Lancet* 2004;363:2022-31.
- ²⁴ Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, et al.; CHARM Investigators and Committees. *Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall Programme*. *Lancet* 2003;362:759-66.
- ²⁵ Ruilope LM, Barrios V, Volpe M. *Renal implications of the renin-angiotensin-aldosterone system blockade in heart failure*. *J Hypertens* 2000;18:1545-51.
- ²⁶ Guyton AC, Hall JE, Coleman TG, Manning RD Jr. *The dominant role of the kidneys in the long-term regulation of arterial pressure in normal and hypertensive states*. In: Laragh JH, Brenner BM, eds. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management*. New York, NY: Raven Press 1990, pp. 1029-52.
- ²⁷ Ruilope LM, Lahera V, Rodicio JL, Romero JC. *Are renal haemodynamics a key factor in the development and maintenance of arterial hypertension in humans?* *Hypertension* 1994;23:3-9.
- ²⁸ American Diabetes Association. *Hypertension management in adults with diabetes*. *Diabetes Care* 2004;27:S65-8.
- ²⁹ European Society of Hypertension-European Society of Cardiologists. *Guidelines for the management of arterial hypertension*. *J Hypertension* 2003;21:1011-53.
- ³⁰ Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf 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.
- ³¹ Wachtell K, Olsen MH, Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Nieminen MS, et al. *Microalbuminuria in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: the LIFE Study*. *J Hypertension* 2002;20:405-12.
- ³² Ibsen H, Wachtell K, Olsen MH, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, et al. *Does albuminuria predict cardiovascular outcome on treatment with losartan versus atenolol in hypertension with left ventricular hypertrophy? A LIFE substudy*. *J Hypertens* 2004;22:1805-11.
- ³³ Olsen MH, Wachtell K, Bella JN, Calmieri V, Gerds E, Smith G, et al. *Albuminuria predicts cardiovascular events independently of left ventricular mass in hypertension: a LIFE substudy*. *J Hum Hypertens* 2004;18:453-9.

Parole chiave

Stress ossidativo • Statine

Key words*Oxydative stress* • *Statins***Introduzione**

In questi ultimi venti anni abbiamo assistito a un fenomeno precedentemente molto raro nel campo della ricerca clinica e farmacologica: alcuni farmaci, o addirittura famiglie omogenee di farmaci, inizialmente studiati e "lanciati" con indicazioni molto focalizzate, ed in alcuni casi limitative, nel corso dei vari trial di sperimentazione, ed ancor più nelle pratiche di farmacovigilanza, hanno dimostrato di avere effetti molteplici e di grandissima rilevanza. In una sorta di spirale virtuosa, tali riscontri hanno acceso la miccia di numerosissime ricerche, sia di base che cliniche, alla caccia di conferme o addirittura di nuovi campi di esplorazione. Ma soprattutto della comprensione dei fenomeni fisiopatologici, e quindi farmacologici, che sottostavano ai riscontri clinici e laboratoristici. È il caso degli ACE-inibitori, che, nati alla fine degli anni '80 come antiipertensivi, hanno poi dimostrato una vasta molteplicità di effetti cardio- e nefroprotettivi ben al di là della riduzione ottenibile dei valori pressori; discorso analogo può essere fatto per gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina II o sartanici. Tutto ciò ha permesso di comprendere appieno l'enorme rilevanza del Sistema Renina Angiotensina Aldosterone e l'altrettanto grande opportunità farmacologica ottenibile attraverso un suo blocco, parziale o totale, o almeno una sua modulazione, con i benefici effetti sulla funzione cardiaca e vascolare, sulla prevenzione della mortalità e sul rimodellamento postischemico, per tacere degli

Marco A. Comaschi

DIMP – Dipartimento di Medicina Interna, P.O. Genova Ponente ASL 3, Genova

Corrispondenza

Marco A. Comaschi
m.comaschi.usl3@libero.it

Novità dalla ricerca e dalla clinica sulla simvastatina

Articolo di aggiornamento

straordinari effetti nefroprotettivi, testimoniati dalla potenzialità di reversibilizzazione del danno del nefrone. Tuttavia nessuna classe di farmaci appare sempre più studiata e promettente come quella degli inibitori della HMGCoA reduttasi, vale a dire le statine. Nate come ipolipemizzanti, ed anzi selettivamente ipocolesterolemizzanti, hanno dapprima rivelato, attraverso i maggiori trial di intervento in prevenzione secondaria e primaria, di poter ridurre in modo significativo il rischio relativo di mortalità cardiovascolare ed anche l'incidenza di nuovi eventi fatali e non fatali; ma successivamente alcuni grandi studi, come l'*Heart Protection Study* (HPS), hanno dimostrato una loro evidente efficacia anche in soggetti inizialmente non iperlipidemici. In particolare, proprio il braccio dell'HPS dedicato ai pazienti affetti da diabete mellito ha chiaramente dimostrato come la simvastatina avesse un'efficacia in questa vastissima coorte del tutto o quasi indipendente dalla presenza di una franca ipercolesterolemia LDL. Gli specialisti diabetologi sanno bene quanto il soggetto affetto da diabete di tipo 2 rappresenti un vero e proprio malato vascolare e che quanto maggiore è l'interessamento patologico circolatorio tanto maggiore è l'effetto di un farmaco attivo sulla patogenesi delle alterazioni aterogene. Tuttavia il risultato registrato con la simvastatina al dosaggio di 40 mg/die, pressoché scevro da effetti avversi importanti, è apparso eclatante, al punto che le maggiori istituzioni regolatorie del farmaco, compresa l'italiana AIFA, hanno ritenuto corretto attribuire alla simvastatina anche un'indicazione specifica per la cura del diabete di tipo 2, in modo indipendente dall'assetto lipidico.

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

MEDIA

Oggi siamo in pieno sviluppo della ricerca, sia di base che applicata, per cercare di capire ed interpretare i possibili meccanismi di azione ulteriori che sottendono tutta questa molteplice serie di attività positive delle statine e più in particolare della simvastatina, che appare non solo la molecola con il maggior numero di studi conclusi o in corso, ma anche quella che continua a dare i più evidenti risultati a minor rischio di effetti avversi. Prenderemo pertanto qui di seguito in considerazione i più recenti dati ricavabili dalla letteratura in relazione alle differenti sedi e modalità di azione di questa molecola.

Attività sui markers circolanti dell'infiammazione

Negli ultimi anni i lavori di ricerca di base e clinica in questo campo sono apparsi numerosi su diverse riviste internazionali prestigiose. Appare ormai dimostrata l'attività della simvastatina, ed in minor misura dell'atorvastatina, di riduzione dei livelli circolanti della proteina C-reattiva ad alta sensibilità (hsCRP), considerata non più un semplice marker di flogosi¹, ma un vero e proprio attivatore della cascata citochinica. Okopien et al. sul numero di ottobre 2004 di *Atherosclerosis*² pubblicano i loro risultati relativi ad una significativa riduzione dei livelli di IFN-gamma e IL-2 in soggetti dislipidemici. Tale effetto, condiviso in misura di gran lunga minore dai fibrati, appare del tutto indipendente dall'azione ipolipemizzante dei farmaci. Un interessante ricerca di un gruppo cinese³ ha identificato anche la capacità di simvastatina di inibire direttamente la produzione di IL1-beta da parte dei monociti ematici. L'effetto antiflogistico è stato chiaramente rilevato anche nei soggetti con Sindrome Coronarica Acuta, dopo soli tre mesi di trattamento con 20 mg/die di simvastatina⁴. Simili effetti sembrano essere condivisi dagli agonisti dei recettori nucleari PPAR-alfa (*peroxisome proliferator-activated receptor-alfa*): nel lavoro, pubblicato l'anno scorso su *Blood*⁵, gli autori hanno dimostrato un importantissima azione di "non attivazione" del *Nuclear factor kappaB* (NFKappaB), fattore profondamente implicato nella genesi delle complicanze vascolari della malattia diabetica e strettamente correlato alla presenza di ROS (radicali liberi dell'ossigeno). L'efficacia sui fattori della flogosi sembra in qualche modo correlare con quella sull'incremento della frazione colesterolemica HDL ed, in particolare, la simvastatina mostrerebbe un maggiore effetto in quei soggetti che al momento dell'inizio della terapia presentano valori di HDL > 40 mg/dl⁶. Appare di grande interesse il riscontro di un'azione diretta della si-

mvastatina non solo sui fattori di flogosi circolanti, ma anche intrinseci alla placca aterosclerotica⁷. Le azioni della molecola finora descritte sarebbero alla base anche della protezione che il trattamento con simvastatina è in grado di fornire nella specifica coorte dei soggetti sottoposti a trapianto cardiaco, come è stato brillantemente descritto sul *Journal of the American College of Cardiology*, dal gruppo dell'Università di Stanford⁸.

Attività di contrasto allo stress ossidativo

Il filone di ricerca di maggiore interesse di questi ultimi anni è stato ed è tuttora quello che studia gli effetti dell'eccesso di radicali liberi dell'ossigeno intramitochondriali, fenomeno noto sotto il nome di "stress ossidativo". Tale situazione, ubiquitaria in tutte le cellule dell'organismo vivente, sembra in grado di provocare effetti diversi nei differenti tessuti, a seconda della conformazione genetica e della maggiore, minore o assente, dipendenza dall'insulina per le attività della respirazione cellulare. L'ormai classico lavoro di Michael Brownlee, pubblicato su *Nature* nel 2000⁹, aveva dimostrato come l'eccesso di ROS fosse in grado di attivare dei *pathways* intracellulari del segnale insulinico, in particolare l'attivazione della proteina chinasi C (PKC), dell'NFKappaB e della formazione degli *advanced glycosylation endproducts* (AGEs). I lavori dei gruppi italiani di Giugliano a Napoli e soprattutto di Ceriello a Udine, hanno confermato tale impostazione, ed anzi hanno potuto dimostrare come lo stress ossidativo sia alla base tanto della malattia diabetica e delle sue complicanze, quanto della malattia cardiovascolare aterosclerotica, innescata dalla disfunzione dell'endotelio. Ceriello, in particolare, ha anche brillantemente dimostrato come, in presenza di eccesso di anione superossido e di ossido nitrico (NO), si vada a formare un composto, la nitrotirosina, espressione contemporaneamente della presenza di stress ossidativo e di danno di parete¹⁰. Da molte ricerche recentemente pubblicate appare ormai evidente che la simvastatina è in grado di interagire con la formazione o la permanenza dei radicali liberi dell'ossigeno a livello cellulare e di ridurre in grande misura il danno da essi provocato. I meccanismi proposti appaiono in parte correlati all'effetto di riduzione dei tassi lipemici circolanti, ma in buona parte esisterebbe anche un effetto diretto sia di tipo *scavenger*, per incremento della risposta antiossidante propria dell'organismo, sia di riduzione della produzione di lipoperossidi e di nitroperossidi¹¹⁻¹⁶.



