Volumesei Numerouno Marzoduemilasei

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

Direttori Scientifici
M. Comaschi, G. Medea

Comitato di Redazione
U. Alecci, V. Borzì, A. Cimino, M. Passamonti

Presidente AMD
U. Valentini

Presidente SIMG
C. Cricelli

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.pacinimedicina.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)

A.N.E.S.
ASSOCIAZIONE NAZIONALE
EDITORIA PERIODICA SPECIALIZZATA

PACINIeditore
MEDICINA

Editoriale
La cronicità del diabete nel bilancio sociale della salute
M. Abis, M. Comaschi 1

Sezione formativa – Articolo 1
Appropriatezza prescrittiva dei principali esami strumentali nel paziente diabetico
D. Parretti 4

Sezione formativa – Articolo 2
Percorso diagnostico-terapeutico. Diabete mellito tipo 2 dell'ASL di Varese. Pressione arteriosa: un obiettivo migliorato
M. Passamonti, A. Goitan, D. Sinapi, P. Frattini, G. Vegeto, P. Marnini, S. Pisani, F. Banfi per il "Percorso Diagnostico-Terapeutico Diabete Mellito tipo 2 ASL Varese" 12

Sezione formativa – Articolo 3
Criteri per la valutazione dell'invalidità: diritti del paziente diabetico
G. Cardia, E. Ventura Spagnolo 21

Articolo di aggiornamento
Considerazioni cliniche sui risultati aggiornati dello studio PROactive
M. Massi Benedetti 28

Caso clinico
La neuropatia diabetica dolorosa di Roberto. Quale trattamento?
M. Passamonti, G. Medea, U. Alecci 35

Report Congressi e Convegni
Congresso Interassociativo AMD-SID Lombardia
A. Cimino 40

22° Congresso Nazionale della SIMG "Governo Clinico della Medicina Generale" (Sessioni "Area metabolica")
G. Medea 41

Notizie dal web
Invalidità: siti di supporto e informazione al paziente diabetico
L. Monge 43

Linee Guida Italiane sull'ictus cerebrale: al via la 4ª edizione
G.F. Gensini, A. Zaninelli 44

Pagina per il paziente
Sintomi neuropatici nel diabete
C. Artale 46

Sezione di autovalutazione
Risposte ai precedenti questionari 48

Temi di attualità
Nuove vedute sull'insulino-resistenza
A. Ceriello 51

Notizie dal mondo della diagnostica
Una rete informatizzata per il monitoraggio dell'assistenza diabetologica: tre anni di esperienza del gruppo EuroTouch® Sicilia
G. Cordaro, F. D'Agati, A. Di Benedetto, M. Di Mauro, M. Fulantelli, C. Giacchetto, R. Grasso, E. Lisi, A. Lo Presti, I. Lorenti, M. Manunta, G. Mattina, A. Nicolucci, P. Pata, G. Reina, G. Ridola, F. Runello, G. Saitta, G. Sanfilippo, M. Vaccaro 54

I risultati dello studio ROSSO. L'autocontrollo della glicemia aumenta la qualità di vita e riduce la mortalità
a cura di Roche Diagnostics 58

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, con ampio margine, 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; nome del/i file/s: il testo e le singole tabelle devono essere salvati in files separati.
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, il recapito telefonico e l'indirizzo e-mail 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 con numerazione romana. Nel testo della tabella e nella legenda utilizzare, nell'ordine di seguito riportato, i seguenti simboli: *, †, ‡, §, ¶, **, ††, ‡‡ ...
Figure: per l'invio delle figure attenersi strettamente alle seguenti indicazioni: software e formato: inviare immagini esclusivamente in formato TIFF o EPS, con risoluzione minima di 300 dpi e formato di 100 x 150 mm; nome del/i file/s: inserire un'estensione che identifichi il formato del file (esempio: .tif; .eps).
Bibliografia: va limitata alle voci essenziali identificate nel testo con numeri arabi ed elencate al termine del manoscritto nell'ordine in cui sono state citate. Devono essere riportati i primi sei Autori, eventualmente seguiti da et al. Le riviste devono essere citate secondo le abbreviazioni riportate su Index Medicus.
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, p. 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 chimico. 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 e in inglese. Il testo deve essere corredato dal riassunto in italiano e in inglese. 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 € 56,00; estero € 71,00. Questo fascicolo € 21,00.

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.pacinimedicina.it

In copertina: Bologna, veduta aerea

Finito di stampare presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A. - Pisa - Marzo 2006

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.

MeDia 2006;6:1-3

La cronicità del diabete nel bilancio sociale della salute

Il tema dell'impatto sociale della malattia cronica, degli effetti multipli nei diversi soggetti coinvolti, attivi e passivi, del sistema di relazioni e bisogni indotti al di là delle *technicalities* specifiche della terapia, ha attivato da qualche tempo interessi e approcci metodologici nuovi da parte della ricerca sociale, con prospettive di utilizzo teoricamente molto diversificate: da quello del *knowledge* per le diverse comunità scientifiche a quello del *policy making* per le autorità sanitarie.
Il tema dei vissuti, dei bisogni, degli stili di vita ... messi in gioco da una malattia cronica per esempio come il diabete che nella prospettiva di lungo termine coinvolgerà in Italia oltre 3 milioni di soggetti pari a quasi il 15% della popolazione/famiglie, pone un tema di conoscenza della società dei malati come qualsiasi altra struttura sociale complessa, e di comprendere la natura dei valori economici e dei valori/bisogni tout court implicitamente attivati, al di là di quelli specifici della cura e dell'assistenza.
Questo approccio, per cui la ricerca di campo è uno strumento funzionale ad una possibile strategia di indirizzo e regolazione sociale da utilitarismo metodologico, si va formando per passi progressivi e la sperimentazione presentata al congresso di Genova del maggio 2005 ha proposto una prima *survey* generalista, in cui la novità era data dal fatto di presentare il tema del "valore della malattia" e della cronicità a soggetti direttamente e indirettamente coinvolti o non coinvolti, proprio per determinare i valori diretti o indiretti (da immagine percepita) messi in gioco. È dunque riferita ad un campione rappresentativo della popolazione italiana adulta (1.000 casi per un rilevamento condotto fra febbraio e marzo 2005).

Mario Abis, Marco Comaschi*

AD Makno & Consulting, Istituto di ricerche sociali e Professore incaricato di Analisi dell'Opinione Pubblica presso l'Università Iulm di Milano

* Direttore Sanitario, ASL 3, Genova

Corrispondenza mario.abis@makno.it

In questa linea un primo approccio innovativo è stato quello si usare tecniche nuove (appunto da utilitarismo metodologico) proprio in fase di questionario.
La misura introduttiva sul valore sociale della malattia ha definito un modello di utilità marginale rilevato secondo la tecnica degli scambi (a quanto sei disposto a rinunciare di ... per avere un po' più di ...).
Si può osservare che in un possibile quadro di offerta utilitaristica (che può essere anche assunto come un paradigma di fattori costitutivi del valore di una politica welfare con mediazioni liberiste ... i soldi) la salute è di fatto un fattore/dimensione non cedibile (su tutti gli scambi intorno all'1%, solo l'ambiente al 2,6%) mentre cattura oltre il 66% del fattore denaro, il 23% dell'ambiente e quasi il 20% della sicurezza (marginalmente si può osservare come il fattore sicurezza conti più dell'ambiente).
Malattia e salute, con questo approccio, sono dunque non un valore (ovviamente) centrale e astratto, ma una relazione e una disponibilità misurata di scambio sociale.
L'immagine sociale della cronicità acquista, in questo quadro, un valore ancora più significativo perché pesato all'interno di un sistema di valorizzazioni "relative".
Più specificatamente si può osservare come l'allarme sociale (da opinione allargata e generica verso le diverse cronicità) è abbastanza elevato.
In questo *ranking* "percettivo/valutativo" il diabete è al terzo posto come gravità percepita, sopravanzato (e questo è uno dei dati più interessanti dell'indagine) dalla depressione e ansia cronica.

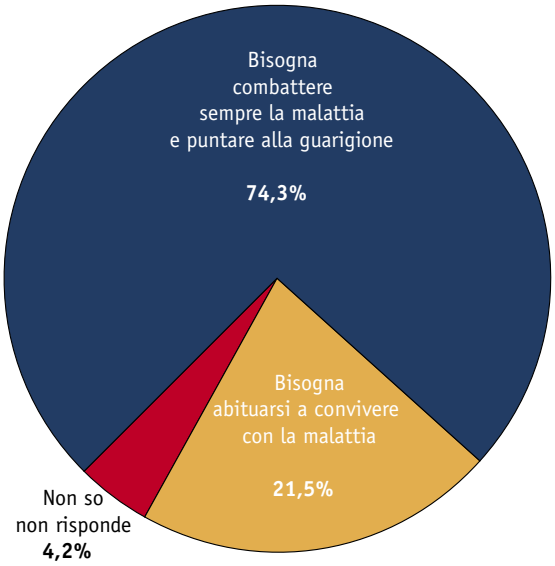
Ma ancora più significativi sono appunto gli indicatori relativi al rapporto in generale con la convivenza/guarigione della malattia (Fig. 1).

Tabella I. La matrice degli scambi: salute *vs.* soldi, qualità dell'ambiente e sicurezza personale.

Per avere	*Meno Soldi*	*Meno Salute*	*Meno Ambiente*	*Meno Sicurezza*	*Nessuno Scambio*
Più Soldi	–	1,3	4,0	3,0	92,9
Più Salute	66,2	–	23,4	19,5	28,8
Più Ambiente	49,6	2,6	–	8,6	47,5
Più Sicurezza	47,2	1,4	10,0	–	49,3
Media	54,3	1,8	12,5	10,4	54,6

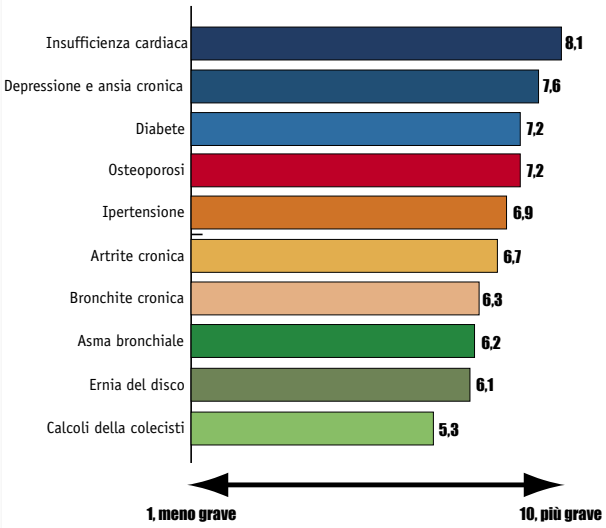
Base: intero campione

Figura 1. Atteggiamento verso la malattia cronica.



Base: intero campione

Figura 2. Gravità percepita di alcune malattie croniche (voti 1-10).

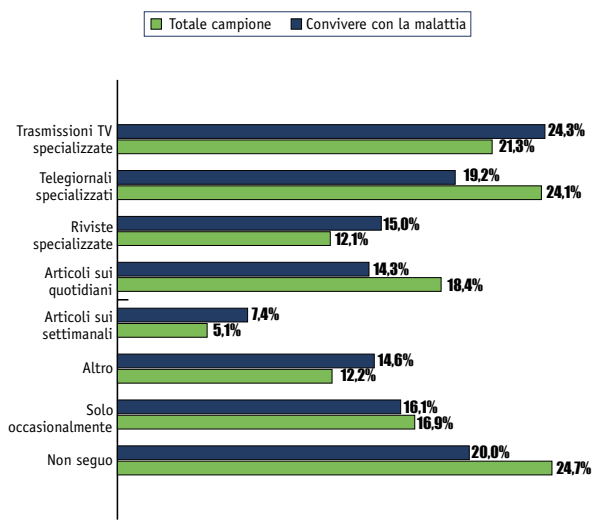


Base: intero campione

La percezione/giudizio per cui oltre il 20% della popolazione ritiene il rapporto con la cronicità come un continuum di convivenza e non come una "guarigione necessitata", sollecita interessanti riflessioni sul fatto che si va formando un'ampia area sociale per cui il valore della malattia entra nel valore della "normalità" e che la guarigione è sempre più un paradigma un po' vacante e sicuramente ideologico.
Questo modello evoluto della percezione della malattia/cronicità (e non a caso i segmenti sociali che lo sostengono sono i più "alti" dal punto di vista dello status culturale, 30% dei laureati ad esempio, e dell'informazione) da una sponda sociale significativa al dibattito sulla condizione di regolazione dell'assistenza sanitaria in una società post-industriale: società non di malati nella discontinuità ma di gruppi sociali che si "curano costantemente" e che dovranno sempre più convivere con una qualche cronicità.
In questo contesto si aprono spazi interessanti di ridisegno del sistema di relazioni in gioco, fra struttura sanitaria, pazienti, medici, istituzioni, etc., ma un punto che sin da ora appare centrale è quello dell'informazione, dove è evidente che la convivenza con la malattia implica una maggiore e diversa informazione (Fig. 3).
Il passaggio dalla discontinuità del paradigma malattia/guarigione a quello del continuum della cronicità da vi-

vere nella normalità implica, dunque, una fase innovativa di costruzione di modelli più efficaci di informazioni generali e di sostegno al rapporto medico/paziente.
Ma più in generale si possono intravedere le condizioni di interesse e coinvolgimento sociale utili a creare contesti culturali completamente nuovi di informazione/formazione sulla cronicità e le relative condizioni di gestione sociale ed economica.

Figura 3. Mezzi di informazione seguiti da chi sostiene che bisogna abituarsi a convivere con la malattia (la somma supera il 100% in quanto erano possibili più risposte).



Base: chi sostiene che bisogna abituarsi a convivere con la malattia (21,5% del campione)

MeDia 2006;6:4-11

Appropriatezza prescrittiva dei principali esami strumentali nel paziente diabetico

Parole chiave
Macroangiopatia • Danni d'organo • Diagnosi precoce

Key words
Cardiovascular disease • Organ damage • Early diagnosis

Riassunto
La principale causa di morbilità e di mortalità nel diabete mellito è rappresentata dalla macroangiopatia, con complicanze a carico del distretto coronarico, periferico e cerebrale. Per questo motivo la diagnosi precoce di malattia cardiovascolare asintomatica è fondamentale per stratificare accuratamente il rischio e per poter instaurare terapie mirate. Oltre all'esame clinico, alcune indagini diagnostiche strumentali sono particolarmente utili in questo senso: un ECG deve essere prescritto in tutti i diabetici di età superiore a 30 anni, con una frequenza annuale; in soggetti con rischio cardiovascolare elevato (> 20%) può essere opportuno eseguire un ECG da sforzo o altri stress tests, un eco(color)Doppler carotideo e un eco(color)Doppler arti inferiori (se indice di Winsor < 0,8 o se arterie incomprimibili).

Summary
Primary cause of morbility and mortality in diabetes is cardiovascular damage, with coronary, peripheral and brain artery disease. Because of that, early cardiovascular disease diagnosis is very important to know the risk and to start the best therapy. Particular usefull are clinical valutation in addition with instrumental diagnosis: in patients with more than 30 years old, EKG should be done at least once in a year; for patients with high cardiovascular risk (> 20%) is recommended an exercise testing or other stress tests, carotid ultrasound-color-Doppler and lower limbs ultrasound-color-Doppler (only if Winsor index < 0.80 or if the arteries are not compressable).

Introduzione

La definizione del diabete mellito riportata dal documento ATP III [1] come "rischio equivalente di *Coronary Heart Disease* (cardiopatia coronarica, CHD)", evidenzia l'importanza di una corretta valutazione delle condizioni cliniche cardiovascolari nei portatori di questa patologia e di un attento monitoraggio dei danni d'organo. I soggetti diabetici devono quindi essere considerati alla stessa stregua dei soggetti in prevenzione cardiovascolare secondaria, e trattati farmacologicamente di conseguenza.
I dati epidemiologici evidenziano che l'80% dei decessi tra i soggetti diabetici è provocato da malattie cardiovascolari, rispetto al 30% che si osserva nei soggetti non diabetici.
Un importante studio di coorte promosso dal *National Institute of Health* (NIH) ha messo in evidenza che la mortalità per eventi cardiovascolari nella popolazione degli USA si sta riducendo in misura maggiore rispetto alla popolazione dei diabetici.
La presenza contemporanea nel soggetto diabetico di altre condizioni di rischio cardiovascolare accresce in modo esponenziale la possibilità che si verifichino eventi. Nelle linee guida europee 2003 per il trattamento dell'ipertensione arteriosa [2] si afferma che "la coesistenza di ipertensione e diabete incrementa in maniera considerevole il rischio di complicanze macrovascolari, tra cui l'ictus, la malattia coronarica, lo scompenso cardiaco e le vasculopatie, e favorisce l'aumento della mortalità cardiovascolare".