Simvastatina e stroke

Su questo argomento i dati raccolti anche da grandi trial non sono più confutabili. I risultati dell'HPS, specificamente pubblicati per quanto riguarda la malattia cerebrovascolare su *Lancet* nel 2004¹⁷, affermano con chiarezza che almeno un quarto degli eventi ictali sono stati evitati con l'assunzione giornaliera di 40 mg di simvastatina, e gli Autori si spingono ad affermare che, tenendo conto del grado di compliance anche dei pazienti arruolati nel trial, tale riduzione potrebbe giungere ad un terzo dei casi. Sulla base dei dati dell'HPS e di quelli di un vastissimo studio osservazionale condotto negli Stati Uniti, è stato recentemente pubblicato un lavoro che afferma senza mezzi termini che se le linee guida fossero applicate, più della metà dei casi di stroke registrati avrebbero potuto essere evitati¹⁸. In una metanalisi ben condotta e pubblicata un paio di anni fa su *Annals of Pharmacotherapy*, Kenney evidenzia le molteplici indicazioni EBM della simvastatina.

Su quale substrato fisiopatologico si basa l'azione della simvastatina nella patologia cerebrovascolare? Ancora una volta la risposta pare giungere dai lavori relativi all'azione antiossidante della molecola, che si accoppia ad una potente attività di riduzione dell'aggregabilità delle piastrine nei soggetti dislipidemici, proprietà condivisa con il losartan¹⁹⁻²¹.

Malattia di Alzheimer

L'interesse per l'uso delle statine nella prevenzione, ma anche nella terapia, di pazienti affetti da malattia di Alzheimer è relativamente recente: deriva fondamentalmente dall'osservazione di una maggiore incidenza di casi di Alzheimer nei soggetti affetti da ipercolesterolemia. Tuttavia almeno altri due fattori di grande importanza sono stati messi in luce in questi ultimi anni: da una parte la presenza di un fattore infiammatorio a carico della microglia nei pazienti con Alzheimer ha indotto alcuni autori a studiare le possibili attività segnatamente della simvastatina di tipo antiflogistico anche in questo tessuto²²; dall'altra il riscontro della riduzione delle proteine precursori dell'amiloide durante la terapia con simvastatina ha stimolato numerosi studi, che hanno potuto dimostrare come la molecola, ad alto dosaggio, possa essere in grado di ridurre la componente amiloidea nel liquido cerebrospinale. Tale effetto sembra correlato alla riduzione del 24S idrossicolessterolo, fattore di danno neuronale. La stessa prestigiosa *Cochrane Collaborations* ha pubblicato una *Review* nel 2001 nella quale si raccomanda la prosecuzione delle ricerche cliniche e di base con le statine nella Malattia di Alzheimer²³.

Conclusioni

Volutamente sono state tenute fuori da questa breve rassegna le ricerche ancora non conclusive relative all'attività delle statine sul *turnover* osseo, con le prevedibili implicazioni terapeutiche nella malattia osteoporotica. Una parola chiara non è stata ancora pronunciata e non si vuole in questa sede proporre indicazioni che non abbiano rigide basi di evidenza scientifica e clinica. Appare invece chiaro e incontrovertibile che i farmaci della famiglia delle statine fanno ormai parte del bagaglio terapeutico del Medico di Medicina Generale e Specialista, sia esso un Metabolista o un Cardiologo o un Internista o, infine, anche un Neurologo. Gli studi presentati e quelli in corso sembrano sempre più aprire la strada ad una comprensione completa dei meccanismi del danno cellulare provocato dallo stress ossidativo e, a cascata, dalla flogosi e dall'attivazione di vie intracellulari patologiche. Le statine, e tra queste la simvastatina è forse la più studiata e la più ricca di elementi a favore, giocano un ruolo rilevante nel bloccare o prevenire questi complessi meccanismi.

Bibliografia

- 1 Li JJ, Fang CH. *C-reactive protein is not only an inflammatory marker but also a direct cause of cardiovascular diseases*. *Med Hypotheses* 2004;62:499-506.
- 2 Okopien B, Krysiak R, Kowalski J, Madej A, Belowski D, Zielinski M, et al. *The effect of statins and fibrates on interferon-gamma and interleukin-2 release in patients with primary type II dyslipidemia*. *Atherosclerosis* 2004;176:327-35.
- 3 Zhao S, Li Q, Liu L, Xu Z, Xiao J. *Simvastatin reduces interleukin-1beta secretion by peripheral blood mononuclear cells in patients with essential hypertension*. *Clin Chim Acta* 2004;344:195-200.
- 4 Luo Y, Jiang D, Wen D, Yang J, Li L. *Changes in serum interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein levels in patients with acute coronary syndrome and their responses to simvastatin*. *Heart Vessels* 2004;19:257-62.
- 5 Kleemann R, Verschuren L, de Rooij BJ, Lindeman J, de Maat MM, Szalai AJ, et al. *Evidence for anti-inflammatory activity of statins and PPARalpha activators in human C-reactive protein transgenic mice in vivo and in cultured human hepatocytes in vitro*. *Blood* 2004;103:4188-94.
- 6 Wang TD, Chen WJ, Lin JW, Cheng CC, Chen MF, Lee YT. *Efficacy of fenofibrate and simvastatin on endothelial function and inflammatory markers in patients with combined hyperlipidemia: relations with baseline lipid profiles*. *Atherosclerosis* 2003;170:315-23.
- 7 Hernandez-Presa MA, Ortego M, Tunon J, Martin-Ventura JL, Mas S, Blanco-Colio LM, et al. *Simvastatin reduces NF-kappaB activity in peripheral mononuclear and in plaque cells of*

rabbit atheroma more markedly than lipid lowering diet. *Cardiovasc Res* 2003;57:168-77.

- 8 Weis M, Pehlivanli S, Meiser BM, von Scheidt W. *Simvastatin treatment is associated with improvement in coronary endothelial function and decreased cytokine activation in patients after heart transplantation.* *J Am Coll Cardiol* 2001;38:814-8.
- 9 Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, Yamagishi S, Matsumura T, Kaneda Y, et al. *Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage.* *Nature* 2000;404:787-90.
- 10 Ceriello A. *Nitrotyrosine: new findings as a marker of postprandial oxidative stress.* *Int J Clin Pract Suppl* 2002;(129):51-8.
- 11 Haendeler J, Hoffmann J, Zeiher AM, Dimmeler S. *Antioxidant effects of statins via S-nitrosylation and activation of thioredoxin in endothelial cells: a novel vasculoprotective function of statins.* *Circulation* 2004;110:856-61.
- 12 Durant R, Klouche K, Delbosc S, Morena M, Amigues L, Beraud JJ, et al. *Superoxide anion overproduction in sepsis: effects of vitamin e and simvastatin.* *Shock* 2004;22:34-9.
- 13 Ceriello A, Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R, Da Ros R, Maier A, et al. *Effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on circulating adhesion molecules and oxidative stress generation and the possible role of simvastatin treatment.* *Diabetes* 2004;53:701-10.
- 14 Ungureanu D, Filip C, Artenie A, Artenie R. *Evaluation of simvastatin antioxidant effects.* *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2003;107:66-71.
- 15 De Caterina R, Cipollone F, Filardo FP, Zimarino M, Bernini W, Lazzarini G, et al. *Low-density lipoprotein level reduction by the 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme-A inhibitor simvastatin is accompanied by a related reduction of F2-isoprostane formation in hypercholesterolemic subjects: no further effect of vitamin E.* *Circulation* 2002;106:2543-9.
- 16 Ceriello A, Taboga C, Tonutti L, Quagliaro L, Piconi L, Bais B, et al. *Evidence for an independent and cumulative effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on endothelial dysfunction and oxidative stress generation: effects of short- and long-term simvastatin treatment.* *Circulation* 2002;106:1211-8.
- 17 Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. *Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions.* *Lancet* 2004;363:757-67.
- 18 Ovbiagele B, Kidwell CS, Saver JL. *Expanding indications for statins in cerebral ischemia: a quantitative study.* *Arch Neurol* 2005;62:67-72.
- 19 McKenney JM. *Potential nontraditional applications of statins.* *Ann Pharmacother* 2003;37:1063-71.
- 20 Asahi M, Huang Z, Thomas S, Yoshimura SI, Sumii T, Mori T, et al. *Protective effects of statins involving both eNOS and tPA in focal cerebral ischemia.* *J Cereb Blood Flow Metab* 2005 Feb 16 (Epub ahead of print).
- 21 Hayashi T, Hamakawa K, Nagotani S, Jin G, Li F, Deguchi K, et al. *HMG CoA reductase inhibitors reduce ischemic brain injury of Wistar rats through decreasing oxidative stress on neurons.* *Brain Res* 2005;1037:52-8.
- 22 Nomura S, Shouzu A, Omoto S, Nishikawa M, Fukuhara S, Iwasaka T. *Losartan and simvastatin inhibit platelet activation in hypertensive patients.* *J Thromb Thrombolysis* 2005;18:177-85.
- 23 Bi X, Baudry M, Liu J, Yao Y, Fu L, Brucher F, Lynch G. *Inhibition of geranylgeranylation mediates the effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase inhibitors on microglia.* *J Biol Chem* 2004;279:48238-45.
- 24 Sjogren M, Gustafsson K, Syversen S, Olsson A, Edman A, Davidsson P, et al. *Treatment with simvastatin in patients with Alzheimer's disease lowers both alpha- and beta-cleaved amyloid precursor protein.* *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003;16:25-30.
- 25 Simons M, Schwarzler F, Lutjohann D, von Bergmann K, Beyreuther K, Dichgans J, et al. *Treatment with simvastatin in normocholesterolemic patients with Alzheimer's disease: A 26-week randomized, placebo-controlled, double-blind trial.* *Ann Neurol* 2002;52:346-50.
- 26 Scott HD, Laake K. *Statins for the prevention of Alzheimer's disease.* *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(4):CD003160.

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 esposte nello step successivo, possono in qualche punto anche discostarsi da quelle consigliate dalla redazione.

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

Scheda del caso clinico

Amelia, 75 anni, pensionata, sedentaria, sposata, 4 figli. Non ha mai fumato.

**Bruno Franco Novelletto,
Licia Orrasch**

Medici di Medicina Generale,
Società Italiana di Medicina Generale,
Padova

Obiettivi

1. Fornire informazioni sulla storia naturale della malattia diabetica (in particolare riguardo il fallimento secondario degli antidiabetici orali).
2. Offrire spunti di riflessione sulle complessità e difficoltà di gestione dei pazienti diabetici e sulla necessità di una collaborazione stretta tra Medico di Medicina Generale e Diabetologo, soprattutto per i casi più complicati.
3. Far emergere l'importanza dell'educazione terapeutica del paziente diabetico per favorire un'autogestione consapevole della malattia, la compliance terapeutica e il raggiungimento di tutti gli obiettivi clinici previsti dalle attuali linee guida.

Amelia, 75 anni

Anamnesi familiare

Madre deceduta per ictus a 70 anni. Una sorella ed un fratello, ipertesi, colpiti da ictus rispettivamente a 62 e 68 anni. Un fratello deceduto per infarto miocardico acuto (IMA) a 58 anni.

Anamnesi patologica

- Ipertensione arteriosa dall'età di 51 anni.
- Valori medi (ultimi 3 anni) di LDL-colesterolo 180 mg/dl e di trigliceridi 150 mg/dl.
- Diabete mellito tipo 2 dall'età di 61 anni.
- Dopo 13 anni dalla diagnosi comparsa di neuropatia a carico degli arti inferiori, infarto silente del miocardio e, l'anno seguente, di arteriopatia del distretto femoro-popliteo a sinistra.

1° step

Ho in cura la signora Amelia (che oggi ha 75 anni) fin dai miei esordi di Medico di Medicina Generale (MMG). Nel 1991, all'età di 61 anni, le diagnosticai un diabete mellito tipo 2, che ho trattato con dieta per i primi quattro anni, con un buon compenso metabolico (valori medi di $HbA_{1c} = 7\%$).

Sin dall'inizio, Amelia era riluttante a seguire i suggerimenti circa il corretto follow-up e, nei primi anni di malattia non ha mai eseguito, malgrado i miei suggerimenti, il controllo annuale presso il Centro Diabetologico (CD); si limitava a presentarsi presso al mio ambulatorio per il rinnovo dei farmaci oppure solo dopo mio insistente invito.

Corrispondenza

licia.orrasch@tiscali.it
bnovel1@attglobal.net

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

MEDIA

Negli anni successivi, però, il controllo metabolico e degli altri fattori di rischio cardiovascolare andò progressivamente peggiorando. I valori medi di HbA_{1c} , infatti, variavano tra l'8 e il 10%, (malgrado la somministrazione di un antidiabetico orale – gliclazide – a dosi progressivamente crescenti fino ad 1 compressa x 3/die), quelli della pressione arteriosa tra 140/80-85 mmHg (nonostante il trattamento con Ramipril 2,5 mg/die), quelli del colesterolo-LDL intorno a 140 mg/dl e l'indice di massa corporea (BMI), che nei primi anni di malattia oscillava tra 24 e 25,5 raggiunse il valore di 28,5.

Microalbuminuria, ECG, *Fundus oculi* e ecocolordoppler dei vasi sovraortici (TSA) e degli arti inferiori rimanevano tuttavia sempre nella norma.

In seguito ad un consulto diabetologico (nell'anno 2000) sostituii la gliclazide con l'associazione glibenclamide-metformina (5 mg + 500 mg, 1 x 3/die). In considerazione, inoltre, del costante riscontro di valori pressori non ottimali, aumentai prima il ramipril a 5 mg/die e successivamente lo sostituii con l'associazione ramipril 5 mg + idroclorotiazide 12,5 mg/die. Tali interventi permisero di ottenere una HbA_{1c} intorno al 7,5% e valori pressori medi di 135/80 mm/Hg.

Sempre nello stesso anno, l'ecocolordoppler dei TSA riscontrò una stenosi del 30% alla biforcazione della carotide interna a destra e, nella stessa sede, del 20% a sinistra. All'ecocolordoppler arterioso degli arti inferiori si evidenziò solo un ispessimento intimale.

Decisi, pertanto, di prescrivere ASA 100 mg/die.

Domande

1. Ritieni corretto, l'aver associato alla sulfonilurea la metformina al massimo dosaggio consentito e tollerato?
2. Ritieni corretto aver prescritto la terapia con ASA dopo il rilevamento di una stenosi, seppur non emodinamicamente significativa, delle carotidi?

Risposte

1. In considerazione dell'inadeguato controllo metabolico ottenuto con la sola sulfonilurea, l'associazione è appropriata. Il BMI della paziente, inoltre, nella fasi iniziali della malattia era ai limiti superiori della norma (tra 24 e 25,5) e per tale motivo sarebbe stato più opportuno utilizzare subito il trattamento con la metformina. I risultati dello studio UKPDS¹, infatti, hanno dimostrato che la metformina, nei diabetici obesi, oltre ad evitare il rischio di ipoglicemie, induce una diminuzione ponderale, un miglioramento della



insulino-resistenza ed una riduzione degli eventi cardiovascolari acuti.

2. Considerando le più recenti evidenze scientifiche² il trattamento con ASA è indicato come prevenzione, sia primaria che secondaria, in tutti i pazienti diabetici con almeno un altro fattore di rischio cardiovascolare (quindi la quasi totalità di essi). Nel caso specifico, pertanto, il trattamento con ASA poteva essere prescritto indipendentemente dal risultato dell'ecocolordoppler.

2° step

Il diabetologo, nella stessa consulenza dell'anno 2000, aveva suggerito l'uso della pravastatina in considerazione dei valori non adeguati di LDL-colesterolo (148 mg/dl in media)³. La comparsa di un rash cutaneo impose la sua sospensione e la paziente rifiutò di testare altre molecole della stessa classe farmacologica. Prescrissi, pertanto, il gemfibrozil (900 mg/serale), anche se i valori di trigliceridemia erano normali, dopo aver assicurato che il meccanismo d'azione era differente.

Sempre in quell'anno, comparve una piccola ulcera in regione tibiale sovramalleolare a destra, che la paziente accettò di far controllare e medicare presso il CD. Il controllo metabolico, però, continuava a peggiorare (HbA_{1c} = 8,5%) e ciò indusse il diabetologo ad associare al trattamento in atto una iniezione di insulina intermedia la sera. Anche in questa circostanza la signora Amelia rifiutò decisamente la terapia.

Malgrado un mio determinato lavoro di counseling, la ferma decisione della paziente fu di non accettare il trattamento insulinico. In accordo, allora, con il diabetologo, con l'obiettivo di ridurre le glicemie post-prandiali, prescrissi acarbiosio 50 mg/die, attuando incrementi graduali della dose, fino a 150 mg/die. Anche questo farmaco fu presto sospeso a causa di flatulenza e diarrea.

Domanda

È corretta la prescrizione di gemfibrozil in sostituzione della statina?

Risposta

Il gemfibrozil non riduce il colesterolo-LDL, ma è, invece, indicato nell'ipertrigliceridemia. Tuttavia la molecola è in grado di ridurre il rischio relativo di eventi cardio-cerebrovascolari⁴. Data la scarsa compliance della paziente, era molto opportuno tentare di coinvolgerla in un programma di educazione terapeutica, che si è dimostrato efficace nel favorire l'autogestione consapevole.



le della malattia, la compliance terapeutica e il raggiungimento di tutti gli obiettivi clinici previsti dalle attuali linee guida.

3° step

Dato il persistere dell'ulcera dolorosa all'arto inferiore, inviai Amelia presso la Chirurgia Vascolare ove fu posta diagnosi di ulcera di Martorell (v. box) e dove fu trattata in camera iperbarica, con un certo beneficio.

Nel 2001, il controllo ecocolordoppler evidenziò un quadro clinico invariato agli arti inferiori, mentre a livello dei tronchi sovra-aortici la stenosi carotidea fu stimata di circa il 70% a destra e immodificata a sinistra.

Lo studio angiografico dimostrò che la stenosi carotidea era ancora più serrata e pertanto la paziente fu sottoposta ad intervento di tromboendoarteriectomia.

Nel 2004, dopo 13 anni dalla diagnosi di diabete, il quadro clinico era il seguente: BMI 30,5 (peso: 74 kg), PA 120-130/80 mmHg, HbA_{1c} = 10,5%, colesterolo-LDL 167 mg/dl, microalbuminuria normale, ECG nella norma, non retinopatia diabetica, ma presenza di retinopatia ipertensiva; EMG arti inferiori: neuropatia sensitivo-motoria. La terapia farmacologica comprendeva: ASA 100 mg/die, ramipril 5 mg + idroclorotiazide 12,5 mg 1 cp/die, metformina/glibenclamide (500 + 5 mg) 1 x 4 cp/die.

Nel dicembre 2004 comparve un episodio di angor da sforzo. Le indagini successive evidenziarono un pregresso infarto della parete anteroseptale, dell'apice e della regione para-apicale inferiore. Amelia aveva quindi avuto un infarto miocardico silente.

La successiva scintigrafia miocardica mise in evidenza un'"ischemia inducibile da stress farmacologico in territorio della discendente anteriore", e la coronarografia una "stenosi subocclusiva (95%) della discendente anteriore e una stenosi moderata (50%) del ramo Mo1". In accordo col diabetologo ed il cardiologo ed in attesa dell'intervento cardiocirurgico, proposi ad Amelia con determinazione, e con esito questa volta positivo, l'associazione di 20 U di insulina intermedia alle ore 22, di atorvastatina (20 mg/die), (che fu ottimamente tollerata) e di un beta-bloccante.

La paziente fu sottoposta ad angioplastica con posizionamento di stent medicato sulla discendente anteriore. Dopo l'intervento di rivascolarizzazione ricomparve la dolorosissima ulcera di Martorell, medicata presso gli ambulatori della chirurgia vascolare.

Nel febbraio 2005 uno studio angiografico agli arti inferiori mise in evidenza un blocco femoro-popliteo che richiese un intervento di by pass femoro-popliteo.

In questa occasione ho contattato il diabetologo affinché fornisse opportuna consulenza durante la degenza

in chirurgia vascolare, per un definitivo abbandono della terapia con antidiabetici orali e l'uso dell'insulina.

Ora, Amelia, è in trattamento con insulina ad azione pronta Lispro-analogo (16 U x 3 al dì) + insulina ad azione intermedia (16 U ore 22). Il controllo glicemico è soddisfacente (ultimo valore di HbA_{1c} = 6,9%).

Domanda

È necessario attendere la comparsa di complicanze per iniziare una terapia insulinica in un paziente diabetico tipo 2 con scadente controllo metabolico?

Risposta

È possibile e consigliabile sostituire l'antidiabetico orale quando il controllo metabolico si mantiene da tempo scadente⁵, sia in associazione sia in sostituzione degli antidiabetici orali (v. box, p. 118), anche in assenza di complicanze micro o macrovascolari. Difatti, nel caso specifico la terapia insulinica (v. Step 2) era stata proposta ancora nell'anno 2000, dato il persistere di un controllo metabolico scadente, anche se la paziente l'aveva decisamente rifiutato.