Damiano Parretti
Area Cardiovascolare, Società Italiana di Medicina Generale, Perugia

daparret@aruba.it **Corrispondenza**

Alla luce di tutto ciò, i controlli clinici, di laboratorio e strumentali atti a monitorare i problemi cardiovascolari devono essere considerati di primaria importanza per un buon management della malattia.
L'attento esame clinico e la prescrizione di esami diagnostici strumentali nel paziente diabetico devono essere effettuati sia con lo scopo di evidenziare precocemente una malattia cardiovascolare asintomatica, sia nei follow-up di danni d'organo già noti.
Nelle "Linee guida per la prevenzione cardiovascolare nel paziente diabetico"[3] prodotte nel 2001 grazie alla collaborazione tra numerose società scientifiche (AMD, SIMG, SIIA, FAND, FIC, SID, SISA, Gruppo Cochrane Collaboration Italia, Forum per la prevenzione delle malattie cardiovascolari) viene proposta una cadenza temporale di questi accertamenti che riportiamo in Tabella I.
Esaminiamo ora i principali esami diagnostici per patologia cardiovascolare con il loro razionale prescrittivo.

ECG

L'ECG ha lo scopo sia di evidenziare alcune condizioni patologiche, come ingrandimento atriale, ipertrofia ventricolare, disturbi di conduzione e ischemia, sia di valutare il ritmo e di fare la diagnosi differenziale di eventuali aritmie.

Per ciò che riguarda gli ingrandimenti delle camere cardiache, la specificità e la sensibilità sono basse, e spesso per la conferma diagnostica è necessario un esame ecocardiografico; tuttavia l'ECG, per la quantità di dati globali che fornisce, per la semplicità di esecuzione e per i bassi costi, resta un esame di riferimento.
Scendendo nei dettagli, possiamo indicare il razionale prescrittivo dell'ECG nel soggetto diabetico:

- diagnosi di malattia cardiovascolare che può essere riscontrata a volte anche soggetti senza segni o sintomi di cardiopatia;
- ricerca di eventuale ipertrofia ventricolare sinistra, considerata un importante predittore di morbilità e mortalità coronarica; sappiamo che non esistono criteri diagnostici per l'ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) ampiamente condivisi in campo internazionale, per cui spesso la diagnosi deve essere confermata con un ecocardiogramma, tuttavia è noto che l'aumento della massa miocardica che si riscontra in questa condizione produce un aumento di voltaggi con onde R più alte nelle precordiali sinistre e onde S più profonde nelle precordiali destre (sono comunque facilmente reperibili in tutti i testi di elettrocardiografia i criteri diagnostici per IVS comunemente utilizzati);
- definizione del rischio cardiovascolare.

Ricordiamo che l'esecuzione dell'ECG deve essere effettuata sia nel diabetico di prima diagnosi, sia nel follow-up con frequenza annuale (Tab. I).

EcoDoppler dei tronchi sopra-aortici

È una metodica rivolta a valutare le alterazioni morfologiche delle arterie carotidi e il loro flusso ematico. Associa una valutazione ecografica ad alta risoluzione ad

Tabella I. Accertamenti da eseguire nel paziente diabetico.

Da eseguire almeno una volta all'anno, indipendentemente dal livello di rischio	
Esame dei polsi periferici e soffi	• Sempre
ECG a riposo	• Età > 30 anni • Diabete da più di 10 anni • Presenza di microalbuminuria
Misurazione delle pressioni distali (indice di Winsor)	• Sempre
Esami da eseguire nei diabetici a rischio elevato (> 20%)	
Eco(color)Doppler TSA	
Eco(color)Doppler arti inferiori	• Se indice di Winsor < 0,80 • Se arterie incompressibili
ECG da sforzo*	• O scintigrafia da sforzo o con stress farmacologico • O ecocardiografia con stress farmacologico

* = Gli stress test sono indicati nei casi dubbi, perché l'ECG da sforzo nei soggetti diabetici ha una minore accuratezza diagnostica.

uno studio Doppler pulsato e color Doppler: il razionale dell'associazione è legato alla evidenza che il solo Doppler non è in grado di evidenziare lesioni emodinamicamente non significative, mentre la sola ecografia non è sempre sufficiente per evidenziare una stenosi serrata o un'occlusione.
L'esame ha l'obiettivo di effettuare le seguenti valutazioni:
1) spessore mio-intimale;
2) presenza di placche ateromasiche e definizione delle loro caratteristiche morfologiche;
3) grado di stenosi;
4) monitoraggio periodico delle lesioni.

Spessore mio-intimale

Viene calcolato considerando la distanza tra una linea ecogenica interna rappresentata dall'intima, ma in realtà generata dall'interfaccia lume-intima, e una linea ecogenica esterna rappresentata dall'avventizia, ma in realtà generata dall'interfaccia media-avventizia.
Uno spessore mio-intimale di 1-1,3 mm è considerato predittivo per eventi cerebrovascolari o infarto miocardico acuto (IMA) [4], anche se dovrebbe essere valutato in relazione all'età del paziente: 1 mm in un soggetto giovane ha un diverso e peggiore significato clinico e prognostico rispetto alla stessa condizione in un soggetto anziano.
In linea generale, comunque, possiamo affermare che maggiore è lo spessore mio-intimale, maggiore è il rischio cardiovascolare. A sostegno di ciò, possiamo segnalare il *Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study* [5] che ha evidenziato che per ogni incremento di 0,1 mm dello spessore mio-intimale della Carotide Comune esiste un incremento di rischio di infarto del miocardio del 11%.
Il riscontro di un ispessimento mio-intimale deve far rivalutare il rischio cardiovascolare globale del paziente.
Il *Bethesda Conference Report*, *34th Bethesda Conference* [6] afferma tuttavia che, malgrado la relazione continua esistente tra spessore mio-intimale e rischio cardiovascolare, una definizione precisa di spessore mio-intimale patologico (misurato in assenza di placca) è problematica per la forte influenza che ha l'età sullo spessore della parete arteriosa sia nei soggetti normotesi che negli ipertesi. Per questo motivo l'uso di un criterio assoluto per definire uno spessore mio-intimale patologico può indurre all'errore di una sottovalutazione nel giovane e ad una sopravalutazione nell'anziano.

Presenza di placche

Lo Studio VHAS (*Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study*) [7], definisce placca un ispessimento focale di parete > 1,5 mm; lo Studio ELSA (*European Lacidipine Study on Atherosclerosis*) [8], indica come spessore indicativo un valore > 1,3 mm.
Le caratteristiche delle placche sono rilevabili per la diversa ecogenicità delle loro componenti strutturali: mentre i trombi recenti, i depositi lipidici, i versamenti ematici sono ipoecogeni o anecogeni, le calcificazioni sono iperecogene con cono d'ombra posteriore.
Particolare attenzione deve essere rivolta alla individuazione di placche a ecogenicità mista, che possono essere espressione di placche disomogenee con versamenti ematici intra-placca, ulcerazioni, contenuto lipidico o mucopolisaccaridico: queste sono ad elevato rischio di embolia.
Un altro elemento utile alla diagnosi differenziale tra placche omogenee e disomogenee è legato alla valutazione della superficie endoluminale, regolare nelle prime, irregolare nelle seconde.

Grado di stenosi

La sua valutazione è importante sia per un esatto inquadramento clinico che per la scelta terapeutica (medica o chirurgica). Attualmente, in base alle linee guida Spread [9] di fronte ad una stenosi > 70%, è indicato l'intervento chirurgico.

Monitoraggio periodico

Il monitoraggio periodico delle lesioni è essenziale per un percorso globale di follow-up della patologia vascolare. La progressione del danno emodinamico e le variazioni di ecogenicità devono essere rilevate più precocemente possibile per poter correggere l'approccio terapeutico.

L'ecoDoppler TSA (Tronchi Sopra aortici) deve essere considerato un esame diagnostico di prima scelta, in caso di sospetta patologia aterosclerotica carotidea, per i seguenti motivi:
1) non è invasivo;
2) è di basso costo;
3) è ripetibile e riproducibile;
4) è predittivo per eventi cerebrovascolari.
Le informazioni che si ottengono con l'esecuzione dell'esame permettono una migliore stratificazione del rischio cardiovascolare globale. Le linee guida europee 2003 per il trattamento dell'ipertensione arteriosa indicano l'esame ecoDoppler carotideo come test raccomandato per l'identificazione di un danno d'organo. Secondo questo documento la valutazione deve comprendere sia la misurazione dello spessore mio intimale sia la verifica

di eventuale presenza di placche [10]: uno spessore mio intimale > 0,9 mm o la presenza di placche identificano la presenza di un danno d'organo. A conclusione di quanto sopra riportato, possiamo affermare che un esame eco-Doppler TSA dovrebbe contenere nel referto:

- la valutazione dello spessore mio intimale;
- la eventuale presenza di placche;
- la caratteristica delle placche (omogenee e disomogenee);
- l'entità della stenosi.

La valutazione combinata di queste diverse condizioni permette una più precisa stratificazione del rischio ed una migliore previsione prognostica, e può indirizzare e condizionare le scelte terapeutiche.

EcoDoppler TSA: indicazioni

Ogni volta che un paziente, in base alle sue condizioni cliniche e alle evidenze scientifiche, presenta il 20% o più di possibilità di presentare una stenosi carotidea, anche se asintomatico, deve essere sottoposto all'esecuzione di un ecoDoppler TSA, perché in questi casi si ritiene favorevole il rapporto costo-beneficio. Questa affermazione, riportata dalle linee guida SPREAD (*Stroke Prevention and Educational Awareness Diffusion*), ha il sostegno di molti Autori [11-13]. La percentuale di possibilità di essere portatori di stenosi carotidea viene desunta dalle evidenze epidemiologiche di diverse condizioni cliniche.

In Tabella II è riportato un elenco di indicazioni, individuate dalle linee guida SPREAD, all'esecuzione dell'eco-Doppler TSA.

Nelle indicazioni sono inserite varie condizioni patologiche che sono considerate ad alto rischio di danno d'organo vascolare pluridistrettuale: il diabete mellito è inserito in questo elenco, unitamente alla cardiopatia coronarica, all'ipertensione arteriosa e all'arteriopatia ostruttiva periferica sintomatica.

Le linee guida SPREAD indicano quindi genericamente il diabete come indicazione all'esame, unitamente ad altre condizioni di rischio elevato (≥ 20%); mentre le linee guida per la prevenzione cardiovascolare nel paziente diabetico ribadiscono che in tutti i diabetici con rischio ≥ 20% l'esame è raccomandato.

Periodicità dell'esecuzione dell'esame

Non sono disponibili evidenze sulla frequenza nei follow-up. Una proposta praticabile, considerando gli aspetti clinici e le disponibilità di risorse, può essere così riassunta:

- dopo una prima valutazione, in caso di esame negativo per ispessimento mio intimale e presenza di placche, una successiva valutazione può essere fatta dopo 2-3 anni;
- se è presente un iniziale danno d'organo (ispessimento mio intimale, placche ateromasiche e stenosi < 40-50%), può essere ragionevole eseguire controlli annuali;
- nel caso di stenosi marcata, considerando che per percentuali superiori a 70% deve essere considerata l'ipotesi chirurgica, i controlli devono essere più frequenti (semestrali).

Tabella II. Ecodoppler TSA: indicazioni all'esecuzione.

Ipertensione arteriosa
Diabete mellito
Cardiopatia cronica
Arteriopatia periferica sintomatica
Vasculopatia nota in altri distretti
Età > 65 anni con fattori di rischio multipli
Presenza di soffio carotideo
Presenza di anisosfigmia arti superiori
Pregresso *Transient Ischaemic Attack* (TIA) o ictus
Follow-up di pazienti con lesioni carotidee non sottoposte ad intervento chirurgico
Valutazione pre-operatoria in pazienti con stenosi carotidea
Follow-up dei pazienti sottoposti a andoarteriectomia
Valutazione pre-operatoria in previsione di interventi di chirurgia cardiovascolare in circolazione extracorporea

EcoDoppler arterioso arti inferiori

È una metodica non invasiva rivolta a valutare le alterazioni morfologiche e di flusso delle arterie degli arti inferiori, a partire dalla biforcazione aortica.

Questa tecnica, consistente nella associazione di esame ecografico ed esame Doppler, fornisce le seguenti informazioni:

1) una misurazione della velocità di flusso attraverso gli echi prodotti da un fascio di ultrasuoni (flussimetria o velocimetria Doppler);
2) una valutazione della morfologia delle pareti arteriose con identificazione di eventuali placche ateromasiche e stenosi conseguenti (ecografia).

L'ecoDoppler mostra la direzione e la velocità di flusso ed evidenzia eventuali turbolenze di flusso dovute a re-

stringimenti del lume vasale; la possibilità di eseguire l'esame con la tecnica eco(color)Doppler permette inoltre di evidenziare in colori diversi le modificazioni di flusso.

Eco(color)Doppler arterioso arti inferiori: indicazioni

L'arteriopatia ostruttiva periferica si presenta con la sintomatologia tipica della *caudicatio intermittens* solo in un terzo dei pazienti; spesso il quadro clinico è atipico, e caratterizzato da astenia durante lo sforzo e disturbi aspecifici della deambulazione (passi brevi, lentezza, etc.); altre volte questa condizione è asintomatica.
I diversi quadri clinici della malattia sono raggruppabili in 4 stadi, secondo la classificazione di Fontaine, come riportato nella Tabella III.
Quando si sospetta un'arteriopatia ostruttiva periferica (AOP) occorre eseguire un accurato esame obiettivo con la palpazione dei polsi periferici, e confermare la presenza di riduzione del flusso arterioso con la valutazione del rapporto pressione arteriosa sistolica caviglia/braccio (indice di Winsor). Questa indagine utilizza un manicotto di comune uso e un miniDoppler continuo: per la misurazione della pressione sistolica alla caviglia devono essere esaminate sia l'arteria tibiale posteriore che la pedidia, e deve essere utilizzato il valore pressorio più elevato tra i due.
Un indice di Winsor < 0,8-0,9 è considerato patologico, per cui nel documento intersocietario a cui fa riferimento la Tabella I si evidenzia come nel soggetto diabetico con un rischio cardiovascolare ≥ 20%, in presenza di questi valori di rapporto pressione arteriosa sistolica (PAS) caviglia-braccio, è bene eseguire un esame eco-Doppler.
Frequentemente nel soggetto diabetico si riscontrano pareti arteriose molto rigide e non comprimibili, che fanno risultare la pressione sistolica alla caviglia notevolmente elevata e quindi non attendibile: un indice di Winsor > 1,3 non deve essere interpretato come normale ma come indice di rigidità arteriosa. Questo è il motivo per cui nel documento intersocietario si dà come indicazione all'esecuzione di un esame ecoDoppler anche la presenza di rigidità arteriosa.
In definitiva, le indicazioni all'esecuzione dell'esame eco(color)Doppler nel diabetico possono essere così riassunte:

1) presenza di rischio cardiovascolare > 20% con indice di Winsor < 0,8;
2) presenza di rischio cardiovascolare > 20% con evidenza di rigidità e incomprimibilità delle pareti arteriose (es. PAS alla caviglia notevolmente elevata, con indice di Winsor > 1,3);
3) presenza di sintomatologia tipica o atipica, oltre che per la "rifinitura" della stratificazione del rischio, anche per valutare la eventuale necessità di un intervento chirurgico.

Tabella III. Arteriopatia ostruttiva periferica – Classificazione di Fontaine.