Ulcera di Martorell

Martorell descrisse questo tipo di ulcera "capilloretica" nel 1945. Essa si manifesta spesso dopo lieve traumatismo a causa di una lesione della microcircolazione, determinata da un ispessimento della tunica media dell'arteriola che provoca una stenosi del lume. È limitata prevalentemente ai piani superficiali della gamba, al terzo medio della regione tibiale, in area sovra-malleolare. Può insorgere bilateralmente. La si potrebbe definire una forma di "gangrena della pelle".

È presente in età avanzata, nei due sessi, ma predilige quello femminile; insorge esclusivamente in soggetti ipertesi da lunga data ed è aggravata significativamente dal diabete.

La diagnosi si basa sull'assenza di ostruzione arteriosa (i polsi periferici sono sempre presenti) ed assenza di insufficienza venosa; sulla tipica localizzazione; sull'aspetto a bordi netti e colorito rosso-bluastro e sullo scarso tessuto di granulazione presente. Ma la caratteristica principale è il dolore intenso, spesso intollerabile, più severo alla notte. Esso è dovuto all'esposizione delle terminazioni nervose alla flogosi e necrosi. La capacità di cicatrizzazione è scadente, particolarmente lenta e necessita di medicazione da parte di personale esperto.

Possibili schemi di insulino-terapia

Metformina (fino a 1000 mg x 3, se tollerata) + insulina intermedia serale, ore 22, o insulina ultralenta una volta/die o insulina glargina. Le dosi sono modificate con l'obiettivo di ottenere una glicemia a digiuno compresa tra i 90 e i 130 mg/dl.

Metformina (fino a 1000 mg x 3, se tollerata) + insulina regolare o Lispro o Aspart, ai pasti o colazione e pasti nel caso di mancata ottimizzazione delle glicemie post-prandiali + insulina intermedia serale, ore 22, o insulina ultralenta una volta/die o insulina glargina. Le dosi sono modificate con l'obiettivo di ottenere una glicemia a digiuno compresa tra i 90 e i 130 mg/dl.

Insulina regolare o Lispro o Aspart, ai pasti o colazione e pasti nel caso di mancata ottimizzazione delle glicemie post-prandiali + insulina intermedia serale, ore 22, o insulina ultralenta una volta/die o insulina glargina. Le dosi sono modificate con l'obiettivo di ottenere una glicemia a digiuno compresa tra i 90 e i 130 mg/dl.

Bibliografia

- 1 United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. *Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 38)*. Lancet 1998;352:854-65.
- 2 Hayden M, Pignone M, Phillips C, Mulrow C. *Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force*. Ann Intern Med 2002;136:161-72.
- 3 *Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II)*. JAMA 1993;269:3015-23.
- 4 Pyorala K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G. *Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)*. Diabetes Care 1997;20:614-20.
- 5 Mayfield JA, White RD. *Insulin therapy for type 2 diabetes: rescue, augmentation, and replacement of beta-cell function*. Am Fam Physician 2004;70:489-500.

Bibliografia di riferimento

- American Diabetes Association. *Clinical Practice Recommendations*. Diabetes Care 2002;25(Suppl 1):S1-147.
- Willeit J, Kiechl S, Oberhollenzer F, Rungger G, Egger G, Bonora E, et al. *Distinct risk profiles of early and advanced atherosclerosis: prospective results from the Bruneck Study*. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000;20:529-37.
- Brunetti P. *Iperglicemia e complicanze micro e macrovascolari. Ruolo dell'iperglicemia post-prandiale*. Firenze: Masso delle Fate 1999.
- Ceriello A, Motz E, Cavarape A, Lizzio S, Russo A, Quatraro A, et al. *Iperglicemia postprandiale e complicanze cardiovascolari nel diabete*. Il Diabete 2000;12(Suppl 2).
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus*. N Engl J Med 1993;329:977-86.
- The Third National Health and Nutrition Examination Survey. Diabetes Care 2001.
- United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. *Intensive blood glucose control with Sulphonylureas or Insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)*. Lancet 1998;352:837-53.



Ovvero "Il Santo ha fatto il miracolo"!

Un sistema sanitario organizzato che si prefigga di erogare assistenza di elevato standard qualitativo non può prescindere da un importante investimento sullo sviluppo continuo della qualità delle cure.

La qualità delle cure rappresenta un orizzonte ampio all'interno del quale trovano spazio la rilevazione dei bisogni, la definizione degli obiettivi, la programmazione degli interventi, l'appropriatezza delle procedure, l'evidenza di efficacia, l'utilizzo delle risorse, l'efficienza dei modelli organizzativi, i percorsi formativi, la ricerca, la valutazione.

Tutto ciò ha bisogno di informazioni precise, che permettano di avere una descrizione il più possibile vicina alla realtà dell'assistenza.

Numerose pubblicazioni scientifiche hanno presentato le caratteristiche di *Health Search* (HS), un progetto di ricerca a tutto tondo targato Società Italiana di Medicina Generale (SIMG), attraverso il quale ottenere informazioni di qualità relative alla pratica clinica quotidiana della Medicina di Famiglia, nato dalla convinzione che conoscere i problemi dell'assistenza rappresenti un'importante risorsa strategica sia per i medici sia per chi deve allocare risorse.

In particolare HS ha per oggetto di studio:

- la pratica professionale dei Medici di Medicina Generale, con particolare riferimento alla valutazione degli interventi sanitari propri e di altre strutture del Servizio Sanitario;
- lo stato di salute della popolazione.

L'avvio di HS ha permesso di realizzare in pochi anni un archivio di dati attendibili ed originali. I risultati di numerose ricerche sono già stati pubblicati su alcune riviste internazionali prestigiose; molte ricerche sono tuttora in corso o in fase avanzata di progettazione.

Così come in altre Regioni d'Italia anche nel Veneto abbiamo avvertito la necessità di un confronto, interno alla Medicina Generale e tra la stessa e gli altri atto-

Health Search: il più grande data base della Medicina Generale per la ricerca, la programmazione sanitaria e il miglioramento della qualità delle cure nella pratica clinica

*Convegno Regionale,
Padova 12 febbraio 2005*

ri a vario titolo coinvolti nell'assistenza sanitaria, che ponga al centro di una riflessione comune le possibili applicazioni dei dati resi disponibili da HS e che offro una prospettiva innovativa: la prospettiva delle cure primarie.

Ci siamo chiesti ...

Quali progetti potrebbero favorire un significativo miglioramento della qualità delle cure primarie e specialistiche a partire dalle informazioni messe a disposizione da HS? Per trovare risposte a tale esigenza, il Direttivo Regionale della SIMG Veneto ha recentemente organizzato a Padova un convegno nel quale sono stati presentati numerosi esempi di applicazione pratica dei dati ricavati da HS a supporto di modelli operativi applicabili in Medicina Generale.

Tra questi l'esempio della Rete Unire, sviluppata dai colleghi di Brescia, che ha permesso di svolgere procedure di audit e di sviluppare programmi di management di patologie ad alto impatto sulla salute e sui costi della "cura", come il diabete.

**Maurizio Cancian,
Bruno Franco Novelletto,
Raffaella Michieli**

(la Segreteria Scientifica)

Corrispondenza

Maurizio Cancian
cancian.maurizio@simg.it

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

MEDIA

I dati di HS hanno permesso di costruire diversi progetti di Audit in relazione a problemi clinici di grande rilevanza: dalla sindrome metabolica alla ostruzione respiratoria, dal trattamento delle dislipidemie allo screening dell'anziano fragile, e ancora il trattamento delle infezioni respiratorie, l'appropriatezza dell'uso dei marcatori tumorali, la prevenzione delle fratture da fragilità.

Sul piano dell'organizzazione sanitaria sono state riportate esperienze di utilizzo dei dati di HS nei processi di governo clinico, nel miglioramento della gestione delle malattie cardiovascolari, nell'organizzare progetti di prevenzione primaria.

Visto l'ampio spettro di possibili applicazioni nell'assistenza e nella programmazione, siamo certi che l'aumento del numero dei ricercatori HS, già in fase di realizzazione

anche nel Veneto, permetterà di ottenere dati ancora più precisi e puntuali anche a livello delle realtà regionali.

Infine nella tavola rotonda, alla presenza del dott. Ruppolo, della Direzione Regionale Piani e Programmi Socio-Sanitari, è stato illustrato un progetto di audit mutuato dall'esperienza veronese sull'ipertensione, presentata in dettaglio nel corso del convegno.

Tale esperienza ha ribadito quanto l'audit possa essere un potente ed efficace strumento di revisione di qualità delle cure e quanto alla sua realizzazione possano contribuire i dati ottenuti da HS.

Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali

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

Completezza: **** Aggiornamento: ****

Fornisce informazioni sull'articolazione del Piano Nazionale Linee Guida e notizie sulle attività dell'Agenzia. Interessanti i links proposti come per esempio quelli verso alcune agenzie sanitarie regionali che oltre ad offrire una panoramica sull'organizzazione dei servizi sanitari e sulle attività educazionali, segnalano alcuni interessanti documenti di indirizzo: nel sito dell'Emilia Romagna troviamo, per esempio, le linee guida per la codifica delle diagnosi, degli interventi chirurgici e/o procedure diagnostiche e terapeutiche - Revisione 2000; il Friuli-Venezia Giulia illustra in dettaglio i progetti sulle lesioni da decubito, le infezioni ospedaliere e l'allattamento al seno.

The Agency for Healthcare Research and Quality

<http://www.ahrq.gov/>

Completezza: **** Aggiornamento: ****

Lo scopo dell'*Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ) è offrire informazione *evidence-based* sugli esiti dell'assistenza sanitaria, sui suoi costi e sulle possibilità di accedere ai servizi medici, al fine di favorire l'assunzione di decisioni cliniche basate sulle prove e migliorare la qualità dell'assistenza erogata.

L'AHRQR si rivolge a diverse figure professionali attive a diversi livelli della Sanità (amministratori, medici, compagnie di assicurazione, malati). Grande enfasi viene data alle problematiche concernenti la valutazione degli esiti (*outcome research*) e all'impegno a intensificare la

Indicatori e standard per la valutazione di qualità in Medicina

misurazione ed il miglioramento della qualità attraverso una raccolta puntuale e mirata di dati.

Health Services Technology Assessment Text

<http://text.nlm.nih.gov>

Completezza: **** Aggiornamento: ****

L'*Health Services Technology Assessment Text* consente l'accesso al *full-text* di documenti utili nella pratica medica quotidiana quali linee guida, *quick reference* guide per il medico, opuscoli rivolti ai consumatori ed *evidence-report* patrocinati dall'*Agency for Health Care Policy and Research* (AHCPR).