Stadio	*Quadro clinico*
1	Assenza di sintomatologia clinica
2	*Claudicatio intermittens*
3	Dolore di tipo ischemico a riposo
4	Comparsa di ulcerazioni e/o gangrena

Periodicità dell'esecuzione dell'esame

Considerando che difficilmente questo risulta negativo se viene eseguito secondo le indicazioni delle linee guida, la frequenza può essere annuale, con ripetizione più ravvicinata nel caso di aggravamento della sintomatologia o di ipotesi di intervento chirurgico.

ECG da sforzo

L'ECG da sforzo è un'indagine mirata alla diagnosi di cardiopatia ischemica, attraverso la ricerca di anomalie della funzione cardiaca non rilevabili in condizioni di riposo.
Durante l'esercizio fisico aumenta la frequenza cardiaca, la pressione arteriosa e la portata cardiaca, con aumento del consumo di ossigeno da parte del cuore. L'aumentato fabbisogno di ossigeno deve essere garantito da un aumento del flusso coronarico, ottenuto da una vasodilatazione coronarica. In caso di coronaropatia anche asintomatica, l'aumentato fabbisogno energetico non è soddisfatto da un adeguato incremento di flusso, con il conseguente manifestarsi di segni clinico-strumentali di malattia.
Le linee guida redatte congiuntamente dall'*American College of Cardiology* e dall'*American Heart Association* specificano le diverse indicazioni all'esecuzione del test ergometrico [14 15]. Comprendono sia condizioni cliniche patologiche come la cardiopatia ischemica, lo scompenso cardiaco, le aritmie, sia la valutazione di soggetti asintomatici. Tra questi viene data l'indicazione specifica per:

1) soggetti diabetici che programmano di intraprendere un attività fisica intensa (evidenza classe IIa);
2) soggetti, diabetici e non diabetici, che abbiano fattori di rischio multipli per malattia coronarica (evidenza classe IIb).

Questa seconda categoria è assimilabile all'indicazione data dalle linee guida per la prevenzione cardiovascolare nel paziente diabetico [3], che dà come indicazione all'esame i soggetti diabetici con rischio cardiovascolare elevato (> 20%).
Occorre tuttavia tenere presente che i pazienti portatori di diabete mellito possono non manifestare adeguate risposte di rialzo pressorio e di frequenza cardiaca sotto sforzo, e possono restare asintomatici quando compaiono alterazioni del tratto ST. Queste caratteristiche sono legate alla disfunzione autonomica e rappresentano purtroppo un limite all'accuratezza diagnostica dell'ECG da sforzo, per cui nel documento intersocietario "Linee guida per la prevenzione cardiovascolare nel paziente diabetico" viene proposta, nei casi dubbi, l'esecuzione di una ecocardiografia con stress farmacologico o una scintigrafia da sforzo o con stress farmacologico (su indicazione specialistica).

Monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa nelle 24 ore

I principali vantaggi di questa tecnica sono rappresentati dalla possibilità di esaminare il soggetto nel corso delle comuni attività della vita quotidiana, dalla possibilità di verifica delle oscillazioni circadiane della pressione arteriosa (*dipping* notturno), dalla maggior riproducibilità dell'esame rispetto alle misurazioni isolate effettuate dal medico o alla automisurazione domiciliare.
Non è ancora del tutto definito il valore prognostico dei valori ottenuti con il monitoraggio pressorio nelle 24 ore, pur se esiste uno studio controllato (SAMPLE, *Study on Ambulatory Pressure and Lisinopril Evaluation*) che ha dimostrato che la regressione di ipertrofia ventricolare sinistra indotta da terapia del danno d'organo era maggiormente correlata con le variazioni indotte dalla terapia nei valori medi delle 24 ore piuttosto che con le variazioni indotte dalla stessa terapia con le misurazioni effettuate dal medico in ambulatorio [16].
I limiti del monitoraggio ambulatoriale delle 24 ore sono ovviamente la scarsa praticità dell'esame e l'impossibilità di impiegarlo su ampie fasce di pazienti, per cui le linee guida danno indicazioni di massima all'impiego della tecnica che si riferiscono a situazioni cliniche particolari.
Non esistono indicazioni specifiche all'uso della tecnica diagnostica nei soggetti diabetici; considerando tuttavia che il controllo pressorio nei diabetici riveste particolare importanza (perché la presenza contemporanea in un soggetto di ipertensione e diabete è un fattore di rischio importantissimo e fortemente predittivo di eventi), le indicazioni rivolte alla popolazione generale degli ipertesi devono essere considerate, a maggior ragione, per gli ipertesi diabetici.
Riportiamo qui le raccomandazioni elencate dalle linee guida americane JNC VII (*Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*) [17], che riassumono bene le condizioni in cui l'esame può essere considerato maggiormente indicato:

- sospetta ipertensione da camice bianco;
- apparente resistenza ai farmaci;
- sintomi ipotensivi in paziente in trattamento antipertensivo;
- ipertensione episodica;
- disfunzione neurovegetativa.

Ai fini diagnostici occorre sottolineare che i valori di pressione media ottenuti con questa tecnica sono mediamente più bassi rispetto alla pressione arteriosa rilevata in ambulatorio o alla pressione automisurata. A valori di 140/90 mmHg rilevati in ambulatorio, dovrebbero corrispondere valori di 125/80 mmHg come media delle 24 ore.
Considerando che il target desiderabile nei diabetici è inferiore rispetto alla popolazione generale (PA ≤ 130/80 mmHg), anche i valori ritenuti soddisfacenti ottenuti dal monitoraggio devono essere inferiori ai 125/80 mmHg.

Conclusioni

Le indagini strumentali atte a definire in modo accurato il rischio cardiovascolare, a evidenziare una malattia cardiovascolare asintomatica e a monitorare il paziente diabetico con periodici follow-up rivestono una notevole importanza, ma il primo e fondamentale atto per un buon management della macroangiopatia diabetica resta l'attenta valutazione clinica da effettuare alla prima diagnosi e da ripetere periodicamente, con una frequenza di controlli gestita dal medico e non lasciata alla libera iniziativa del paziente.

Bibliografia

1. Adult Treatment Panel III. *Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults.* JAMA 2001;285:2486-93.
2. *2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension.* J Hypertens 2003;21:1011-53.
3. Rivellese AA, Pujia A, Trimarco B, Schweiger C, Riccardi G, Medea G, et al. *Linee guida per la prevenzione cardiovascolare nel paziente diabetico*. Diabete 2002;14:363-74.
4. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE.

Common Carotid intima-media tickness and risk of stroke and myocardial infarction in the Rotterdam Study. Circulation 1997;6:1423-37.

5 Salonen JT, Salonen R. *Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression*. Circulation 1993;87(Suppl II):56-65.

6 Taylor AJ, Merz CN, Udelson JE. *Can atherosclerosis imaging techniques improve the detection of patients at risk for ischemic heart disease? Proceedings of the 34th Bethesda Conference. Bethesda, Maryland, USA. October 7, 2002*. J Am Coll Cardiol 2003;41:1855-917.

7 Zanchetti A, Agabiti Rosei E, Dal Palù C, Leonetti G, Magnani B, Pessina A, for The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS) Investigators. *The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long term randomised treatment with either verapamil and chlortalidone on carotid intima-media thickness*. J Hypertens 1998;16:1667-78.

8 Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancia G, Dal Palu C, et al. *Risk Factors associated with alterations in carotid intima-media thickness in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis*. J Hypertens 1998;16:949-61.

9 Linee guida SPREAD (Stroke Prevention And Educational Awareness Diffusion) 2003.

10 Simon A, Gariepy J, Chironi G, Megnien JL, Levenson J. *Intima media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk*. J Hypertens 2002;20:159-69.

11 Obuchowski NA, Modic MT, Magdinec M, Masaryk TJ. *Assessment of the efficacy of non invasive screening for patients with asymptomatic neck bruits*. Stroke 1997;28:1330-9.

12 Whitty CJ, Sudlow CL, Warlow CP. *Inventigating individual subjects and screening polulations for asymptomatic carotid stenosis can be harmful*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998;64:619-23.

13 Lee TT, Solomon NA, Heidenreih PA, Oehlert J, Gerber AM. *Cost-effectiveness of screening for carotid stenosis in asymptomatic persons*. Ann Intern Med 1997;125:337-46.

14 ACC/AHA. *Guidelines of Exercise Testing. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. J Am Coll Cardiol 1997;30:260-315.

15 ACC/AHA. *Guidelines Update for Exercise Testing. Summary article*. Circulation 2002;106:1883-982.

16 Mancia G, Zanchetti A, Agabiti Rosei E, Benemio G, De Cesaris R, Fogari R, et al., for The SAMPLE Study Group. *Ambulatory Blood Pressare is superior to Clinic Blood Pressare in predicting treatment induced regression in left ventricular hypertrophy*. Circulation 1997;95:1464-70.

17 Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al.; National Heart, Lung and Blood Institute; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatement of High Blood Pressure; National High Blood Pressure. *Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committeeon Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 Report*. JAMA 2003;289:2560-72.

Sezione di autovalutazione

1. Per la definizione di danno d'organo, l'alterazione maggiormente significativa da ricercare con l'esecuzione di un ecoDoppler carotideo è:

a. lo spessore mio-intimale
b. la presenza di placche ateromasiche
c. il grado di stenosi
d. tutte le precedenti

2. L'indice di Winsor permette una prima valutazione di un eventuale patologia arteriosa degli arti inferiori. Un valore superiore a 0,8-0,9 deve essere interpretato come:

a. condizione non patologica, da non approfondire con l'esecuzione di ecoDoppler
b. condizione da valutare caso per caso, perché la presenza di valori elevati potrebbe essere la spia di arterie incompressibili, da valutare con ecoDoppler
c. condizione dubbia, con necessità di eseguire l'ecoDoppler se il paziente è a rischio cardiovascolare elevato o in caso di ateromasia carotidea nota
d. condizione da chiarire sempre con ecoDoppler perché l'indice di Winsor non ha una buona attendibilità diagnostica

3. Secondo le linee guida ACC/AHA, le indicazioni all'esecuzione di un ECG da sforzo in presenza di diabete sono:

a. soggetti, diabetici e non diabetici, che abbiano fattori di rischio multipli per malattia coronarica
b. soggetti diabetici che programmano di intraprendere un attività fisica intensa
c. presenza già documentata di ipertrofia ventricolare sinistra
d. entrambe le condizioni riportate al punto 1 e al punto 2

4. Tra le seguenti situazioni, una non rappresenta un'indicazione per l'esecuzione di un monitoraggio della pressione arteriosa nelle 24 ore:

a. valori pressori non controllati in paziente con scarsa compliance alla terapia
b. sospetta ipertensione da camice bianco
c. apparente resistenza ai farmaci
d. sintomi ipotensivi in paziente in trattamento antipertensivo

MeDia 2006;6:12-20

Percorso diagnostico-terapeutico. Diabete mellito tipo 2 dell'ASL di Varese. Pressione arteriosa: un obiettivo migliorato

Parole chiave
Diabete mellito tipo 2 • Ipertensione arteriosa • Medicina Generale

Key words
Type 2 Diabetes Mellitus • *Hypertension* • *General Practice*

Riassunto
L'ipertensione arteriosa è frequente nel soggetto con diabete mellito tipo 2 aumentando sensibilmente il rischio cardiovascolare, già di per sé elevato in questa popolazione. Malgrado siano numerosi i *clinical trials* che dimostrano l'importanza, nel soggetto con diabete mellito tipo 2 iperteso, di ottenere valori < 130/80 mmHg, studi dimostrano che solo una piccola percentuale raggiunge l'obiettivo.
Scopo: lo studio, di tipo osservazionale prospettico, della durata di 12 mesi, vuole valutare se l'applicazione pratica di un protocollo, condiviso tra Medico di Medicina Generale e Unità Diabetologiche, che preveda il controllo periodico dei parametri ematochimici e clinici, tra cui la pressione arteriosa, nei soggetti con diabete mellito tipo 2 ipertesi, sia capace di ridurre, in modo statisticamente significativo, i valori pressori, rispetto al basale.
Materiali e Metodi: dopo aver ricevuto l'update e le indicazioni atte a migliorare le aderenze alle raccomandazioni in tema di diabete mellito tipo 2 e pressione arteriosa, il Medico di Medicina Generale, per ciascun soggetto con diabete mellito tipo 2 arruolato, doveva completare, con i valori delle variabili richieste o biffare il relativo dato corretto, delle "Schede" cartacee, al basale, dopo 4, 8 e 12 mesi.
Risultati: 268 Medici di Medicina Generale (43,6% del numero totali dei Medici di Medicina Generale della ASL), maschi/femmine 192/76, età media 48,6 ± 4,7 anni, hanno partecipato allo studio. Essi prestavano cura a 12.611 soggetti con diabete mellito tipo 2 (3,7% del totale assistiti). Sono stati arruolati 4639 con diabete mellito tipo 2 (36,8% della popolazione con diabete mellito tipo 2 nota), maschi/femmine 2527/2112, di 66,8 ± 9,9 anni d'età. 3099 (66,8%) soggetti con diabete mellito tipo 2 soffrivano di ipertensione arteriosa. Al 12° mese la riduzione della pressione arteriosa ha raggiunto la significatività statistica, sia per la sistolica (139,4 ± 14,5 mmHg basale *vs.* 136,3 ± 12,7 finale), che per la diastolica (81,8 ± 7,1 mmHg basale *vs.* 80,7 ± 6,2 finale) ($p < 0,001$). Al basale, solo 6,7% dei soggetti con diabete mellito tipo 2 ipertesi aveva < 130/80 mmHg, 8,9% a 12 mesi ($p < 0,0001$). Per un valore target di ≤ 130/80 mmHg i dati erano: 30,3% al basale *vs.* 36,4% a 12 mesi ($p < 0,0001$).
Conclusioni: i nostri dati confermano la comune coesistenza dell'ipertensione arteriosa nei soggetti con diabete mellito tipo 2 (66,8%) e rimarcano l'enorme gap tra targets pressori ottimali e la pratica clinica. Ancora troppi sono i soggeti con diabete mellito tipo 2 ipertesi in

Marco Passamonti, Adriano Goitan, Dario Sinapi, Patrizio Frattini[*], Germana Vegeto[*], Patrizio Marnini[**], Salvatore Pisani[***], Fabio Banfi[****]
per il "Percorso Diagnostico-Terapeutico Diabete Mellito tipo 2 ASL Varese"

Medico di Medicina Generale; [*] Dipartimento delle Cure Primarie; [**] Direttore U.O. Diabetologia Ospedale di Circolo di Varese; [***] Servizio Osservatorio Epidemiologico e Sistemi Informativi ASL; [****] Direttore Sanitario ASL di Varese

Marco Passamonti
mpassam@alice.it
Corrispondenza

terapia con una sola molecola anti-ipertensiva (44,2%). Si rimarca l'uso appropriato delle classi farmacologiche, particolarmente in corso di associazione.

Summary

In type 2 diabetes hypertension is often present. Clinical trials have demonstrated the importance of tight blood pressure control among patients with type 2 diabetes. They should achieve a systolic blood pressure < 130 mmHg and a diastolic one < 80 mmHg, but a lot of studies suggest that a great deal of patients with type 2 diabetes with hypertension do not achieve adequate blood pressure control.

Aim: *to know and improve adherence to guidelines for hypertension treatment in patients with type 2 diabetes.*

Methods: *we used a Continuing Medical Education learning to give to the General Practitioners the up-date of the subjects. The General Practitioners had to fill in specific forms at basal, after 4, 8 and 12 months giving some patient's items.*

Results: *268 General Practitioners (mean age ± SD 48.6 ± 4.7 years) took part of the study. They gave care for 12,611 patients with type 2 diabetes. Patients with type 2 diabetes studied: 4,639, Male/Female 2,527/2,112 (mean age media ± SD: 66.8 ± 9.9 y). 3,099 of them (36,8%) had hypertension. At the end of the study, we had a reduction of, both systolic blood pressure and diastolic blood pressure* vs. *basal values (systolic blood pressure: 139.4 ± 14.5 mmHg at basal* vs. *136.3 + 12.7 at the end of the study) (p < 0.001). We also had an improving of the number of patients with type 2 diabetes that achieved the blood pressure targets (basal 6.7%* vs. *end 8.9%) (p < 0.0001). Using a threshold for hypertension control of ≤ 130/80 mmHg, we found: basal 30.3%* vs. *end 36.4% (p < 0.0001).*

Conclusions: *hypertension is an extremely common comorbid condition in patients with type 2 diabetes (66.8%). We found a lot of diabetic hypertensive patients that did not reach the targets of blood pressure and one reason for this poor control could be that we had 44.2% patients using only one drug therapy and not the multiple drug therapy (two or more agents at proper doses). We must point out the correct use of drug class, particularly during multiple drug therapy.*

Introduzione

La letteratura è unanime nel rimarcare il frequente riscontro di ipertensione arteriosa nella popolazione con diabete mellito tipo 2 (DMT2). Si stima, infatti, che fino al 60-80% dei soggetti con DMT2, a seconda dell'età, obesità ed etnia, ne sia interessato [1 2]; mentre la prevalenza, nella popolazione in generale di pari età, non supera il 30% [3].

Il DMT2 è, come a tutti ben noto, una condizione caratterizzata da un elevato rischio cardiovascolare [4-6]. La mortalità cardiovascolare è responsabile di oltre l'80% della mortalità totale in questi pazienti [7] con un'incidenza da 2 a 4 volte superiore ai non-diabetici.

Nel DMT2, la presenza di ipertensione arteriosa aumenta in modo significativo il rischio di comparsa delle complicanze sia macro che microangiopatiche. Numerosi *clinical trials*, fra tutti *The Hypertension Optimal Treatment study* (HOT) [8] e l'*UK Prospective Diabetes Studies* (UKPDS) [9] hanno, in modo convincente, dimostrato l'efficacia di un aggressivo trattamento anti-ipertensivo nei soggetti con DMT2 con l'obiettivo di ridurre la prevalenza delle complicanze. Nell'UKPDS *Epidemiological study* [1], una diminuzione di 10 mmHg dei valori medi della pressione arteriosa sistolica (PAS) era associato a una riduzione del 12% del rischio di comparsa di complicanze correlate al diabete, riduzione del 15% delle morti dovute a diabete, diminuzione dell'11% di infarto miocardico acuto e caduta del 13% delle complicazioni microangiopatiche. Questi dati sono eloquenti circa il beneficio dello stretto controllo della pressione arteriosa in questa popolazione. Le raccomandazioni della pratica clinica enfatizzano che "... l'ipertensione dovrebbe essere trattata aggressivamente fino al raggiungimento e mantenimento di valori di normalità" [1].

L'*American Diabetes Association* (ADA) [10], alla luce delle numerose evidenze in merito, condivise dalle linee guida europee del 2003 [11] stabilisce, come target di pressione arteriosa per il soggetto diabetico, un valore < 130/80 mmHg.

Nella pratica clinica, a prescindere dal *setting* di valutazione, assistenza primaria, secondaria o terziaria, esiste un considerevole gap tra le raccomandazioni delle linee guida e valori pressori effettivamente raggiunti [12 13].

Nel 2003, Berlowitz et al. [14] riportano, anche per i DMT2 con ipertensione e non solo nella popolazione generale, un non adeguato controllo pressorio.

Ci piace richiamare l'affermazione di Christopher D. Saudek, presidente dell'ADA [15] che puntualizzando il ruolo del Medico di Medicina Generale (MMG) scrisse: "Non c'è nulla di inevitabile circa le complicanze del diabete". Questa affermazione, rassicurante, impone gli attori della gestione del DMT2, Medico Diabetologo e MMG, ad agire e nulla trascurare nel raggiungimento degli obiettivi preventivi delle complicanze del diabete mellito.

Nel periodo compreso tra il settembre-dicembre 2003 e settembre-dicembre 2004, l'Azienda Sanitaria Locale

(ASL) della Provincia di Varese, in concerto con le Società Scientifiche e Sindacali locali della Medicina Generale (Società Italiana di Medicina Generale – SIMG, Società Nazionale di Aggiornamento Medico Interdisciplinare – SNAMID, Federazione Italiana Medici di Medicina Generale – FIMMG, Sindacato Nazionale Autonomo Medici Italiani – SNAMI, Confederazione Unitaria Medici Italiani-Associazione Specialisti e Specialisti in Formazione – CUMI-AISS) ha progettato, in un rapporto di condivisione e integrazione con le Unità Operative di Diabetologia (CD) delle Aziende Ospedaliere della Provincia il "Percorso Diagnostico-Terapeutico nel Diabete Mellito tipo 2". L'accordo si inquadra nelle strategie, concertate in sede di Comitato di Azienda di cui all'art. del DPR n. 270 del 28.07.00, che prevedono, tra i molteplici obiettivi, di valorizzare il ruolo essenziale delle cure primarie, stabilire una forte relazione di partnership con i MMG, condividere interventi finalizzati atti a migliorare le performances sanitarie offerte alla popolazione.

Scopo dello studio

Lo studio è di tipo osservazionale prospettico (di outcome) della durata di 12 mesi, con l'obiettivo di valutare l'efficacia di un controllo periodico dei parametri clinici ed ematochimici, dei pazienti con DMT2 nella nostra ASL utilizzando un protocollo condiviso tra MMG e CD.
In questa sede compariamo, nel DMT2 con ipertensione arteriosa, l'andamento della PAS e PAD rispetto al momento del reclutamento del DMT2 iperteso.

Materiali e metodi

In occasione di sei distinte serate nel corso del 2003, usando un congruo "spazio" al termine di Corsi accreditati di Educazione Continua in Medicina, in sedi appropriate, al fine di abbracciare tutta la Provincia di Varese, si è presentato il "Percorso Diagnostico-Terapeutico nel Diabete Mellito tipo 2" sia in termini di obiettivi (Tab. I) che operativi, chiarendo, quindi, gli aspetti pratici, gli indicatori da raccogliere, la tempistica della stessa e il follow-up del DMT2 reclutato.
Dei 615 MMG Convenzionati della nostra ASL, 423 (68,8%) hanno dato una adesione formale a partecipare al percorso di studio, ma 268 (43,6% del totale MMG dell'ASL) sono i MMG che realmente ne hanno preso parte.
Il MMG, aveva il compito di reclutare da un minimo di 1 ad un massimo di 2 soggetti con DMT2 noti ogni 100 pazienti iscritti nella propria lista. Ne consegue che un MMG con 1000 scelte doveva reclutare da un minimo di 10 a un massimo di 20 soggetti con DMT2, per un MMG con 1500 scelte, si passava da 15 a 30 soggetti con DMT2.

Al momento del reclutamento del paziente, il MMG doveva compilare la "Scheda DMT2 arruolato-Basale" in cui si raccoglievano le seguenti variabili, limitandosi a biffare o inserire il valore nella casella appropriata: età, sesso, anno di diagnosi del DMT2, *Body Mass Index* (BMI), presenza di complicanze macroangiopatiche (cardiopatia ischemica: infarto miocardico acuto, angina stabile o instabile, scompenso cardiocircolatorio cronico; arteriopatia obliterante periferica: sintomatica o non; ictus cerebrale, TIA (*transient ischaemic attack*), stenosi asintomatica della carotide) e microangiopatiche (retinopatia: proliferante o non-proliferante; nefropatia: microalbuminuria, macroalbuminuria, insufficienza renale cronica, eventuale trattamento dialitico; neuropatia periferica: asintomatica o sintomatica), dati clinici indicativi per piede diabetico, deficit erettile, ipertensione arteriosa, media delle ultime tre determinazioni dell'emoglobina glicata (HbA_{1c}), della pressione arteriosa, del colesterolo totale, HDL-colesterolo, trigliceridi e LDL-colesterolo, eventuale terapia anti-ipertensiva, ipolipemizzante e anti-diabetica in atto. Eventuale trattamento antiaggregante in atto; abitudine al fumo. Il MMG doveva, inoltre, effettuare una valutazione seriata a mesi 4 e 8, compilando la relativa "Scheda Follow-up" per le seguenti variabili: valori di pressione arteriosa, glicemia a digiuno e post-prandiale, HbA_{1c}, esame delle urine complete, BMI e biffatura degli appropriati spazi in caso di modifica terapeutica instaurata e di ricorso al CD. Infine, nella "Scheda Follow-up – 12 mesi" le variabili richieste erano: pressione arteriosa, BMI, registrazione di nuova diagnosi di complicanze macro e/o microangiopatiche non presenti all'atto del reclutamento specificandone il

Tabella I. Obiettivi del "percorso diagnostico-terapeutico. Diabete mellito tipo 2 dell'ASL di Varese".

- Invitare al raggiungimento degli obiettivi terapeutici necessari per realizzare la prevenzione primaria e secondaria delle complicanze della malattia diabetica
- Perseguire le strategie terapeutiche consone per il paziente con diabete mellito tipo 2 al fine di ridurre il suo rischio cardiocerebrovascolare
- Realizzare un momento di audit/verifica del proprio operato in tema di gestione del diabete mellito tipo 2 e migliorare le capacità di counselling
- Concretizzare un percorso di integrazione condivisa tra Medico Diabetologo e Medico di Medicina Generale

tipo; modifiche del trattamento farmacologico, HbA_{1c}, valore del colesterolo totale, HDL-colesterolo, trigliceridi e LDL-colesterolo, eventuale ricovero del paziente.
Relativamente ai metodi statistici, le variabili continue sono presentate come medie e deviazione standard. Il test t di Student è stato applicato per indagare la significatività dei valori pressori al basale rispetto ai 12 mesi, mentre il test Chi-Quadrato per valutare la differenza dei valori percentuali, basali *vs.* 12 mesi, per i *targets* pressori indagati. Il livello di significatività è stato fissato allo 0,05.

Risultati

I 268 MMG, 192 maschi (71,6%) e 76 femmine, (età media ± DS 48,6 ± 4,7; anzianità di laurea di 22,0 ± 4,9 anni), al momento dello studio, prestavano cura a 341.764 soggetti di cui 12.611 noti con DMT2 (3,7% del totale assistiti).
I soggetti con DMT2 arruolati nello studio sono stati 4639 (36,8% della popolazione con DMT2 nota) di cui 2527 maschi (54,5%) e 2112 femmine (45,5%) (età media ± DS: 66,8 ± 9,9; durata del DMT2: 9,5 ± 7,7 anni).
La Tabella II mostra le caratteristiche, al momento del reclutamento, dei pazienti. Ben 1633 (35,2%) presentavano una complicanza macroangiopatica e 1396 (30,1%) una microangiopatica.
Nella popolazione di DMT2 reclutati, al basale, la media ± DS della PAS era 139,3 ± 14,5 mmHg con PAD di 81,8 ± 7,1 mmHg. In 3099 (66,8%) DMT2 era stata posta diagnosi di ipertensione arteriosa. La Tabella III mostra la distribuzione del numero di farmaci anti-ipertensivi utilizzati. Nelle Tabelle IV, V e VI sono elencate le varie classi farmacologiche usate nei soggetti con DMT2 in terapia con, rispettivamente, 1, 2 o 3 molecole.
In Figura 1 e 2 si evidenziano l'andamento dei valori medi,

Tabella II. Caratteristiche dei pazienti reclutati.

Variabile	*Numero (%)*	*Media ± DS*
Pazienti reclutati	4639	
Età		66,8 ± 9,9
Sesso (M)	2527 (54,5)	
Sesso (F)	2112 (45,5)	
Durata diabete (anni)		9,5 ± 7,7
Indice di massa corporea		27,9 ± 4,4
Fumo no	3818 (82,3)	
Pressione sistolica (mmHg)		139,4 ± 14,5
Pressione diastolica (mmHg)		81,8 ± 7,1
HbA_{1c} (%)		7,4 ± 1,5
Colesterolo LDL (mg/dl)		131,4 ± 35,7
Complicanze macroangiopatiche	1633 (35,2)	
Complicanze microangiopatiche	1396 (30,1)	
Piede diabetico	114 (2,5)	
Deficit erettile	834 (33,0)	
Terapia diabete	Solo dieta: 490 (10,6) 1 molecola: 2437 (52,5) 2 molecole: 1471 (31,7) 3 molecole: 124 (2,7) 4 molecole: 3 (0,06)	
Ipertensione	3099 (66,8)	

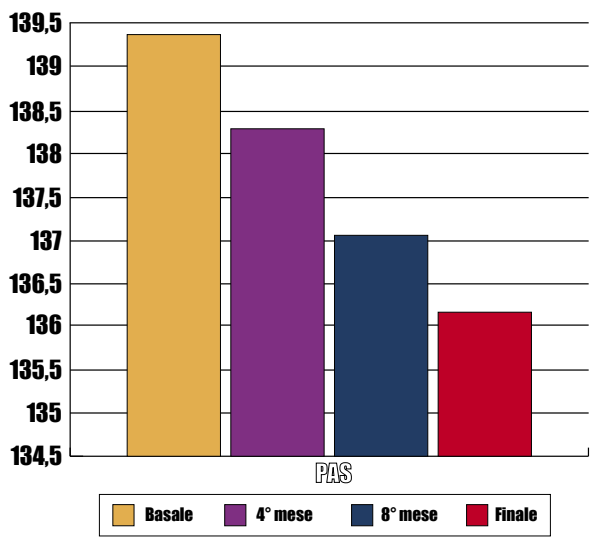
rispettivamente, della PAS e PAD nel periodo dello studio. Dall'analisi statistica si evince, per PAS e PAD, che la riduzione dei valori pressori al 12 mese rispetto al basale raggiunge la significatività statistica (PAS in basale 139,4 ± 14,5 mmHg e dopo 12 mesi 136,3 ± 12,7 mmHg) (PAD in basale 81,8 ± 7,1 mmHg, dopo 12 mesi 80,7 ± 6,2 mmHg) con un valore di p < 0,001 per entrambi i confronti.

Al momento del reclutamento, solo 311 su 4639 DMT2 ipertesi (6,7%) raggiungeva il targets pressorio raccomandato dalle linee guida (< 130/80 mmHg), ma occorre segnalare che ben 1403 (30,3%) rientravano se i targets erano ≤ 130/80 mmHg. A dodici mesi, il numero dei DMT2 ipertesi con pressione < 130/80 mmHg saliva a 402 (8,9%) e si attestavano a 1653 (36,4%) quelli con valore ≤ 130/80 mmHg. Le differenze percentuali, basali *vs.* 12 mesi, sia per il valore < 130/80 mmHg, che per ≤ 130/80 mmHg erano statisticamente significative (p < 0,0001).

Tabella III. Trattamento anti-ipertensivo (3.099 diabetici con ipertensione).

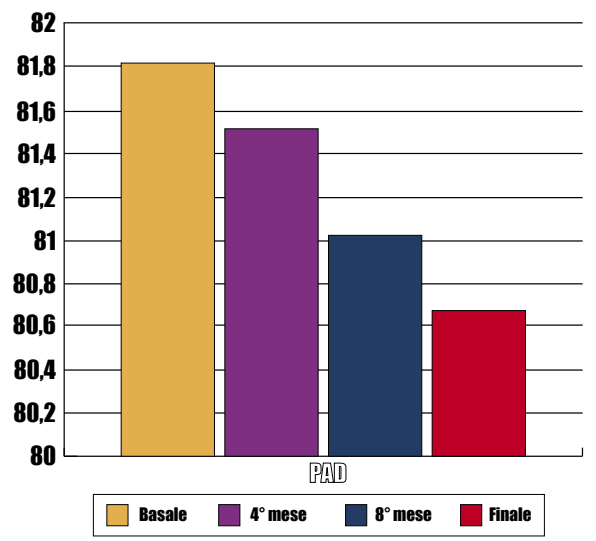
Trattamento farmacologico	*Numero (%)*	*Numero schemi terapeutici*
Nessuna	48 (1,5)	
1 farmaco	1370 (44,2)	8
2 farmaci	1105 (35,7)	24
3 farmaci	479 (15,6)	43
4 farmaci	81 (2,6)	34
5 farmaci	11 (0,3)	10
6 farmaci	1 (0,03)	1

Figura 1. Media della pressione arteriosa sistolica (PAS).