National Guideline Clearinghouse

<http://www.guideline.gov>

Completezza: **** Aggiornamento: ****

La finalità è quella di offrire al medico, all'infermiere, agli operatori sanitari in genere, ai dirigenti ed amministratori della Sanità, a chi si occupa di programmazione e organizzazione degli interventi sanitari, un insieme accessibile di dati capaci di fornire informazioni obiettive e dettagliate sulle *Clinical Practice Guidelines*, favo-

Gerardo Medea

Area Metabolica, Società Italiana di Medicina Generale, Brescia

Corrispondenza

Gerardo Medea
medea.gerry@numerica.it

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

MEDIA

rendo al contempo la disseminazione, l'implementazione e l'uso di queste ultime. I documenti proposti sono di diverso tipo (*abstracts*, sintesi delle linee-guida, link ai *full-text*, forum elettronico, *Guideline summary sheet*).



The Agency for Healthcare Research and Quality (Quality Indicators)

<http://www.qualityindicators.ahrq.gov/>

Fornisce indicatori per la misurazione di vari aspetti della qualità soprattutto relativi ai ricoveri ospedalieri, le procedure chirurgiche e le patologie iatrogene.

Come conservare l'insulina e modalità di somministrazione

Dopo la scoperta dell'insulina avvenuta nel 1921, la ricerca scientifica si è dovuta confrontare con due importanti problemi riguardanti la possibilità di produrre l'ormone in laboratorio e la sua corretta conservazione al fine di garantirne la massima efficacia.

Entrambi i problemi sono stati risolti, il primo grazie alla biologia molecolare che ha permesso di modificare geneticamente dei batteri in modo da renderli capaci di produrre l'insulina esattamente identica a quella umana; il secondo grazie alla stabilità dell'insulina *in vitro*. Tuttavia bisogna utilizzare alcuni accorgimenti per evitare che essa perda le sue caratteristiche naturali.

Prima di essere utilizzata, l'insulina in flaconcini, sia per siringa che per penna ricaricabile, deve essere tenuta in frigorifero a temperatura compresa fra 2 e 8 gradi (nello scomparto più alto), evitandone quindi il congelamento.

La penna ricaricabile in uso e quella preriempita, invece, possono essere tenute a temperatura ambiente (fino a 30°) per quattro settimane, avendo cura di non esporle a calore eccessivo o alla luce diretta del sole. Una volta aperta la confezione i flaconcini, così come le penne, possono essere utilizzati per un periodo fino a 28 giorni.

Tali accorgimenti sono validi per chi svolge una vita attiva (scuola, ufficio ecc.), mentre se si è a casa le fiale di insulina possono essere conservate anche fuori dal frigorifero.

In ogni caso la somministrazione dell'ormone deve avvenire a temperatura ambiente, avendo cura quindi di togliere l'insulina dal frigorifero almeno mezzora prima della sua utilizzazione e ciò per evitare lo shock termico che subirebbe passando da una temperatura esterna di 2-8° a quella interna corporea che come si sa è di 37°. Le circostanze di conservazione dell'insulina sono tutta-

via molto variabili. Nel caso in cui si debba intraprendere un viaggio è consigliabile munirsi di borse refrigerate per il trasporto delle insuline di riserva. Evitare di lasciare le insuline in auto (nello scomparto portaoggetti) soprattutto durante lunghe soste al sole. Evitare, durante un viaggio in aereo, di conservare le insuline nel bagaglio che va in stiva per il rischio delle basse temperature in alta quota che potrebbero determinare un congelamento dell'insulina. Avere cura di portare scorte supplementari ed il glucagone, ormone con azione opposta a quella dell'insulina da utilizzare in caso di necessità.

Non usare l'insulina quindi se è stata congelata e scongelata, se il colore è cambiato (le insuline ad azione rapida, ultrarapida e la glargine devono essere sempre trasparenti e limpide, mentre le insuline ad azione ritardo sono normalmente torbide in modo omogeneo dopo delicata agitazione del flaconcino), se si formano depositi granulari o aggregati, se è scaduta o contaminata.

Com'è noto, l'unica possibilità di somministrazione dell'insulina è la via sottocutanea pur essendoci altre vie come la transcutanea (poco utilizzata per l'elevato rischio di ematomi nella zona di somministrazione per l'alta pressione esercitata dalla "pistola"). Allo studio vi sono altre vie alternative come ad esempio la via polmonare.

Tale limitazione obbliga il paziente a variare continuamente il sito di iniezione e ciò in modo da non sensibilizzare eccessivamente la zona di iniezione (rischio di lipodistrofie). Tuttavia è consigliabile seguire alcuni criteri di utilizzo delle varie parti del corpo al fine di prevederne la variabilità glicemica.

Maurizio Di Mauro

Ambulatorio Diabetologia e Medicina Interna, Dipartimento Scienze Biomediche, Università di Catania; Centro Studi e Ricerche per l'Attività Motoria nel Diabete

Corrispondenza

Maurizio Di Mauro
mdimauro@unict.it

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

MEDIA

Anche se l'assorbimento dell'insulina varia di giorno in giorno anche del 50%, è preferibile somministrare l'insulina nella stessa zona in quanto ogni zona presenta un diverso tempo di assorbimento.

Come sito d'elezione si deve preferire la fascia addominale sopra e sott'ombelicale e ciò per due motivi: il primo perché l'assorbimento a livello della parte addominale è migliore rispetto alle altre sedi ed è più prevedibile in relazione alle escursioni glicemiche e poi perché si possono utilizzare entrambe le mani, una per sollevare la plica cutanea e l'altra per iniettare l'ormone. Il dolore provocato dall'ago ormai fa parte di un retaggio culturale di un tempo. Gli aghi, tecnologicamente molto sofisticati, sono praticamente indolori.

L'altro sito di elezione è la coscia nella zona anteriore compresa fra il ginocchio e il solco inguinale. Tuttavia bisogna avere l'accortezza di non somministrare l'insulina in questa zona soprattutto nei ragazzi che si accingono a fare un'attività sportiva con maggior impegno degli arti inferiori.

Un'altra zona dove è consigliabile effettuare l'insulina è la zona anteriore del braccio fra gomito e spalla (la regione deltoide), anche se l'assorbimento è minore rispetto agli altri siti già presi in esame.

Altre zone possibili da utilizzare, soprattutto nei bambini, sono i glutei.

In conclusione, l'iniezione dell'insulina non deve mai essere praticata nello stesso posto per il rischio delle lipodistrofie. È consigliabile ruotare la zona di iniezione secondo alcuni criteri pratici. Un esempio: una settimana nella regione addominale, una settimana nella coscia sinistra ed un'altra in quella destra, stessa cosa per il braccio. In tal modo ogni zona, per effetto della rotazione, resta a riposo per un mese.

Come detto la somministrazione dell'insulina tramite siringhe si può considerare ormai un retaggio culturale in quanto la maggior parte dei pazienti diabetici in terapia insulinica utilizzano ormai sistemi alternativi diversi che hanno migliorato la compliance e la precisione nella programmazione delle unità prescritte.

La paura delle siringhe, soprattutto per i giovani, è ormai un ricordo lontano.

Vi sono diversi sistemi per la somministrazione dell'insulina:

- siringa;
- penna ricaricabile;
- penna preriempita;
- microinfusore;
- iniettore.

Siringa

Le siringhe in uso sono graduate a 100 U.I. Ne esistono di tre tipi, da 0,3, 0,5 e 1 ml. Sono tutte in materiale plastico monouso a garanzia della sicurezza igienica. Hanno numerosi vantaggi rispetto alle precedenti in quanto non hanno lo spazio morto che riduce la possibilità di formazione di bolle d'aria, hanno ago fisso. La loro limitazione è che l'ago, in virtù della sua sottigliezza, si usura già dopo l'uso (perforazione della gommina del flaconcino per aspirare l'insulina).

Penne ricaricabili e preriempite

Sono sistemi molto pratici da utilizzare e da trasportare. Tra i vantaggi si ricorda la precisione con cui viene impostata la quantità di insulina da somministrare, è termostabile (non necessita quindi di stare in frigo), gli aghi monouso vengono utilizzati una sola volta a differenza delle siringhe. La differenza fra le penne ricaricabili e preriempite riguarda fundamentalmente la praticità di utilizzo. Le preriempite, una volta finite, l'insulina si buttano via a differenza delle ricaricabili in cui viene sostituito soltanto il flaconcino.

Microinfusore

È un sistema alternativo di somministrazione dell'insulina. Si tratta di apparecchi di piccole dimensioni costituiti da una pompa di precisione che eroga insulina in modo continuo nelle 24 ore per via sottocutanea (microcannule flessibili inseriti nel sottocute). Inoltre, in corrispondenza dei pasti principali possono essere iniettati boli supplementari su comando del paziente. I vantaggi sono legati al miglioramento della compliance ed ad una maggiore stabilità glicemica.

Nei microinfusori possono essere utilizzate soltanto insuline ad azione rapida od analoghi.

Iniettori

Sono strumenti in grado di somministrare l'insulina senza l'ausilio di aghi, attraverso un getto ad alta pressione che permette il superamento dello spessore della cute. Pochi o nulli i vantaggi, molti i problemi legati alla possibilità di formazione di ematomi nelle sedi di iniezione, la variabilità nell'assorbimento, le dimensioni ed i costi dell'apparecchio.

Tecniche dell'iniezione

a. con siringa:

1. aspirare aria in siringa corrispondente alla dose da iniettare;

2. disinfettare il tappo del flacone;
3. iniettare quindi l'aria nel flaconcino ed aspirare l'insulina;
4. espellere eventuali bolle d'aria presenti in siringa;
5. iniettare nel sottocute con l'ago inserito perpendicolarmente o con un angolo di 45° alla superficie cutanea;

b. *con penna*

1. programmare 2-4 unità di insulina;
2. inserire ed avvitare l'ago nella penna;
3. espellere le unità programmate al fine di togliere eventuali residui di aria;
4. programmare le unità di insulina prescritte;
5. procedere all'iniezione con le stesse modalità indicate per le siringhe.

Risposte ai precedenti questionari

Articolo 1

1. La terapia insulinica nei diabetici è indicata in tutti i seguenti casi tranne uno. Quale?

- a. diabete tipo 1
- b. fallimento primario antidiabetici orali
- c. fallimento secondario antidiabetici orali
- d. presenza di gravi complicanze del diabete (es. retinopatia, nefropatia, infarto)
- e. se il paziente è già in terapia con antidiabetici orali

2. Lo schema di terapia insulinica che meglio mima la fisiologica secrezione di insulina è quello a:

- a. una somministrazione giornaliera (insulina ad azione intermedia)
- b. due somministrazioni giornaliere (rapida + intermedia al mattino e sera)
- c. due somministrazioni giornaliere (rapida a pranzo e miscela preconstituita la sera)
- d. tre somministrazioni giornaliere (rapida colazione e pranzo, miscela la sera)
- e. quattro somministrazioni giornaliere (rapida colazione pranzo e cena, intermedia la sera)

3. Quale dei seguenti motivi non costituisce un razionale corretto per l'uso combinato della terapia associata antidiabetici orali + insulina in caso di fallimento secondario degli antidiabetici orali?