PAS basale: 139,3 ± 14,5 mmHg
PAS 4° mese: 138,3 ± 13,6 mmHg
PAS 8° mese: 137,1 ± 13,1 mmHg
PAS finale: 136,3 ± 12,7 mmHg

Figura 2. Media della pressione arteriosa diastolica (PAD).



PAD Basale: 81,8 ± 7,1 mmHg
PAD 4° Mese: 81,5 ± 6,5 mmHg
PAD 8° Mese: 81,0 ± 6,3 mmHg
PAD Finale: 80,7 ± 6,2 mmHg

Conclusioni

È ben noto che il DMT2 è una condizione caratterizzata da un elevato rischio cardiovascolare [4-6], infatti, è considerato un fattore di rischio indipendente per aterosclerosi tanto che, l'*Adult Treatment Panel III* [4] lo ha definito come un "*Coronary Heart Disease risk equivalent*".
Tutti gli Operatori Sanitari sono unanimemente invitati, nei confronti dei soggetti con DMT2, ad agire con aggressività su tutti i fattori di rischio cardiovascolare, suggerendo loro interventi comportamentali, di stile di vita e farmacologici, quando necessari, al fine di migliorare il rischio cardiovascolare.
L'ipertensione arteriosa è, nel DMT2, di assai frequente riscontro [1 2] e contribuisce in modo significativo ad aumentare il già elevato rischio cardiovascolare. Infatti, l'UKPDS dimostra che, in questa popolazione, l'ipertensione è, subito dopo l'ipercolesterolemia e prima della stessa iperglicemia, il più importante fattore di rischio per futuri eventi coronarici [17]. Da queste brevi considerazioni emerge prepotentemente la necessità di un aggressivo trattamento della pressione arteriosa in questa popolazione con l'obiettivo di raggiungere i valori, concordemente individuati dalle varie linee guida (< 130/80 mmHg) [1 2 10].
Dalla letteratura internazionale si segnala che, così come per la popolazione ipertesa in generale, anche per l'iperteso diabetico, nella pratica clinica, siamo lontani dal raggiungere i valori pressori ottimali. Gli Autori rilevano, e il dato è preoccupante, che solo il 27% dei soggetti con DMT2 ottiene un valore < 140/90 mmHg e, ovviamente, ancora assai meno raggiungono i targets suggeriti dalle raccomandazioni [14 18]. Il sottotitolo della pubblicazione di Berlowitz [14] è espressivo: "La necessità per una più aggressiva terapia". Anche una recente esperienza, nel setting della Medicina Generale [15] su 245 soggetti con DMT2, manifesta la necessità di un ampio margine di miglioramento del controllo dei valori pressori. Infatti solo il 27,8% dei soggetti con DMT2 ipertesi raggiungeva una PAS ≤ 130 mmHg, mentre una PAD ≤ 80 mmHg era ottenuta nel 40,4% dei pazienti. Più rassicurante era il dato se il target era fissato a valori di PAS ≤ 140 mmHg e PAD ≤ 90 mmHg, ottenendo in questo caso percentuali degne di stima: 57,4% e 95,5% per PAS e PAD rispettivamente.
Il nostro studio conferma la comune coesistenza dell'ipertensione arteriosa nei soggetti con DMT2 (66,8%) e rimarca l'enorme gap tra targets pressori, secondo le citate linee guida, e la pratica clinica. Infatti, all'atto del reclutamento, solo il 6,7% dei soggetti con DMT2 ipertesi era a "target", sia per la PAS che la PAD. Questo dato sembrerebbe drammatico, ma in un recente studio, nel setting sia della Medicina Generale che dei Centri di Diabetologia, effettuato in Italia [20] riguardante una popolazione di 1.782 soggetti con DMT2 ipertesi, solo il 6% aveva un valore pressorio < 130/85 mmHg e ben il 52% mostrava valori ≥ 160/90 mmHg.
Nel nostro studio, come evidente nelle Figure 1 e 2, la media dei valori pressori andava progressivamente migliorando e proporzionalmente il numero dei soggetti con DMT2 ipertesi a "targets" saliva fino a raggiungere l'8,9%, dato statisticamente significativo. Ben diverso è il grado del "controllo" pressorio se il target passa da < 130/80 a ≤ 130/80 mmHg; infatti, in questo caso, già all'atto del reclutamento il "goal" era conseguito nel 30,3% dei pazienti per salire ulteriormente, al termine dello studio, al 36,4%.
Questi fatti offrono lo spunto ad una semplice considerazione, sembrerebbe, infatti, che il valore di 130/80 mmHg sia raggiunto, nella pratica clinica, in circa 1 paziente su 3, mentre, estremamente complessa è la realizzazione dell'ulteriore necessaria diminuzione, seppur minima, dei valori pressori.
Una spiegazione potrebbe essere data dal fatto che, nella nostra casistica, ancora troppi sono i soggetti con DMT2 ipertesi in trattamento con una sola molecola anti-ipertensiva (44,2%) (Tab. III). Numerosi studi clinici [2] dimostrano e la recente *Position Statement* dell'ADA [10] raccomanda che è generalmente necessario l'uso di 2 o più agenti anti-ipertensivi per raggiungere i *targets* pressori nel DMT2.
In riferimento alla appropriatezza della classe farmacologica da utilizzare, le linee guida raccomandano l'uso di farmaci che abbiano dimostrato di ridurre, nel DMT2, gli eventi cardiocerebrovascolari, facendo, quindi, riferimento a: ACE-inibitori, inibitori dell'angiotensina II, beta-bloccanti, diuretici e calcio-antagonisti [10].
Un rapido escursus delle Tabelle IV, V e VI testimoniano l'uso corretto delle classi farmacologiche, da parte dei nostri Medici. Da rimarcare l'idoneo comportamento, attuato dai Medici, nei soggetti con DMT2 in trattamento con 2 classi di farmaci anti-ipertensivi, dove, in linea con le raccomandazioni condivise, c'era sempre un agente inibitore del sistema renina-angiotensina (ACE-inibitore o inibitore dell'angiotensina II). L'associazione ACE-inibitore e diuretico tiazidico, spesso precostituita per favorire la compliance del paziente, si è attestata come la più utilizzata nella pratica clinica.
Concludendo possiamo affermare che ancora enorme è il gap da colmare per la reale applicazione, nella pratica clinica, delle evidenze mediche.
I risultati a cui siamo raggiunti, testimoniano gli sforzi intrapresi per migliorare gli atti preventivi nel DMT2 e il buon livello di "pratica clinica" dei MMG che hanno par-

Tabella IV. Tipo di trattamento anti-ipertensivo con una classe farmacologica (1370 pazienti – 44,2%).

Classe farmacologica	*Numero (%)*
ACE-inibitore	702 (22,6)
Calcio antagonista	261 (8,4)
Inibitore angiotensina II	217 (7,0)
Beta-bloccante	102 (3,3)
Diuretico tiazidico	33 (1,3)
Diuretico dell'ansa	27 (0,9)
Alfalitico	18 (0,6)
Clonidina	4 (0,1)

Tabella V. Tipo di trattamento anti-ipertensivo con due classi farmacologiche (1105 pazienti – 35,7%).

Classe farmacologica	*Numero (%)*
ACE-inibitore + diuretico tiazidico	258 (8,3)
ACE-inibitore + calcio antagonista	214 (6,9)
ACE-inibitore + beta-bloccante	89 (2,9)
Inibitore angiotensina II + diuretico tiazidico	87 (2,8)
Inibitore angiotensina II + calcio antagonista	83 (2,7)
ACE-inibitore + diuretico dell'ansa	83 (2,7)
Beta-bloccante + calcio antagonista	45 (1,4)
Calcio antagonista + alfalitico	40 (1,3)
Beta-bloccante + inibitore angiotensina II	31 (1,0)
ACE-inibitore + inibitore angiotensina II	10 (0,3)

Tabella VI. Tipo di trattamento anti-ipertensivo con tre classi farmacologiche (479 pazienti – 15,6%).

Classe farmacologica	*Numero (%)*
ACE-inibitore + diuretico tiazidico + calcio antagonista	103 (3,3)
ACE-inibitore + diuretico tiazidico + beta-bloccante	49 (1,6)
ACE-inibitore + diuretico dell'ansa + calcio antagonista	45 (1,4)
Inibitore agiotensina II + diuretico dell'ansa + calcio antagonista	34 (1,1)
ACE-inibitore + diuretico dell'ansa + beta-bloccante	33 (1,1)
ACE-inibitore + inibitore angiotensina II + calcio antagonista	11 (0,3)

tecipato allo studio, ma enfatizzano la necessità che il Medico presti sempre maggiore attenzione e, sia sempre più sensibilizzato al problema, riconosca con entusiasmo il bisogno di migliorare le proprie conoscenze, sia, quindi, fortemente motivato ad attuare provvedimenti aggressivi fino al raggiungimento e mantenimento di valori pressori ottimali nel DMT2 [1].

Bibliografia

1. American Diabetes Association. *Position Statement – Hypertension management in adults with diabetes*. Diabetes Care 2004;27(Suppl 1):S65-7.
2. Cucinotta D. *Trattamento dell'ipertensione arteriosa e prevenzione cardiovascolare nel diabete mellito tipo 2*. MeDia 2003;3:220-4.
3. Arauz-Pachero C, Parrott MA, Raskin P. *The treatment of hy-*

pertension in adults patients with diabetes. Diabetes Care 2002;25:134-7.

4 Williams B. *Diabetes is a vascular disease*. Acta Diabetol 1999;36:S1-S3.

5 Gu K, Cowie CC, Harris MI. *Mortality in adults with or without diabetes in a national cohort of the U.S. population, 1971-1993*. Diabetes Care 1998;21:1138-45.

6 American Diabetes Association. *Position Statement – Standards of medical care in diabetes*. Diabetes Care 2005;28(Suppl 1):S4-S36.

7 Hall LML, Jung RT, Leese GP. *Controlled trial of effect of documented cardiovascular risk scores on prescribing*. BMJ 2003;326:251-2.

8 Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. for the 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) randomized trial*. Lancet 1998;351:1755-62.

9 UK Prospective Diabetes Study Group. *Tight blood pressure and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38*. BMJ 1998;317:703-12.

10 American Diabetes Association. *Position Statement – Standards of medical care in diabetes 2006*. Diabetes Care 2006;29(Suppl 1):S4-S42.

11 European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease and Prevention in Clinical Practice*. Eur Heart J 2003;24:1601-10.

12 Burt VI, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins MJ, et al. *Prevalence of hypertension in the US adult population*. Hypertension 1995;25:305-13.

13 Alexander M, Tekawa I, Hunkerler E, Fireman B, Rowell R, Selby JV, et al. *Evaluation hypertension control in a managed care setting*. Arch Intern Med 1999;159:2673-7.

14 Berlowitz DR, Ash AS, Hickey EC, Glickman M, Friedman R, Kader B. *Hypertension management in patients with diabetes. The need for more aggresive theraphy*. Diabetes Care 2003;26:355-9.

15 Saudek CD. *The role of primary care professionals in managing diabetes*. Clin Diabetes 2002;20:65-6.

16 Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). *Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report*. Circulation 2002;106:3143-421.

17 United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. *UK Prospective Diabetes Study 23: risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes*. BMJ 1998;316:823-8.

18 Tuck ML. *Control of hypertension in diabetes*. Diabetes Care 2003;26:534-5.

19 Passamonti M, Pigni M, Testolin E, Mauro D, Torri C. *Compliance alle raccomandazioni del follow-up del diabetico tipo 2: una esperienza in Medicina di Gruppo*. MeDia 2003;3:203-8.

20 Pellegrini F, Belfiglio M, De Berardis G, Franciosi M, Di Nardo B, Greenfield S, et al. *Role of organizational factors in poor blood pressure control in patients with type 2 diabetes: the QuED Study Group – quality of care and outcomes in type 2 diabetes*. Arch Intern Med 2003;163:473-80.

Ringraziamenti: un ringraziamento a tutti i 268 Medici di Medicina Generale della ASL di Varese che con competenza e professionalità hanno partecipato allo studio. Una calorosa nota di merito al dott. Cesare Romano, del Dipartimento delle Cure Primarie della ASL di Varese, per il prezioso contributo.

Sezione di autovalutazione

1. Qual è la prevalenza dell'ipertensione arteriosa nella popolazione diabetica di tipo 2?

a. 30-40%
b. 50%
c. 60-80%
d. < 25%
e. > 90%

2. Nell'UKPDS Epidemiological study, una diminuzione di 10 mmHg dei valori medi della pressione arteriosa sistolica era associato a una riduzione del rischio di comparsa di complicanze correlate al diabete. Di che entità era, in percentuale, la riduzione?

a. 8%
b. 15%
c. 45%
d. 12%
e. 10%

3. Qual è il target pressorio, alla luce delle numerose evidenze, condivise dalle linee guida internazionali per il soggetto diabetico?

a. < 130/80 mmHg
b. ≤ 130/80 mmHg
c. ≤ 130/85 mmHg
d. ≤ 140/85 mmHg
e. < 140/90 mmHg

4. Secondo i dati epidemiologici, qual è la percentuale dei diabetici di tipo 2, ipertesi che hanno, secondo le raccomandazioni, raggiunto l'obiettivo pressorio?

a. 35%
b. 8%
c. 6%
d. 65%
e. 3,5%

5. Secondo i dati emersi da numerosi studi clinici, quanti angenti anti-ipertensivi sono necessari per raggiungere i targets pressori raccomandati dalle linee guida nei soggetti diabetici ipertesi?

a. 1, ma a dosaggio massimale
b. 2
c. ≥ 2
d. ≥ 3
e. > 4 < 6

MeDia 2006;6:21-27

Criteri per la valutazione dell'invalidità: diritti del paziente diabetico

Parole chiave
Tutela della disabilità • Diabete • Benefici assistenziali

Key words
Disability protection • Diabetes • Assistite benefits

Riassunto
Tenuto conto della relativa alta incidenza della malattia diabetica nella popolazione del nostro Paese e delle condizioni patologiche invalidanti ad essa correlabili, si è ritenuto produttivo trattare le problematiche di carattere medico-legale che interessano il paziente diabetico, onde fornire un adeguato supporto al Medico di Medicina Generale ed allo specialista, al fine di dare l'opportunità al soggetto diabetico di usufruire di tutte quelle agevolazioni previste dalle leggi dello Stato, sia di carattere sanitario, sia di carattere previdenziale. Ciò in relazione al fatto che manca nel nostro sistema sanitario nazionale quel supporto specialistico che può essere fornito dal medico-legale ad ogni paziente, ritenendosi che le problematiche medico-legali possano essere comprese, per quanto riguarda l'assistenza al malato, esclusivamente nelle visite fiscali e nelle visite di carattere amministrativo e considerando che ogni cittadino possa accedere alle prestazioni previdenziali su consiglio di altri malati che hanno già percorso l'iter burocratico.