- a. ridurre la produzione epatica soprattutto notturna di glucosio (effetto alba)
- b. ridurre la lipolisi e la produzione epatica di NEFA (con < insulino-resistenza)
- c. favorire gli effetti extrapancreatici recettoriali e/o postrecettoriali delle sulfoniluree, dei segretagoghi o delle biguanidi
- d. ridurre la glucotossicità a livello della betacellula
- e. ridurre la sensibilità della betacellula

4. Uno dei seguenti motivi controindica l'uso della terapia combinata antidiabetici orali + insulina in monosomministrazione in caso di fallimento secondario. Quale?

- a. paziente con residua funzione betacellulare
- b. pazienti normopeso o leggermente sovrappeso
- c. pazienti con gravi complicanze evolutive in atto
- d. valori basali di C-peptide >1,5 ng/ml
- e. età > 65 anni

Articolo 2

1. **La comparsa di proteinuria in un soggetto diabetico è da attribuire con certezza alla malattia diabetica:**
 - a. sempre
 - b. solo in presenza di ipertensione arteriosa
 - c. **in assenza di altre cause dimostrate di nefropatia**
 - d. solo se il paziente *non* è in terapia con ACE o sartani
 - e. in presenza di retinopatia diabetica

2. **La microalbuminuria (trova l'affermazione corretta):**
 - a. **è un fattore indipendente di rischio cardiovascolare**
 - b. è un fattore dipendente di rischio cardiovascolare
 - c. *non* è un fattore di rischio cardiovascolare
 - d. è un fattore di rischio solo se il paziente è contemporaneamente diabetico e iperteso
 - e. è un fattore di rischio cardiovascolare solo se il paziente è diabetico

3. **Valori di albumina nelle urine > 300 mg\24 ore indicano:**
 - a. normalità
 - b. microalbuminuria
 - c. **macroalbuminuria**
 - d. insufficienza renale cronica
 - e. nefropatia subclinica

4. **Secondo le linee guida per l'ipertensione 2003 ESC/ESH i valori pressori ottimali da raggiungere nei pazienti diabetici sono:**
 - a. < 140-90 mmHg
 - b. < 140-85 mmHg
 - c. < 135-85 mmHg
 - d. < 130-85 mmHg
 - e. **< 130-80 mmHg**

5. **Secondo le più recenti evidenze, nel paziente *diabetico tipo 2* iperteso con microalbuminuria, quale tra i seguenti farmaci è di prima scelta?**
 - a. **ACE-inibitore**
 - b. beta-bloccante
 - c. calcioantagonista non diidropiridinico
 - e. alfa-bloccante
 - f. diuretico tiazidico

Articolo 3

1. Quale tra i seguenti *non* è un obiettivo di ricerca dell'Istituto *Health Search*?

- a. analisi e monitoraggio dei percorsi di cura
- b. studi randomizzati in doppio cieco
- c. studi epidemiologici-descrittivi (incidenza, prevalenza)
- d. studi epidemiologici-analitici (es. caso-controllo)
- e. studi farmacoepidemiologici

2. Lo studio *USALASA* realizzato da *Health Search* ha dimostrato che (trova l'affermazione corretta):

- a. l'uso dell'aspirina è efficace nei soggetti diabetici
- b. l'aspirina è più efficace nel ridurre il rischio cardiovascolare nei diabetici rispetto alla ticlopidina
- c. l'uso dei reminder nelle cartelle cliniche elettroniche migliora l'appropriatezza prescrittiva dell'ASA nei diabetici
- d. l'uso del computer migliora la gestione dei diabetici
- e. le cartelle cliniche informatiche migliorano gli esiti clinici nei pazienti diabetici

Negli ultimi anni la prevalenza di diabete di tipo 2 ha raggiunto le dimensioni di una vera e propria epidemia a livello mondiale e il danno cardiovascolare e renale che spesso ne consegue sta diventando un importante problema di sanità pubblica, in modo particolare nei paesi occidentali^{1,2}. L'ipertensione arteriosa, che attualmente rappresenta il principale fattore di rischio cardiovascolare nella popolazione, frequentemente precede o accompagna la presenza di diabete di tipo 2 favorendo lo sviluppo e la progressione di numerose complicanze della malattia diabetica, quali eventi cardiovascolari, patologie vascolari nei distretti periferici, nefropatia diabetica ed insufficienza renale terminale. Si stima che circa due terzi dei pazienti diabetici muoiano per cause cardiovascolari³. La presenza di diabete raddoppia il rischio di coronaropatia a dieci anni sia negli uomini che nelle donne³ ed aumenta da quattro a cinque volte il rischio di ictus⁴. In questi ultimi anni, inoltre, la nefropatia diabetica è diventata la causa principale di insufficienza renale terminale sia negli Stati Uniti che in Europa, rappresentando, rispettivamente, il 40 ed il 20% delle cause^{5,6}. Da quanto sopra esposto ne consegue che i costi legati al trattamento delle complicanze cardiovascolari e renali del diabete sono destinati ad aumentare ulteriormente nel prossimo futuro. Nei pazienti diabetici, la correzione aggressiva dei valori pressori si è rivelata efficace nel ridurre la mortalità totale, l'incidenza di eventi cardiovascolari fatali e non, la proteinuria e la progressione del danno renale⁷. Alla luce di queste evidenze, sia il JNC 7 che le Linee Guida Europee per l'ipertensione raccomandano il raggiungimento di valori di pressione arteriosa inferiori a 130/80 mmHg nei diabetici ipertesi^{8,9}. In presenza di proteinuria clinica i valori raccomandati sono ancora più bassi (< 125/75 mmHg). Numerosi studi clinici hanno dimostrato che l'inibizione del sistema renina-angiotensina (RAS) con farmaci ACE-inibitori (ACE-I) ed inibitori del recettore dell'angiotensina II (ARB) è in grado di fornire benefici in termini di protezione cardiovascolare e renale in parte indipendenti dall'effetto

Roberto Pontremoli

Dipartimento di Medicina Interna,
Università di Genova

Corrispondenza

Roberto Pontremoli
roberto.pontremoli@unige.it

Efficacia del trattamento con Losartan nel paziente diabetico: evidenze dagli studi LIFE e RENAAL

Notizie dal mondo del farmaco

antipertensivo^{10,11}. Anche sulla base di questi risultati alcune Società Scientifiche raccomandano l'utilizzo di un sartano come farmaco di prima scelta nei pazienti con diabete di tipo 2 e ipertensione¹². Questa breve revisione tratterà il razionale per l'utilizzo del Losartan per la protezione cardiovascolare e renale del paziente diabetico.

Lo studio LIFE

Lo studio LIFE è uno studio in doppio cieco, prospettico, multicentrico, controllato disegnato allo scopo di confrontare gli effetti dell'uso del Losartan rispetto all'atenololo nei pazienti ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra documentata all'elettrocardiogramma¹³. Tra i 9193 partecipanti 1195 soggetti erano diabetici al momento dell'inclusione nello studio¹⁴. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere Losartan o atenololo, entrambi a una dose di 50 mg al giorno. Allo scopo di raggiungere valori pressori inferiori a 140/90 mmHg era previsto un graduale adeguamento della terapia: aggiunta di 12,5 mg di idroclorotiazide (HCTZ), successivamente raddoppio della dose di atenololo o Losartan ed infine, se necessario, ulteriore dose di 12,5 mg di HCTZ o di altro farmaco antipertensivo in aperto (ad eccezione di ACE-I, ARB, o beta-bloccanti). L'endpoint composito primario era costituito dalla mortalità per cause cardiovascolari, ictus ed infarto miocardico non fatali. Endpoint secondari erano la mortalità totale, l'ospedalizzazione per angina pectoris o scompenso cardiaco, e la necessità di procedure di rivascularizzazione.

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

MEDIA

Il follow-up medio è stato di 4,8 anni. All'interno del sottogruppo di pazienti diabetici, la pressione arteriosa al termine dello studio era 146/79 ($\pm 17/11$) mmHg nel braccio trattato con Losartan e 148/79 ($\pm 19/11$) mmHg in quello trattato con atenololo. Nonostante una efficacia antipertensiva sovrapponibile, nel gruppo trattato con Losartan si è verificato meno frequentemente l'*endpoint* composito primario di mortalità e morbilità da cause cardiovascolari rispetto al gruppo trattato con atenololo (103 vs. 139 pazienti, rispettivamente; rischio relativo 0,76, $p = 0,031$). Inoltre, il trattamento con Losartan è risultato associato ad un minor numero di decessi per cause cardiovascolari (rischio relativo 0,63, $p = 0,028$), e per tutte le cause rispetto ad atenololo (rischio relativo 0,61, $p = 0,002$). Tra i due diversi trattamenti non si sono evidenziate differenze nell'incidenza di ictus (51 nel gruppo trattato con Losartan e 65 nel gruppo trattato con atenololo, $p = 0,205$), e di infarto del miocardio (41 nel gruppo trattato con Losartan e 50 nel gruppo trattato con atenololo, $p = 0,373$), ma si è registrata una significativa minor incidenza di scompenso cardiaco ($p = 0,019$) nel gruppo trattato con Losartan. Un'ulteriore analisi *post-hoc* ha mostrato una riduzione di quasi il 50% del rischio di morte cardiaca improvvisa nei pazienti diabetici trattati con Losartan rispetto a quelli trattati con atenololo (rischio relativo 0,49, $p = 0,027$), suggerendo un possibile effetto antiaritmico di Losartan ¹⁵.

Lo studio RENAAL

Lo studio RENAAL è stato il primo grande studio, multicentrico, randomizzato, controllato, in doppio cieco disegnato allo scopo di valutare il possibile beneficio di Losartan sull'incidenza di insufficienza renale terminale e di morte in 1513 pazienti affetti da diabete di tipo 2 e nefropatia, definita da un rapporto albumina/creatinina urinario > 300 mg/g o da proteinuria di almeno 500 mg/die, e da valori di creatinina serica compresi tra 1,3 e 3,0 mg/dL ¹⁶. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere trattamento con Losartan o placebo una volta al giorno, in aggiunta alla terapia antipertensiva convenzionale (esclusi ACE-I e ARB) se necessaria per raggiungere valori pressori $< 140/90$ mmHg. L'*endpoint* composito primario era costituito da raddoppio della creatinina serica basale, insufficienza renale terminale e morte. Gli *endpoint* secondari comprendevano morbilità e mortalità da cause cardiovascolari, variazioni della proteinuria e progressione del danno renale.