Summary
Due to relatively high incidence of diabetic disease among population of our country and to its correlated invalidating pathologic conditions, it has been considered productive to evaluate medic-legal arguments interesting the diabetic patient to give an adequately support vs. *general medicine operators or specialists, encouraging the diabetic patientes to acquire all those facilities provided by either health or insurance national legislative acts. This, because in our national health service a medic-legal specialistic support is lacking, and because it is believed the medic-legal aspects are confined, as regard the attendance to the sick, exclusively among fiscal or administrative visits.*

Giulio Cardia
Elvira Ventura Spagnolo*
Dipartimento di P.A.S.S.I., Facoltà di Medicina e Chirurgia, *Dipartimento di Medicina Sociale del Territorio, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università di Messina, U.O. di Medicina Legale, A.O.U. Policlinico "G. Martino", Messina

Corrispondenza Giulio Cardia
gcardia@unime.it

Introduzione

Il diabete è costituito da un quadro morboso correlabile all'effetto di cause di natura diversa, nelle quali possono interagire, con meccanismi differenti ed in modo variabile, fattori ereditari e fattori ambientali. In definitiva è una sindrome costituita da malattie metaboliche che hanno come fattore comune l'iperglicemia. Con il manifestarsi dei sintomi clinici la malattia diabetica può assumere, pertanto, caratteri che possono diversificarsi in relazione alla gravità, alla evoluzione e sensibilità alla terapia; per tale motivo, una corretta interpretazione del dato clinico non può non costituire il cardine della valutazione in ambito medico-legale. Ed appunto in tale ottica è da ritenere indispensabile, per colui il quale è chiamato ad esprimere il proprio giudizio medico-legale, procedere, preliminarmente, ad una corretta valutazione

nosologica, considerando comunque che detta valutazione deve costituire la base di partenza per la successiva elaborazione valutativa dei dati ai fini della valutazione dello stato invalidante del paziente. Peraltro, trattandosi di malattia a non escludibile, continua, evoluzione peggiorativa, l'entità del quadro morboso valutato non può ritenersi stabilizzato al momento di un primitivo approccio col malato; anche lo stato invalidante sarà, pertanto, suscettibile di rivalutazione nel tempo. Da ciò ne deriva che per detta infermità sono state previste in ambito valutativo medico-legale diverse collocazioni dello stato invalidante, sia di carattere assistenziale, sia previdenziale, note al medico-legale poiché pertinenti al suo ambito disciplinare, ma purtroppo, talvolta poco conosciute dal medico di famiglia che ha più dimestichezza con le problematiche di carattere clinico e terapeutico, piuttosto che quelle valutative, con i vari risvolti previdenziali ed assistenziali previsti dal legislatore. Ed è proprio per tali motivazioni che si rende necessario trattare, preliminarmente alle problematiche valutative medico-legali, ed in modo sintetico, gli aspetti clinici ed eziopatogenetici della malattia, necessari come basi di riferimento per la collocazione valutativa della stessa e delle complicanze ad essa riferibili.

Una semplicistica basilare valutazione della malattia prevede infatti la classificazione in due forme principali: il diabete mellito di tipo 1, dovuto a distruzione delle cellule del pancreas che producono insulina (cellule beta) ed il tipo 2, caratterizzato dalla insufficiente produzione di insulina da parte delle cellule beta e/o da un difetto di azione dell'insulina stessa. Tuttavia, nell'ambito di dette forme si può avere una certa eterogeneità di casi, che è in rapporto probabilmente ai meccanismi diversi con cui si può realizzare il deficit di attività dell'insulina. Altre forme di diabete sono quelle associate ad altre malattie ed il diabete che compare in corso di gravidanza (gestazionale) [1]. La prevalenza del diabete in Italia è stimata intorno al 4% della popolazione ed aumenta con l'età [2]. Secondo la stessa stima, circa un caso su dieci è costituito dal diabete di tipo 1; mentre è probabile che circa un terzo dei casi di diabete di tipo 2 già insorto, essendo asintomatico, non venga correttamente diagnosticato [2]. Le proiezioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità prevedono il rischio che i casi di malattia diabetica in Europa possano comunque, purtroppo, raddoppiarsi entro il 2025, a causa dell'aumento dei fattori di rischio quali l'invecchiamento della popolazione, la sedentarietà e, soprattutto, le scorrette abitudini alimentari [2 3]. Il diabete è causa di complicanze croniche invalidanti che coinvolgono principalmente l'occhio, il rene, il sistema nervoso periferico ed il sistema cardiocircolatorio. È attualmente una delle principali cause di insufficienza renale e, soprattutto, di amputazioni degli arti inferiori per cause non traumatiche, nonché di rischio di infarto miocardico e di ictus cerebrale. Altra incidenza piuttosto frequente, ed altamente invalidante anche in ambito lavorativo, è costituita dalle turbe del visus sino alla cecità [3].

Nel nostro Paese non esiste un sistema di registrazione delle patologie croniche qual è il diabete e pertanto non sono disponibili dati affidabili sulla prevalenza della malattia diabetica. L'unica fonte disponibile, per eventuali valutazioni statistiche, potrebbe essere quella relativa alla concessione dell'esenzione per patologia che, seppur non esaustiva, potrebbe rappresentare un indicatore della prevalenza. Inoltre dati epidemiologici consultati documentano che almeno il 30% della popolazione diabetica è affetta da retinopatia e che annualmente l'1% viene colpito dalle forme gravi della stessa [2].

In tale ottica si ritiene di condividere i rilievi che i costi umani, sociali ed economici conseguenti alle complicanze diabetiche richiederebbero una immediata applicazione di tutti quei provvedimenti preventivi che hanno già dimostrato la loro efficacia in altri Paesi nei quali sono già stati attuati.

Norme legislative

Il primo provvedimento legislativo organico del Nostro Paese che si rivolge specificatamente al settore della diabetologia è rappresentato dalla legge 115 del 16 marzo 1987, dal titolo "Disposizioni per la prevenzione e la cura del diabete mellito". Uno degli aspetti più qualificanti della legge è rappresentato dal rilievo dato alla prevenzione, strumento fondamentale per la lotta al diabete e, soprattutto, alle sue complicanze che condizionano negativamente la qualità e l'aspettativa di vita dei pazienti, e gravano pesantemente sulla spesa sanitaria, già di per sé molto elevata in questo settore. L'art. 8 della stessa legge tutela i pazienti diabetici dalla eventuale discriminazione che talora viene ingiustamente esercitata nei loro confronti nel mondo del lavoro, sottolineando che il diabete senza complicanze non costituisce impedimento al rilascio del certificato di idoneità fisica per l'iscrizione alle scuole, allo svolgimento di attività sportive a carattere non agonistico e, soprattutto, all'accesso ai posti di lavoro [4].

Per quanto riguarda la concessione, ovvero il rinnovo, della patente per i soggetti affetti da diabete si rileva che le disposizioni legislative hanno subito, negli anni, tante e tali modifiche da rendere necessario un intervento da parte del Ministero per collegare armonicamente le varie norme [5-7]. L'attuale normativa [5] prevede, nello specifico (art 119, 4d-bis) una stretta collaborazione fra i

servizi di Diabetologia e le Commissioni Mediche Locali preposte per la valutazione della idoneità alla guida di motoveicoli ed autoveicoli dei soggetti diabetici: "*l'accertamento dei requisiti fisici è effettuato da commissioni mediche locali costituite in ogni provincia presso le unità sanitarie locali del capoluogo di provincia, nei riguardi: … dei soggetti affetti da diabete per il conseguimento, la revisione o la conferma delle patenti C, D, CE, DE e sottocategorie. In tal caso la commissione medica è integrata da un medico specialista diabetologo, sia ai fini degli accertamenti relativi alla specifica patologia sia ai fini dell'espressione del giudizio finale*".

Il diabete, in quanto patologia invalidante, dà anche diritto ad accedere a tutte le agevolazioni, rapportate al grado di invalidità, previste dalle leggi attuali (benefici economici ed assistenziali): diritto all'inserimento nelle liste per la collocazione obbligatoria; elevazione dei limiti di età nei concorsi pubblici per soggetti riconosciuti invalidi al 34%; diritto ad ottenere mansioni compatibili con l'infermità invalidante; maggiori garanzie per la conservazione del posto di lavoro; eventuale diritto ad alcune forme di sovvenzionamento, tessera gratuita per i mezzi pubblici per gli invalidi dal 67% al 100% e riduzione del 70% del costo dal 51% al 66% di invalidità. Altri diritti sono sanciti dalla legge 5 febbraio 1992, n. 104, così come chiarito dalla Circolare dell'Istituto Nazionale della Previdenza Sociale n. 128 dell'11/7/2003; tra questi: il diritto per i parenti all'ottenimento di particolari agevolazioni per permettere l'assistenza del paziente; ovvero la precedenza nell'assegnazione della sede di lavoro [8-17].

Quanto ai benefici economici previsti dalla legge per gli invalidi civili va rilevato che l'assegno mensile di invalidità (provvidenza economica concessa agli invalidi civili rientranti nella fascia di età considerata lavorativa – 18°-65° anno di età – aventi una riduzione della capacità lavorativa pari o superiore al 74% ed inferiore al 100%) è subordinato ad altri requisiti: cittadinanza, limiti di reddito (per l'anno 2005 il limite non doveva essere superiore ad € 4.017,26), incollocabilità al lavoro, incompatibilità con altre prestazioni pensionistiche (pensioni INPS).

Per quanto concerne le problematiche relative all'invalidità del soggetto diabetico, i primi provvedimenti del legislatore risultano costituiti dalla legge 118 del 30 marzo 1971 e dal Decreto Ministeriale n. 282 del 27 luglio 1980, che attribuivano al diabete invalidità da un minimo del 31-40% (diabete di media gravità), ad un massimo del 71-80% (diabete insulino-dipendente, complicato con grave compromissione dello stato generale). Le altre possibili complicanze venivano considerate separatamente dal diabete. Detti parametri valutativi sono stati sostituiti dal Decreto Ministeriale n. 43 del 5/2/1992, che ha previsto una distinzione in quattro classi:

- classe I: diabete mellito tipo 2 (non insulino-dipendente) con buon controllo metabolico (tasso glicemico a digiuno mg 150/dl e tasso glicemico dopo pasto mg 180-200/dl). I soggetti che ne sono affetti possono svolgere anche attività impegnative sul piano fisico;
- classe II: diabete mellito tipo 1 (insulino-dipendente) con buon controllo metabolico (tasso glicemico a digiuno mg 150/dl e tasso glicemico dopo pasto mg 180-200/dl). Diabete mellito tipo 1 e 2 con iniziali manifestazioni micro- e macro-angiopatiche rilevabili solo con esami strumentali. L'attività fisica può rappresentare un fattore terapeutico essenziale in quanto incrementa la tolleranza al glucosio e migliora l'assetto lipidico se alterato;
- classe III: diabete mellito insulino-dipendente con mediocre controllo metabolico (tasso glicemico a digiuno mg 150/dl e tasso glicemico dopo pasto mg 180-200/dl) con iperlipidemia o con crisi ipoglicemiche frequenti (nonostante una terapia corretta ed una buona osservanza da parte del paziente). Diabete mellito tipo 1 e 2 con complicanze micro- e/o macroangiopatiche con sintomatologia clinica di medio grado;
- classe IV: diabete mellito complicato da nefropatia con insufficienza renale cronica e/o retinopatia proliferante, maculopatia, emorragie vitreali e/o arteriopatia ostruttiva con grave claudicatio o amputazione di un arto.

L'attività fisica e lavorativa per le forme gravi e mediogravi, specie se si tratta di lavori pesanti, dovrebbe essere evitata in quanto potrebbe compromettere ulteriormente lo stato di salute del soggetto.

A tal proposito si rammenta che l'*American General of Occupational Medicine* stabilisce che il soggetto diabetico dovrebbe essere escluso dal lavoro:

- se presenta crisi ipoglicemiche frequenti in corso di trattamento insulinico;
- se presenta complicanze vascolari;
- se svolge un lavoro pericoloso per sé e per gli altri come ad esempio quello di gruista, carpentiere, trattorista, camionista etc. o se svolge lavori che implichino una particolare responsabilità tecnica e che richiedano un particolare stato attentivo.

In sintesi il giudizio di invalidità dipenderà dalla gravità della malattia diabetica e dalla ripercussione della stessa sull'economia dell'intero organismo e dalle sue conseguenze sulla capacità di lavoro del soggetto.

La distinzione in classi sopra riportata, che tiene conto del controllo metabolico e della possibile associazione di

complicanze quali retinopatia, nefropatia e vasculopatia, viene meglio rappresentata nella Tabella che segue (Tab. I). In essa per la I e la II classe la valutazione è formulata in base ad un criterio analogico.

Tabella I. Classificazione in quattro classi del diabete mellito: per la I e II classe viene adottato un criterio analogico.

Classe	*Tipo di diabete mellito*	*Glicemia a digiuno mg/dl*	*Glicemia post-prandiale mg/dl*	*Retinopatia*	*Nefropatia*	*Vasculopatia*	*Percentuale di invalidità*
I	II	< 150	180-200	No	No	No	11-20%
II a	I	< 150	180-200	No	No	No	21-30%
III b	I o II			Iniziale microangiopatia solo strumentale			31-40%
III a	I o II			Non prolif.	Microalbumin.	Arter. iniz.	41-50%
III b	I	< 150	180-200	Iperlipidemia e/o crisi iperglicemiche			51-60%
IV	I o II			Proliferante con emorragia vitrea e maculopatia	Insufficienza renale cronica	Claudicatio grave, amputazione di un arto	91-100%

La stessa legge che tratta delle minorazioni previste per la I.C. classifica infatti lo stato di invalidità riferibile alla malattia diabetica, con le possibili complicanze ad essa correlate, suddividendole in tre fasce (Tab. II).
Non si può non osservare comunque che l'interpretazione delle norme valutative, comprese nella suddetta Tabella, risulta purtroppo alquanto generica e talvolta demanda la stessa interpretazione e quindi la valutazione ai singoli componenti delle Commissioni Mediche determinando di fatto una possibile disparità valutativa tra una Commissione ed un'altra, ovvero tra una Commissione ed una eventuale CTU al quale, come previsto dalla legge, viene talora demandato il compito di valutare.

Per quanto riguarda il riconoscimento dello stato invalidante si ritiene utile segnalare l'iter procedurale da seguire:

a) il paziente diabetico (richiedente) potrà presentare la domanda alla competente Commissione Medica dell'ASL di appartenenza con allegato il certificato medico, redatto da sanitario di fiducia su apposito modulo, attestante la patologia invalidante;
b) entro tre mesi dalla data di presentazione della domanda la Commissione Medica dovrebbe fissare data e luogo in cui il soggetto verrà sottoposto a visita medica. In tale sede il paziente è opportuno che produca tutta la documentazione sanitaria in suo possesso, comprovante l'esistenza dell'infermità che ha causato lo stato invalidante; inoltre durante la visita medica è possibile farsi assistere da un medico di fiducia. (Qualora entro il termine di tre mesi il richiedente non

Tabella II. Percentuali di invalidità previste per il diabete dal D.M. n. 43 del 5/2/1992.

Codice	*Fascia*	*Min*	*Max*	*Fisso*
9309	Diabete mellito tipo 1° o 2° con complicanze micro-macro-angiopatiche con manifestazioni cliniche di medio grado (classe III)	41	50	—
9310	Diabete mellito insulino-dipendente con mediocre controllo metabolico e iperlipidemia o con crisi ipoglicemiche frequenti nonostante terapia (classe III)	51	60	—
9311	Diabete mellito complicato da grave nefropatia e/o retinopatia proliferante, maculopatia, emorragie vitreali e/o arteriopatia ostruttiva (classe IV)	91	100	—

e) qualora la Commissione Medica abbia espresso parere negativo, avverso tale decisione, il richiedente può proporre ricorso alla competente autorità giudiziaria,

Tabella III. Benefici previsti dalla legge.

Disposizione legislativa	*Età*	*Percentuale invalidità minima*	*Benefici*
Legge n. 118/71 art. 2 D.M. Sanità 20/12/88	Per tutti	34% o con difficoltà persistenti a svolgere le funzioni proprie dell'età	Status di invalido Protesi ed ausilio
Legge n. 482/68 art. 1 Legge n. 509/88 art. 7 C.re Min. Lav. N. 3/90	18-55	46%	Collocamento obbligatorio
Legge n. 509/88 art. 10	18-65	51%	Congedo per cure
Legge n. 8/90 art. 3	Per tutti	67%	Esenzione ticket
Legge n. 118/71 art. 13 Legge n. 509/88 art. 9	18-65	74%	Assegno mensile
Legge n. 289/90 art. 1	< 18	Soggetti con difficoltà persistenti a svolgere i compiti e le funzioni della propria età	Indennità mensile di frequenza
Legge n. 118/71 art. 12 Legge n. 509/88 art. 8	18-65	100%	Pensione inabilità
Legge n. 18/80 art. 1 Legge n. 508/88 art. 1	Per tutti	Soggetti con impossibilità a deambulare senza accompagnatore o con impossibilità a compiere autonomamente gli atti della vita quotidiana	Indennità di accompagnamento

venga convocato per la visita dalla Commissione ASL, lo stesso potrà presentare diffida all'Assessorato alla Sanità della Regione territorialmente competente che provvederà a fissare la data della visita entro il termine complessivo di 9 mesi dalla data di presentazione della domanda. Inoltre nei casi in cui il paziente si trovi in condizioni cliniche tali da non potersi presentare alla visita, lo stesso può richiedere alla Commissione Medica ASL di disporre una visita domiciliare);

c) se la Commissione Medica dell'ASL accerta l'invalidità trasmette copia del verbale di visita, completo della documentazione, alla Commissione medica di verifica competente per il territorio;

d) entro 60 giorni la Commissione Medica di verifica dovrà pronunciarsi in merito al giudizio emesso dalla Commissione medica dell'ASL. Inoltre qualora la Commissione Medica di verifica non condivida il giudizio medico-legale espresso dalla Commissione medica dell'ASL può sottoporre il richiedente a visita diretta o può invitare l'ASL a sottoporre il richiedente ad accertamenti specialistici;

entro il termine perentorio di sei mesi dalla data di comunicazione, ai sensi dell'art. 42 comma 3 del D.L. 269 del 2003, convertito con modificazioni della legge 326 del 2003 [18].