Il follow-up medio è stato di 3,2 anni. La riduzione dei valori pressori è risultata sovrapponibile nei due gruppi di trattamento: infatti al termine dello studio la pressio-

ne arteriosa era 140/74 mmHg nei pazienti trattati con Losartan e 142/74 mmHg in quelli trattati con placebo. Il principale risultato dello studio è stata la riduzione da parte del Losartan del 16% del rischio dell'*endpoint* composito primario rispetto al placebo (43,5% vs. 47,1%, rispettivamente; $p = 0,02$), in particolare per quanto riguarda le componenti di pertinenza renale. Questi risultati rimanevano validi anche dopo correzione per i valori pressori ($p = 0,03$). Rispetto al placebo, la terapia con Losartan ha ridotto il rischio del raddoppio della creatinina del 25% ($p = 0,006$), il rischio di insufficienza renale terminale del 28% ($p = 0,002$), pur non influenzando in maniera significativa la mortalità ($p = 0,88$). Inoltre, i pazienti trattati con Losartan hanno mostrato una riduzione del 35% della proteinuria ($p < 0,001$) ed un significativo rallentamento della riduzione del filtrato glomerulare ($p = 0,010$). Tra i due gruppi non si sono evidenziate differenze statisticamente significative relativamente all'*endpoint* composito di morbilità e mortalità per cause cardiovascolari (32,9% nel gruppo trattato con Losartan vs. 35,2 nel gruppo trattato con placebo, $p = 0,26$). Tuttavia, Losartan rispetto al placebo ha ridotto in misura significativa la percentuale di ospedalizzazione per scompenso cardiaco (11,9% vs. 16,7%, $p = 0,005$). È interessante notare come l'iperpotassiemia, un comune effetto collaterale della terapia con ACE-I, non ha costituito un problema clinico rilevante nello studio RENAAL, dal momento che un aumento dei livelli serici di potassio tale da determinare la sospensione dello studio si è registrato solo nell'1,1% dei pazienti trattati con Losartan, contro un valore di 0,5% in quelli trattati con placebo. Una recente analisi *post-hoc* ha dimostrato che il beneficio della terapia con Losartan nel ridurre il rischio di insufficienza renale terminale e di ospedalizzazione per scompenso cardiaco e la sua buona tollerabilità sono evidenti ad ogni livello di funzione renale, anche in pazienti con insufficienza renale molto avanzata ¹⁷.

Possibili meccanismi patogenetici di protezione cardiovascolare e renale con Losartan

I benefici osservati con l'impiego di Losartan negli studi LIFE e RENAAL sembrano estendersi anche al di là dell'effetto antipertensivo del farmaco. I meccanismi patogenetici alla base di questi risultati rimangono tuttavia, almeno in parte, ancora da esplorare. Mentre non vi è dubbio che gli effetti sfavorevoli dell'angiotensina II a livello cardiovascolare e renale siano in gran parte mediati dal recettore AT1, il quale viene selettivamente bloccato dai sartani ¹⁸; tuttavia è stato proposto che, almeno in parte, alcuni effetti di Losartan siano peculiari

della molecola e non necessariamente condivisi dagli altri farmaci della stessa classe. In pazienti diabetici di tipo 2 con microalbuminuria è stato infatti dimostrato che Losartan riduce significativamente i livelli plasmatici di TGF-beta, una sostanza con effetti profibrotici¹⁹. Anche in corso di insufficienza renale cronica il trattamento con Losartan determina una significativa riduzione dei livelli urinari di TGF-beta²⁰. Inoltre studi nell'animale da esperimento e nell'uomo indicano che Losartan è in grado di ridurre l'attivazione e l'aggregazione piastrinica²¹⁻²². Infine, questo farmaco è dotato di effetto uricosurico, una caratteristica unica nella sua classe farmacologica e potenzialmente rilevante alla luce del possibile ruolo sfavorevole dell'acido urico sul rischio cardiovascolare²³⁻²⁵. Un'analisi dei risultati dello studio RENAAL ha mostrato che nei pazienti trattati con Losartan i livelli di uricemia erano persistentemente inferiori al gruppo placebo durante lo studio. Tale differenza raggiungeva la significatività dopo due anni ($p < 0,05$)²⁶. È stato calcolato che circa il 29% dei benefici osservati con Losartan nello studio LIFE poteva essere attribuito alle variazioni di acido urico rispetto ad atenololo ($p = 0,004$)²⁷.

Più recentemente lo studio ICARUS ha evidenziato che il trattamento con Losartan determina una riduzione dell'ipertrofia della parete vascolare a livello del circolo periferico e migliora la sensibilità all'insulina rispetto ad atenololo²⁸. In accordo con questi risultati, nello studio LIFE l'incidenza di nuovi casi di diabete era significativamente inferiore in corso di trattamento con Losartan rispetto ad atenololo¹³. Questi risultati, nel complesso, confermano che il trattamento antipertensivo con farmaci inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone o con calcio-antagonisti si associa ad una minore incidenza di diabete mellito rispetto all'uso di diuretici e beta-bloccanti²⁹.

Costo-efficacia del trattamento con Losartan in pazienti diabetici ipertesi

Sulla base dei risultati degli studi LIFE e RENAAL sono state effettuate analisi di tipo farmacoeconomico per valutare il rapporto costo/efficacia del trattamento con Losartan in pazienti ipertesi. È stato, ad esempio, calcolato il numero di eventi cerebrovascolari potenzialmente evitabili con l'uso sistematico di Losartan rispetto ad atenololo in pazienti anziani ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra in Europa in un periodo di 5,5 anni³⁰. A tale scopo l'incidenza di ictus riscontrata nel corso dello studio LIFE è stata estrapolata ad una popolazione di 7,8 milioni di soggetti, corrispondente al numero di pazienti che si ritiene possano avere le caratteristiche osservate nello studio. Su questa popolazione si è stimato che

l'uso di Losartan porterebbe a prevenire circa 125.000 episodi di primo ictus in un periodo di 5,5 anni, con una riduzione potenziale dei costi sanitari diretti di circa 10 miliardi di dollari. Poiché una voce rilevante della spesa sanitaria in Europa è rappresentata dal trattamento dei pazienti con insufficienza renale cronica terminale, una simile analisi farmacoeconomica è stata eseguita anche per l'impiego di Losartan in pazienti diabetici con danno renale³¹. Il numero di casi di insufficienza renale terminale potenzialmente prevenibili con l'uso sistematico di Losartan è stato estrapolato ad una popolazione stimata di circa 700.000 soggetti. L'impiego di Losartan in questi pazienti porterebbe ad una riduzione di almeno 44.000 casi di ESRD nel corso di 3,5 anni. Moltiplicando il costo di un giorno di dialisi evitato per il numero totale di giorni guadagnati con l'uso di Losartan, è stato calcolato che i costi per il trattamento dei pazienti con ESRD si ridurrebbero di 2,6 miliardi di euro in 3,5 anni, una cifra che salirebbe a 3,6 miliardi dopo 4 anni.

In conclusione, considerata l'elevata prevalenza di diabete e ipertensione nella popolazione generale, una strategia di prevenzione basata sull'impiego di Losartan nei soggetti a rischio avrebbe un impatto fortemente favorevole sulla salute pubblica, determinando una riduzione dell'incidenza di eventi cerebro- e cardiovascolari e renali e riducendo i costi sanitari.

Bibliografia

- King H, Aubert RE, Herman WH. *Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections*. Diabetes Care 1998;21:1414-31.
- Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P. *The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010*. Diabet Med 1997;14(Suppl 5):S1-85.
- American Heart Association. *Heart Disease and Stroke Statistics — 2003 Update*. Dallas, Tex.: American Heart Association 2002:11-13, 33-34.
- Kothari V, Stevens RJ, Adler AI, Stratton IM, Manley SE, Neil HA, et al. *UKPDS 60: risk of stroke in type 2 diabetes estimated by the UK Prospective Diabetes Study risk engine*. Stroke 2002;33:1776-81.
- US renal data system. *USRDS 1999 annual data report*. Bethesda MD: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease 1999.
- Valderrabano F, Berthoux FC, Jones EH, Mehls O. *Report on management of renal failure in Europe, XXV, 1994 end stage renal disease and dialysis report. The EDTA-ERA Registry. European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association*. Nephrol Dial Transplant 1996;11(Suppl 1):2-21.
- UK 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.

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

- ⁸ Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al.; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. *The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report*. JAMA 2003;289:2560-72.
- ⁹ European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. *2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension*. J Hypertens 2003;21:1011-53.
- ¹⁰ Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy*. Lancet 2000;355:253-9.
- ¹¹ Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P; Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. *The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes*. N Engl J Med 2001;345:870-8.
- ¹² Molitch ME, DeFronzo RA, Franz MJ, Keane WF, Mogensen CE, Parving HH; American Diabetes Association. *Diabetic nephropathy*. Diabetes Care 2003;26(Suppl 1):S94-8.
- ¹³ 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.
- ¹⁴ 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.
- ¹⁵ 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.
- ¹⁶ Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al; RENAAL Study Investigators. *Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy*. N Engl J Med 2001;345:861-9.
- ¹⁷ Remuzzi G, Ruggenenti P, Perna A, Dimitrov BD, de Zeeuw D, Hille DA, Shahinfar S, et al.; RENAAL Study Group. *Continuum of renoprotection with losartan at all stages of type 2 diabetic nephropathy: a post hoc analysis of the RENAAL trial results*. J Am Soc Nephrol 2004;15:3117-25.
- ¹⁸ Goodfriend TL, Elliott ME, Catt KJ. *Angiotensin receptors and their antagonists*. N Engl J Med 1996;334:1649-54.
- ¹⁹ Esmatjes E, Flores L, Inigo P, Lario S, Ruilope LM, Campistol JM. *Effect of losartan on TGF-beta1 and urinary albumin excretion in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria*. Nephrol Dial Transplant 2001;16(Suppl 1):90-3.
- ²⁰ Park HC, Xu ZG, Choi S, Goo YS, Kang SW, Choi KH, et al. *Effect of losartan and amlodipine on proteinuria and transforming growth factor-beta1 in patients with IgA nephropathy*. Nephrol Dial Transplant 2003;18:1115-21.
- ²¹ Jimenez AM, Monton M, Garcia R, Nunez A, Gomez J, Rico L, et al. *Inhibition of platelet activation in stroke-prone spontaneously hypertensive rats: comparison of losartan, candesartan, and valsartan*. J Cardiovasc Pharmacol 2001;37:406-12.
- ²² Guerra-Cuesta JI, Monton M, Rodriguez-Feo JA, Jimenez AM, Gonzalez-Fernandez F, Rico LA, et al. *Effect of losartan on human platelet activation*. J Hypertens 1999;17:447-52.
- ²³ Wurzner G, Gerster JC, Chioloro A, Maillard M, Fallab-Stubi CL, Brunner HR, et al. *Comparative effects of losartan and irbesartan on serum uric acid in hypertensive patients with hyperuricaemia and gout*. J Hypertens 2001;19:1855-60.
- ²⁴ Manolis AJ, Grossman E, Jelakovic B, Jacovides A, Bernhardt DC, Cabrera WJ, et al. *Effects of losartan and candesartan monotherapy and losartan/hydrochlorothiazide combination therapy in patients with mild to moderate hypertension*. Losartan Trial Investigators. Clin Ther 2000;22:1186-203.
- ²⁵ Puig JG, Mateos F, Buno A, Ortega R, Rodriguez F, Dal-Re R. *Effect of eprosartan and losartan on uric acid metabolism in patients with essential hypertension*. J Hypertens 1999;17:1033-9.
- ²⁶ Appel GB, Radhakrishnan J, Avram MM, DeFronzo RA, Escobar-Jimenez F, Campos MM, et al.; RENAAL Study. *Analysis of metabolic parameters as predictors of risk in the RENAAL study*. Diabetes Care 2003;26:1402-7.
- ²⁷ Hoieggen A, Alderman MH, Kjeldsen SE, Julius S, Devereux RB, De Faire U, et al.; LIFE Study Group. *The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study*. Kidney Int 2004;65:1041-9.
- ²⁸ Olsen MH, Fossum E, Hoieggen A, Wachtell K, Hjerkin E, Nesbitt SD, et al. *Long-term treatment with losartan versus atenolol improves insulin sensitivity in hypertension: ICARUS, a LIFE substudy*. J Hypertens 2005;23:891-8.
- ²⁹ Opie LH, Schall R. *Old antihypertensives and new diabetes*. J Hypertens 2004;22:1453-8.
- ³⁰ Dahlof B, Burke TA, Krobot K, Carides GW, Edelman JM, Devereux RB, Diener HC. *Population impact of losartan use on stroke in the European Union (EU): projections from the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) study*. J Hum Hypertens 2004;18:367-73.
- ³¹ Gerth WC, Remuzzi G, Viberti G, Hannedouche T, Martinez-Castelao A, Shahinfar S, et al. *Losartan reduces the burden and cost of ESRD: Public health implications from the RENAAL study for the European Union*. Kidney Int 2002;62(Suppl 82):68-72.

L'autocontrollo della glicemia nelle persone con diabete in trattamento insulinico è correlato con un miglior controllo glicemico medio espresso in termini di emoglobina glicata. Studi recenti hanno portato l'*American Diabetes Association* (ADA) a definire l'autocontrollo utile al raggiungimento dei target glicemici anche nei pazienti trattati con farmaci orali o solo con interventi sullo stile di vita.

In questo attuale scenario di approfondimento degli obiettivi dell'autocontrollo domiciliare della glicemia, quale può essere il ruolo delle aziende produttrici di glucometri?

Raggiunto da tempo l'obiettivo dell'affidabilità del dato, la ricerca si è spostata sulla riduzione del tempo e del volume di sangue necessari al test.

Parallelamente a questa strada Roche Diagnostics si è impegnata nella rimozione degli ostacoli alla frequenza dell'autocontrollo e con Accu-Chek Compact ha reso possibile un livello di praticità del tutto nuovo.

Il cilindro con 17 strisce reattive integrate ha eliminato la necessità di inserire e togliere la striscia. La codifica automatica ha rimosso una possibile occasione di errore per il paziente, mantenendo l'alto livello qualitativo di calibrazione sul lotto di strisce.

Per valutare l'impatto di queste innovazioni tecniche sulla pratica quotidiana dell'autocontrollo è stata eseguita nel 2004 un'analisi conoscitiva di preferenza (*Preference Trial*) che ha visto coinvolti 64 servizi di diabetologia italiani per un totale di 1231 pazienti. Al termine di un periodo di prova dello strumento, è stato chiesto a operatori e pazienti di compilare un questionario di gradimento. I dati, raccolti ed elaborati da una Società di ricerca specializzata, hanno permesso di avere un quadro chiaro delle opinioni dei diversi utilizzatori a proposito di un concetto di strumento diverso dal solito.

a cura di
Roche Diagnostics

Corrispondenza raffaella.bondi@roche.com

Rimuovere gli ostacoli alla pratica dell'autocontrollo

L'opinione degli operatori sanitari

La facilità con la quale il paziente impara a utilizzare lo strumento è stata identificata come la variabile chiave della soddisfazione degli operatori sanitari. Sotto il profilo della maneggevolezza, il 100% degli operatori sanitari ha valutato il sistema integrato come migliorativo rispetto a quello tradizionale.

Il 97% ha ritenuto molto importanti i vantaggi dello strumento in termini di sicurezza. Il 64% degli operatori ritiene lo strumento più rapido nei tempi di esecuzione; il 59% ritiene più facile la spiegazione al paziente e il 55% considera più veloce il tempo di istruzione dedicato ai pazienti rispetto agli altri strumenti. A livello di giudizio finale il 95% degli operatori raccomanderebbe Accu-Chek Compact ai propri pazienti.

L'opinione dei pazienti

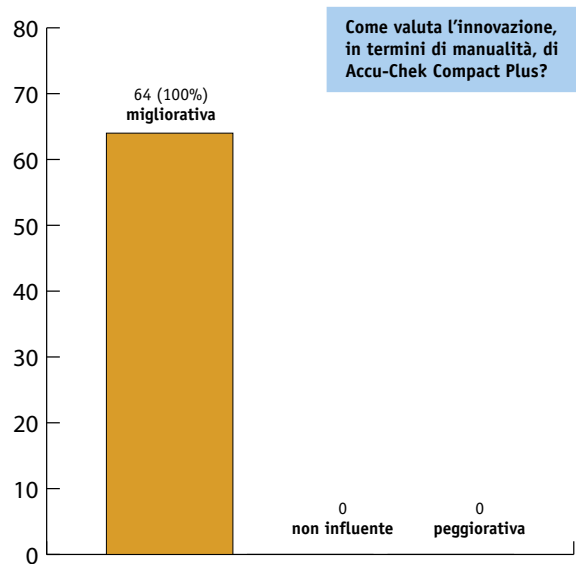
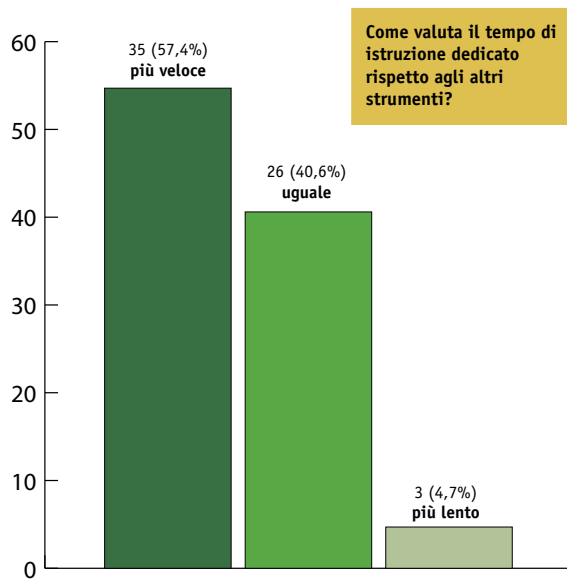
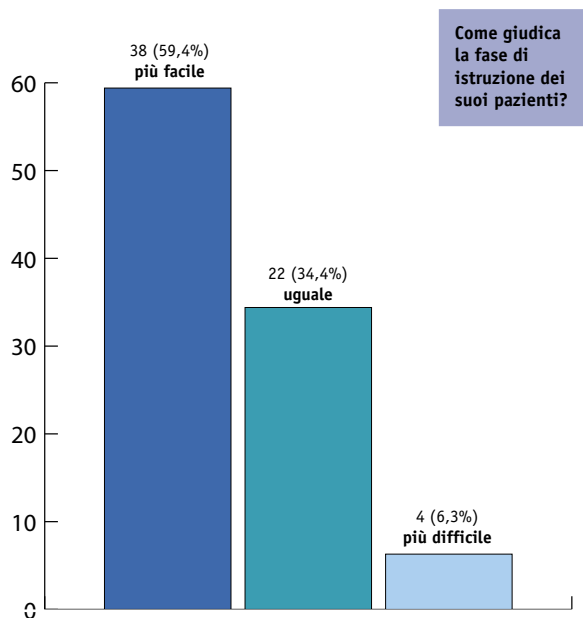
Il campione, suddiviso in ogni fascia di età e su diversi livelli di anzianità di malattia, era composto da persone in terapia insulinica (58%) e in terapia mista (20%) e il restante tra ipoglicemizzanti orali e sola dieta. Da una serie di domande che miravano a valutare il rapporto con la gestione della malattia è emerso che solo poco più della metà era composta da pazienti "modello", interessati a sapere di più sul diabete e coscienti dell'importanza dell'autocontrollo. La frequenza media di test glicemici era di 20 alla settimana, ma con escursioni considerevoli. Un campione vario in grado quindi di rappresentare diverse tipologie di persone con diabete.

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

MEDIA

La risposta dei pazienti è stata sostanzialmente sovrapponibile a quella degli operatori sanitari: l'88% ritiene lo strumento integrato migliore rispetto a quello tradizionale; il 90% ritenne importante le caratteristiche di

Tre delle risposte date dagli operatori sanitari intervistati nel *Preference Trial*.



L'80% dei pazienti intervistati ha dichiarato di preferire Accu-Chek Compact allo strumento fino a quel momento utilizzato (solo il 6% preferisce tenere il misuratore della glicemia abituale); l'85% ha dichiarato che potendo continuerebbe a utilizzarlo (solo l'1,4% ha risposto in maniera opposta); l'86% degli intervistati raccomanderebbe Accu-Chek Compact ad un altro paziente (solo l'1% ha risposto in maniera negativa).

Un passo importante per ridurre gli ostacoli all'autocontrollo

Teniamo per ultimo un dato emerso dalle risposte date dagli operatori sanitari nel corso di questo *Preference Trial*. Alla domanda "Le caratteristiche dello strumento possono migliorare l'accettazione dell'autocontrollo da parte del paziente?", gli operatori sanitari, coscienti più di altri degli ostacoli che si frappongono a questo obiettivo nella vita quotidiana del paziente, hanno risposto nel 31% dei casi 'Sì, molto' e nel 60% dei casi 'Sì abbastanza'.

Un successo che ha spinto Roche Diagnostics a proseguire sulla strada dell'integrazione con lo sviluppo del primo strumento per la misurazione della glicemia con il pungidito integrato: Accu-Chek Compact Plus, in commercio da giugno.

sicurezza; il 76% dei pazienti ritiene Accu-Chek Compact più facile da utilizzare rispetto allo strumento utilizzato abitualmente.