Va segnalato infine che i soggetti affetti da diabete mellito, o da altre particolari patologie, sottoposti a visita da parte della Commissione per Invalidi Civili e riconosciuti invalidi con una percentuale superiore al 75% hanno diritto alla esenzione dalla partecipazione alla spesa sanitaria (ticket). Per ritirare la tessera di esenzione è necessario presentarsi agli uffici dell'ASL muniti di copia del verbale di invalidità o certificazione medica specialistica di struttura pubblica attestante la patologia.

Altre norme legislative prevedono che la presenza di diabete mellito sia pregiudizievole per il servizio militare. Il DPR 1008 del 2/9/85 riporta l'elenco delle imperfezioni

ed infermità causa di non idoneità al servizio militare. In detto elenco, suddiviso per gruppi di infermità, il diabete mellito trova spazio nel gruppo: "Disendocrinopatie, Dismetabolismi ed Enzimopatie", che comprende; a) il diabete insulare, le altre glicosurie iperglicemiche e le alterazioni del ricambio gravi; b) le glicosurie normoglicemiche e le altre alterazioni del ricambio meno gravi; c) il favismo; d) le altre enzimopatie (Gilbert, tesaurismosi etc.) di notevole grado. Detta problematica rivestiva comunque in passato una veste alquanto diversa rispetto ad oggi, tenuto conto delle mutate normative che regolano il servizio di leva.
La Tabella III riassume infine le leggi ed i benefici ottenibili in base alla percentuale di invalidità raggiunta e l'età del paziente.

Bibliografia

1. Boscherini B, Manca Bitti ML. *Diabete mellito*. In: *Enciclopedia Medica Italiana*. Firenze: Ed. USES 1989;I:2112-5.
2. King H, Aubert RE, Herman WH. *Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates and projections*. Diabetes Care 1998;21:1414-31.
3. Winer N, Owers JR. *Epidemiology of Diabetes*. J Clin Pharmacol 2004;44:397-405.
4. Decreto Legge 115/87. *Disposizioni per la prevenzione e la cura del Diabete Mellito*. Gazzetta Ufficiale n. 71 del 26/03/1987.
5. Decreto Legge n. 151 del 27/06/2003. Gazzetta Ufficiale n. 186 del 12/08/2003, supplemento ordinario n. 133.
6. Stevens AB, Roberts M, McKane R, Atkinson AB, Bell PM, Hayes JR. *Motor vehicle driving among diabetics taking insulin and non-diabetics*. Br Med J 1989;299:591-8.
7. Poggiali A, Fornasini P. *L'idoneità alla guida nella normative italiana: a quanto un ravvicinamento alle norme comunitarie?* Riv It Med Leg 2001;XXIII:325-42.
8. Roccella A, Lucca M, Bruno V, Pacchiorotti A. *Progetto di un protocollo diagnostico valutativo sulla patologia diabetica in campo previdenziale*. Rassegna di Medicina Legale e Previdenziale 1994;VII:3.
9. Carboni M, Ghenga R, Roscio G. *Note critiche riguardanti la percentuale di invalidità concernenti le affezioni oculari*. Rivista di Medicina Aeronautica e Spaziale 1995;52:48.
10. Pannarale MR, Ghenga R, Malagola R, Pannarale L. *La retinopatia nel lavoratore diabetico*. Difesa Sociale 1992;1:149-64.
11. Scorretti C, Ricci P. *L'inserimento lavorativo dei diasabili. Attualità e tendenze*. Riv Ital Med Leg 1997;2:343-64.
12. Cimaglia G, Covatta. *La valutazione medico legale dell'invalidità civile*. In: *Teoria e pratica del diritto: l'invalidità civile e la tutela della disabilità, vol. II*. Milano: Giuffrè Editore 2005, p. 10-88.
13. Fiori A. *La misura dell'invalidità*. Riv Ital Med Leg 1985;7:3-10.
14. Belloni M, De Zorzi L. *Applicazione dei benefici previsti a favore dei portatori di handicap grave ai sensi dell'art. 33 della legge 104/92. Proposta operativa*. Rass Med Leg Prev 1997;1:7.
15. Legge 30/3/1971 n. 118. Gazzetta Ufficiale 2/4/1971, n. 82.
16. Legge 5/2/1992 n. 104. Gazzetta Ufficiale 17/2/1992, n. 39 supplemento ordinario. *Legge quadro per l'assistenza, l'integrazione sociale ed i diritti delle persone handicappate*.
17. D.L. 30/9/2003 n. 269 art. 42 comma 3. Gazzetta Ufficiale 2/10/2003 n. 229, supplemento ordinario.
18. Legge 24/11/2003, n. 326. Gazzetta Ufficiale 25/11/2003, n. 274, supplemento ordinario.

Sezione di autovalutazione

1. Ai sensi di quale legge i pazienti diabetici possono usufruire del diritto di precedenza nell'assegnazione della sede di lavoro?

a. Legge 30/3/1971 n. 118
b. Legge 5/2/1992 n. 104
c. D.L. 30/9/2003 n. 269 art. 42 comma 3
d. Legge 24/11/2003, n. 326
e. Nessuna delle precedenti

2. Qual è il tasso minimo percentuale di riduzione permanente della capacità lavorativa che consente di ottenere l'assegno mensile di invalidità?

a. 34%
b. 51%
c. 61%
d. 74%
e. 80%

3. Per ottenere l'assegno mensile di invalidità civile si dovrà presentare domanda a.

a. INPS
b. INAIL
c. ASL di appartenenza
d. Ministero della Sanità
e. Tutte le precedenti

4. Quale Commissione dovrà visitare il soggetto che ha inoltrato domanda per l'ottenimento dell'invalidità civile?

a. la Commissione Medica Ospedaliera
b. l'INPS
c. la Commissione di Verifica, organo del Ministero dell'Economia e delle Finanze
d. la Commissione Medica dell'ASL di appartenenza
e. Nessuna delle suddette

MeDia 2006;6:28-34

Considerazioni cliniche sui risultati aggiornati dello studio PROactive.

Studio prospettico randomizzato controllato per la prevenzione mediante trattamento a lungo termine con pioglitazone degli eventi cardiovascolari nel diabete di tipo 2 in una popolazione ad alto rischio

Parole chiave
Macroangiopatia Diabetica • Diabete di tipo 2 • Pioglitazone

Key words
Diabetic macroangiopathy • Type 2 Diabetes • Pioglitazone

Introduzione

Lo studio Proactive (*PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macro Vascular Events*) [1] ha avuto come obiettivo quello di dimostrare la possibilità di ridurre la morbilità e la mortalità per eventi cardiovascolari in soggetti affetti da diabete di tipo 2 mediante l'uso del pioglitazone, un farmaco appartenente alla nuova classe dei glitazonici (tiazolidinedioni). È noto che la popolazione affetta da diabete di tipo 2 è esposta ad un rischio di ictus, infarto del miocardio ed occlusione di vasi periferici molto più elevata rispetto alla popolazione generale, con una conseguente riduzione dell'aspettativa di vita di circa 8 anni [2]. Gli studi condotti fino ad ora, ed in particolare lo UKPDS, avevano dimostrato la possibilità di ridurre significativamente le complicanze microangiopatiche nel diabete di tipo 2 mediante una terapia intensiva in grado di garantire un equilibrio metabolico migliore rispetto ad un gruppo di controllo in terapia non intensificata, mentre non si era potuto dimostrare un significativo impatto sull'evoluzione della macroangiopatia [3]. Il Pioglitazone è un agonista del PPAR gamma (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma*) il cui effetto metabolico nel soggetto diabetico è caratterizzato da una riduzione della glicemia, da un miglioramento della sensibilità all'insulina e da un miglioramento dell'assetto lipidico rappresentato da una riduzione dei livelli di trigliceridi, un incremento del colesterolo HDL ed un aumento del volume delle particelle HDL. Inoltre è stato dimostrato che il Pioglitazone è in grado di modificare positivamente una serie di fattori coinvolti nell'evoluzione dell'aterosclerosi in generale e della macroangiopatia diabetica in particolare, determinando la riduzione della Proteina C Reattiva (PCR), l'attenuazione della proliferazione delle cellule muscolari lisce e della migrazione cellulare ed in generale riducendo il processo infiammatorio vascolare. È stato dimostrato, inoltre, un significativo effetto positivo sulla ipertensione arteriosa [4].

Disegno dello studio

Sulla base di tali presupposti è stato impostato lo studio multicentrico internazionale Proactive, caratterizzato da un disegno prospettico, randomizzato, in doppio cieco con un gruppo di controllo trattato con placebo [5]. I criteri di inclusione più caratterizzanti erano rappresentati dalla presenza di diabete mellito di tipo 2 in soggetti che avessero già presentato eventi vascolari di rilievo quali ictus, infarto del miocardio, sindrome coronarica

Massimo Massi Benedetti
Istituto di Medicina Interna e Scienze Endocrine e Metaboliche, Università di Perugia

massi@unipg.it **Corrispondenza**

acuta, interventi di angioplastica o di by-pass coronarici, evidenza oggettiva di coronaropatia e di arteriopatia periferica. I principali criteri di esclusione dallo studio erano rappresentati dal diabete mellito di tipo 1, trattamento con la sola terapia insulinica, insufficienza cardiaca di grado II-IV della scala NYHA (*New York Heart Association*), insufficienza renale od epatica gravi, pregresso trattamento con glitazonici. Il protocollo di studio prevedeva la somministrazione in doppio cieco di pioglitazone con titolazione forzata fino alla dose massima di 45 mg in aggiunta ai farmaci ipoglicemizzanti, attivi sul metabolismo lipidico, ipotensivi, e cardiovascolari già in atto. Veniva, inoltre, consigliato di intensificare tali terapie al fine di raggiungere i target terapeutici indicati dalle linee guida della *International Diabetes Federation, European Region* (IDF-E). L'obiettivo primario dello studio era rappresentato dal tempo trascorso dal momento della randomizzazione fino alla occorrenza di uno dei seguenti eventi: mortalità per qualunque causa, infarto non fatale del miocardio (incluso l'infarto silente), ictus cerebrale, amputazioni maggiori (al disopra della caviglia), sindrome coronarica acuta, interventi di angioplastica e di by-pass coronarici, interventi di rivascolarizzazione periferica. L'obiettivo secondario principale predefinito era rappresentato dal tempo trascorso dal momento della randomizzazione fino alla occorrenza di mortalità per qualunque causa, infarto del miocardio (escluso l'infarto silente), ictus cerebrale. La durata dello studio era determinata dalla ricorrenza di almeno 760 eventi e dalla esposizione al farmaco di tutti i soggetti per almeno 36 mesi.

Caratteristiche di base della popolazione studiata

Lo studio è stato condotto in 19 paesi (Austria, Belgio, Danimarca, Estonia, Finlandia, Francia, Germania, Inghilterra, Italia, Lettonia, Lituania, Norvegia, Olanda, Polonia, Repubblica Ceca, Slovacchia, Svezia, Svizzera, Ungheria) dove sono stati reclutati complessivamente 5238 soggetti randomizzati in due gruppi: il gruppo esposto al pioglitazone (2605 soggetti) ed il gruppo di controllo (2633 soggetti). A testimonianza della rigorosità della gestione dello studio basti considerare che solo due soggetti, uno per ciascuno dei due gruppi, sono stati persi al follow-up. Le caratteristiche cliniche e la terapia assunta all'inizio dello studio sono riportate nella Tabella I, dalla quale si evince la sostanziale identità dei due gruppi e la rilevante presenza di pregressi eventi cardiovascolari. A riprova della severità dello stato delle complicanze della popolazione osservata, si deve notare come la maggior parte dei soggetti presentava più di uno degli eventi vascolari pregressi richiesti per l'inclusione nello studio.

Risultati metabolici

Al termine dello studio si osservava un significativo miglioramento del controllo metabolico nei soggetti in trattamento con pioglitazone rispetto ai soggetti trattati con placebo, caratterizzato da una più significativa riduzione dei livelli di emoglobina glicosilata e dei trigliceridi e da un incremento del colesterolo HDL. In tale gruppo si osservava, inoltre un modesto, ma significativo decremento della pressione arteriosa sistolica (Tab. II).

Terapia farmacologica

In ottemperanza alle indicazioni del protocollo di studio che prevedeva il dosaggio forzato del farmaco, il 95% dei soggetti del gruppo esposto al pioglitazone ha raggiunto la dose massima prevista di 45 mg/die al termine dei primi tre mesi di titolazione. Nel corso dello studio, seguendo l'indicazione di perseguire i target terapeutici delle linee guida dell'IDF-E (*International Diabetes Federation Europe*), si è assistito in entrambi i gruppi ad una intensificazione della terapia già in atto, che ha mostrato, peraltro, alcune significative differenze. Infatti, mentre si è assistito in entrambi i gruppi ad una riduzione rilevante nell'uso di sulfoniluree, nel gruppo di controllo si è osservato un incremento nell'uso di metformina e soprattutto il ricorso alla terapia insulinica in circa il 12% dei soggetti trattati. Nel gruppo esposto al pioglitazone si sono osservati, invece, una modesta riduzione dell'uso di metformina e soprattutto un ricorso significativamente inferiore all'uso di insulina che si è resa necessaria in meno del 3% dei casi. Al termine dello studio, pertanto, si è osservato che, a fronte di un miglior controllo glicemico, è stato necessario il ricorso alla terapia insulinica nel 50% in meno dei casi trattati con pioglitazone rispetto a quelli trattati con placebo (Fig. 1). Inoltre, in un significativo numero di casi del primo gruppo è stata interrotta la terapia insulinica attuata in combinazione con altri farmaci ipoglicemizzanti all'inizio dello studio. Il meccanismo attraverso il quale si è determinato tale effetto non è del tutto chiaro, ma può essere sostanzialmente ricondotto alla capacità del pioglitazone di ridurre la resistenza insulinica, al suo effetto ipoglicemizzante o all'effetto diretto sulla beta cellula di cui il pioglitazone sembra essere in grado di preservare la capacità secretiva [6]. Anche in relazione al controllo pressorio si è assistito ad una riduzione significativa, ancorché modesta, della pressione arteriosa

Tabella I. Caratteristiche basali della popolazione studiata.

	Pioglitazone (n = 2605)	*Placebo (n = 2633)*
Caratteristiche dei pazienti		
Maschio	1735 (67%)	1728 (66%)
Razza caucasica	2564 (98%)	2600 (99%)
Età (anni) (media SD)	61,9 (7,6)	61,6 (7,8)
Durata del diabete (anni) (mediana, IQR)	8 (4-13)	8 (4-14)
Indice di massa corporea (kg/m^2) (media, SD)	30,7 (4,7)	31,0 (4,8)
Pressione arteriosa: sistolica/diastolica (mmHg) (media SD)	144 (18)/83(10)	143 (18)/83(9)
Malattia microvascolare	1113 (43%)	1076 (41%)
Dati di laboratorio		
HBA_{1c} (%) (mediana, IQR)	7,8 (7,0-8,9)	7,9 (7,1-8,9)
Colesterolo LDL (mmol/L) (mediana, IQR)	2,9 (2,3-3,5)	2,9 (2,3-3,5)
Colesterolo HDL (mmol/L) (mediana, IQR)	1,1 (0,9-1,3)	1,1 (0,9-1,3)
Trigliceridi (mmol/L) (mediana, IQR)	1,8 (1,3-2,6)	1,8 (1,3-2,6)
Creatinina (µmol/L) (mediana, IQR)	79 (68-92)	79 (68-92,5)
Criteri di inclusione nello studio		
Precedente infarto miocardico	1230 (47%)	1215 (46%)
Precedente ictus	486 (19%)	498 (19%)
Pregressa angioplastica o bypass coronarico	804 (31%)	807 (31%)
Precedente sindrome coronarica acuta	355 (14%)	360 (14%)
Malattia coronarica documentata	1246 (48%)	1274 (48%)
Arteriopatia obliterante periferica	504 (19%)	539 (20%)
Numero di criteri di inclusione > 2	1223 (47%)	1278 (49%)
Terapia ipoglicemizzante		
Solo metformina	253 (10%)	261 (10%)
Solo solfuniluree	508 (20%)	493 (19%)
Metformina + sulfaniluree	654 (25%)	660 (25%)
Solo insulina	5 (< 1%)	8 (< 1%)
Insulina + metformina	456 (18%)	475 (18%)
Insulina + solfuniluree	209 (8%)	219 (8%)
Insulina + metformina + solfuniluree	105 (4%)	107 (4%)
Altra combinazione	306 (12%)	305 (12%)
Solo dieta	109 (4%)	105 (4%)

segue

pi, si è osservato un miglioramento significativamente maggiore nel gruppo trattato con pioglitazone. Relativamente alle altre terapie non si sono osservate differen-

continua

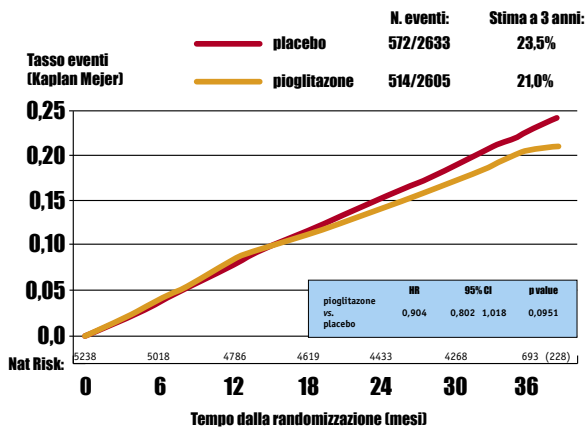
Tabella I.	*Pioglitazone (n = 2605)*	*Placebo (n = 2633)*
Terapia cardiovascolare all'ingresso		
β-bloccanti	1423 (55%)	1434 (54%)
ACE-inibitori	1630 (63%)	1658 (63%)
Inibitori recettore angiotensina II	170 (7%)	184 (7%)
Calcio antagonisti	892 (34%)	964 (37%)
Nitrati	1018 (39%)	1045 (40%)
Diuretici tiazidici	401 (15%)	430 (16%)
Diuretici dell'ansa	372 (14%)	378 (14%)
Terapia antiaggregante	2221 (85%)	2175 (83%)
Aspirina	1942 (75%)	1888 (72%)
Statine	1108 (43%)	1137 (43%)
Fibrati	264 (10%)	294 (11%)

Tabella II. Variazione dei dati di laboratorio dalla valutazione basale alla visita finale.

	Valori alla visita finale		*Variazioni dal basale*		
	Pioglitazone	*Placebo*	*Pioglitazone*	*Placebo*	*p*
			assoluta		
HbA_{1C} (%)	6,9	7,5	- 0,8	- 0,3	< 0,001
	mg/dL		% (relativa)		
Trigliceridi	142	159	- 11,4%	1,8%	< 0,001
Colesterolo HDL	50	46	19,0%	10,1%	< 0,001
Colesterolo LDL	116	112	7,2%	4,9%	= 0,003
	ratio		% (relativa)		
LDL/HDL	2,3	2,4	- 9,5	- 4,2	< 0,001
	(mmHg)		mediana		
Pressione arteriosa sistolica	139,4	140,7	- 3,0	0,0	0,0330
Pressione arteriosa diastolica	79,4	80,3	- 2,0	-1,0	0,1331

sistolica nel gruppo trattato con pioglitazone rispetto al gruppo di controllo, nonostante in quest'ultimo si sia osservato un incremento dell'uso dei farmaci ipotensivi maggiore che nel gruppo trattato con pioglitazone. È da notare, inoltre, l'incremento della terapia con statine in entrambi i gruppi, a testimonianza dell'impegno degli sperimentatori nel perseguire un controllo ottimale delle alterazioni dell'assetto lipidico. Anche in questo caso, nonostante una terapia tradizionale simile nei due gruppi, si è osservato un miglioramento significativamente maggiore nel gruppo trattato con pioglitazone. Relativamente alle altre terapie non si sono osservate differenze sostanziali fra i due gruppi, ad eccezione dell'uso di diuretici che è stato più frequente nei soggetti trattati con pioglitazone, con ogni verosimiglianza in relazione alla presenza di edemi che, come noto, rappresenta uno

Figura 1. Tempo per il raggiungimento dell'obiettivo primario composito.



degli effetti collaterali di maggior rilievo nella terapia con glitazoni (Tab. III).

Risultati sugli eventi cardiovascolari

Facendo riferimento all'obiettivo primario (tempo trascorso dal momento della randomizzazione fino alla occorrenza di uno dei seguenti eventi: mortalità per qualunque causa, infarto non fatale del miocardio incluso l'infarto silente, ictus cerebrale, amputazioni maggiori (al disopra della caviglia), sindrome coronarica acuta, interventi di angioplastica e di by-pass coronarici, interventi di rivascolarizzazione periferica), nonostante la tendenza ad un effetto positivo, il gruppo trattato con pioglitazone ha mostrato al termine dello studio una riduzione del rischio relativo del 10% rispetto al gruppo di controllo, non sufficiente per raggiungere la significatività statistica (Fig. 2). Al contrario l'obiettivo secondario principale (tempo trascorso dal momento della randomizzazione fino alla occorrenza di mortalità per qualunque causa, infarto del miocardio escluso l'infarto silente, ictus cerebrale) dimostrava una riduzione significativa del 16% rispetto al gruppo di controllo mostrando l'inizio del trend positivo fin dal sesto mese di trattamento (Fig. 3). Molto si è dibattuto sulla ragione della differenza riscontrata nei risultati osservati in relazione all'obiettivo primario ed all'obiettivo secondario principale. È ormai opinione consolidata che nell'obiettivo primario siano stati inclusi eventi la cui occorrenza non è direttamente determinata dalla evoluzione della malattia come nel caso di morte, infarto, ictus, ma dalla attitudine culturale prevalente e dalle risorse disponibili, come nel caso di interventi di rivascolarizzazione mediante angioplastica o by-pass sia a livello coronarico che periferico. È stato sottolineato come la significatività statistica sia stata raggiunta proprio per gli elementi clinicamente più rilevanti quali quelli dell'obiettivo secondario principale, la cui evoluzione è intrinsecamente correlata con la gravità della malattia [4] e non a fattori ambientali assistenziali.

Tabella III. Variazioni nelle terapie concomitanti alla visita finale.

	Variazione dal basale	
	Pioglitazone	*Placebo*
Insulina	+ 2,7%	+ 12,4%
Metformina	- 3,1%	+ 1,8%
Sulfaniluree	- 9,0%	- 9,6%
Diuretici tiazidici	+ 3,1%	+ 3,9%
Diuretici dell'ansa	+ 7,7%	+ 5,4%
Farmaci antiaggreganti	+ 2,9%	+ 5,1%
Aspirina	+ 1,7%	+ 2,2%
Statine	+ 12,5%	+ 12,3%
Fibrati	- 1,5%	- 1,1%
Terapia antipertensiva	+ 1,4%	+ 2,5%

Figura 2. Intervallo di tempo fino a: decesso, MI (Silente Escluso) o ictus.

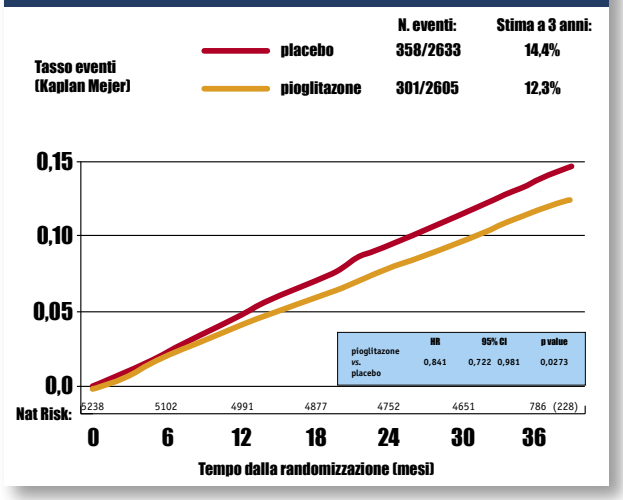


Figura 3. Tempo all'uso permanente di insulina.

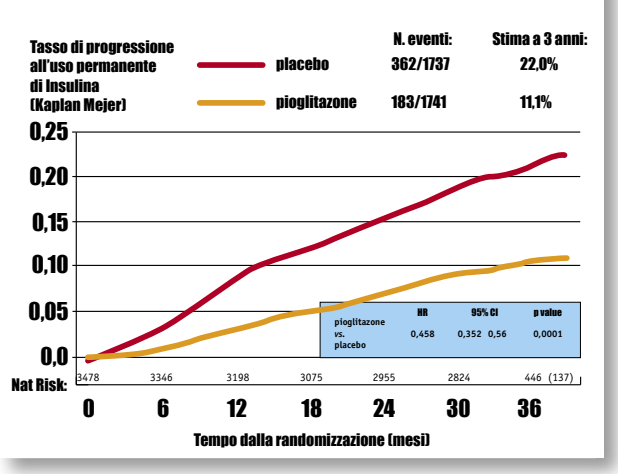


Figura 4. Intervallo di tempo fino a: decesso, MI (Silente Escluso).

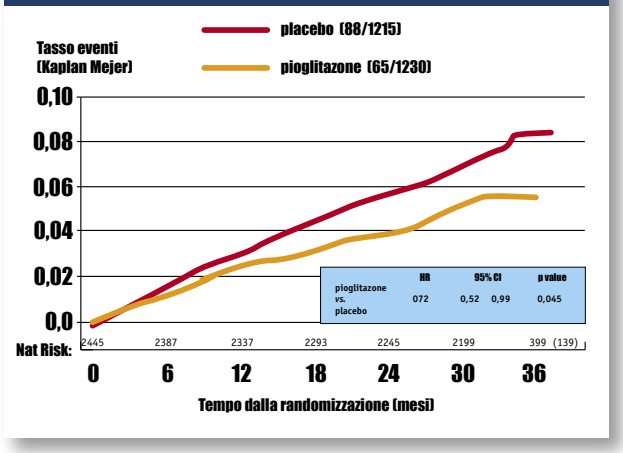
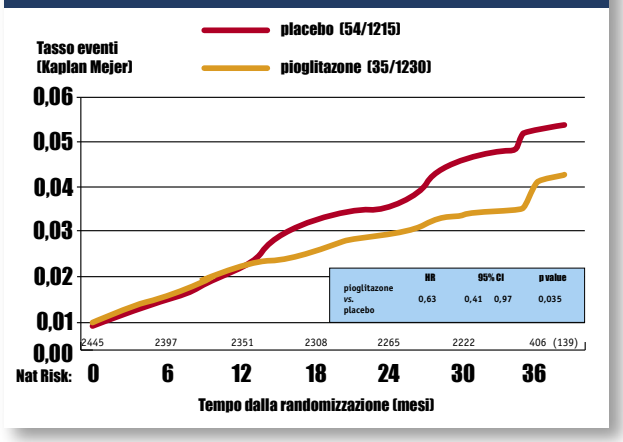


Figura 5. Tempo di ACS .



Analisi della ricorrenza di infarto del miocardio

Tale interpretazione è ulteriormente convalidata dai riscontri della analisi di sottogruppi come ad esempio la valutazione della ricorrenza di infarto del miocardio in soggetti che avessero già presentato un infarto prima della inclusione nello studio [7]. 2445 pazienti presentavano una storia clinica di infarto del miocardio al momento dell'arruolamento nello studio. Di questi 1230 erano stati randomizzati nel gruppo trattato con pioglitazone e 1215 nel gruppo di controllo. L'analisi statistica dei risultati ha evidenziato una significativa riduzione del 28% del rischio di infarto fatale e non fatale (Fig. 4) e del 37% del rischio di sindrome coronarica acuta (Fig. 5) nei soggetti trattati con pioglitazone rispetto al gruppo di controllo. I risultati metabolici erano sovrapponibili a quelli osservati nella totalità dei pazienti.

Meccanismo di azione

Dalla analisi dei dati fino ad ora eseguita non è possibile desumere dallo studio Proactive il meccanismo di azione attraverso il quale il pioglitazone esercita la sua azione positiva sulla progressione della macroangiopatia diabetica. Infatti nessuno dei risultati significativamente positivi riscontrati in termini di riduzione della emoglobina glicosilata e dei trigliceridi, incremento del colesterolo HDL, riduzione della pressione arteriosa è stato singolarmente statisticamente associato alla occorrenza degli eventi vascolari. Sembra, pertanto, che l'effetto positivo debba essere imputato alla concorrenza di tutti tali fattori nel loro insieme. Inoltre, si deve considerare che nel protocollo di studio non era prevista la valutazione dei fattori legati alla flogosi che possono giocare un ruolo rilevante nel meccanismo d'azione del farmaco. In effetti la scopo dello studio era quello di dimostrare l'effetto del pioglitazone sulla evoluzione delle complicanze vascolari nel diabete di tipo 2 e non quella di definirne il meccanismo di azione. Per tale scopo sarebbe stato necessario definire un protocollo di studio ad hoc difficilmente compatibile con la numerosità della casistica studiata.

Effetti collaterali

Nel corso dello studio il pioglitazone non ha mostrato alcun effetto negativo sulla funzionalità renale ed epatica; al contrario, si è osservata una riduzione delle transaminasi da ascrivere all'effetto positivo del farmaco nel ridurre la deposizione di grassi a livello epatico. Non è stato riscontrato, inoltre, alcun significativo effetto in termini di carcinogenesi. Come prevedibile, in relazione

al migliore controllo metabolico si è verificato un maggior numero di eventi ipoglicemici non gravi nel gruppo trattato con pioglitazone, mentre non vi è stata alcuna differenza in relazione ad eventi ipoglicemici severi. Nel gruppo trattato con pioglitazone è stato osservato un incremento di peso di circa 3,5 kg in parte dovuto al noto effetto sulla redistribuzione del tessuto adiposo dall'area splancnica alle aree periferiche con conseguente effetto positivo sulla resistenza insulinica, ed in parte da imputare alla ritenzione idrica. Nel 21,6% dei casi dei soggetti trattati con pioglitazone si è osservato, infatti, edema periferico rispetto al 13% nei soggetti di controllo. La natura dell'edema periferico è, comunque, ancora oggetto di dibattito e richiede ulteriori chiarificazioni; non è chiaro, infatti, se l'edema debba essere imputato ad un effetto periferico a livello di permeabilità vascolare ovvero a ritenzione idrica di origine renale. In tale contesto si inserisce il dibattito circa la occorrenza di scompenso cardiaco. Secondo i report degli sperimentatori, basati su di una valutazione clinica non standardizzata e per lo più non confermata da indagini strumentali specifiche, nei soggetti trattati con pioglitazone è stata riscontrata una maggiore frequenza di episodi di scompenso cardiaco (10,8%) rispetto al gruppo di controllo (7,5%). Il dubbio circa la reale entità di tale riscontro nasce dalla sostanziale sovrapponibilità delle morti dovute a scompenso cardiaco nei due gruppi (0,96% nel gruppo trattato con pioglitazone; 0,84% nel gruppo di controllo). Al momento attuale è in atto una revisione critica dei dati disponibili nel data-base dello studio al fine di chiarire definitivamente tale aspetto.

Conclusioni

Lo studio Proactive ha dimostrato per la prima volta la possibilità di prevenire l'evoluzione della macroangiopatia diabetica nel soggetto con diabete di tipo 2 attraverso un intervento farmacologico. Ha dimostrato, inoltre, che l'effetto del pioglitazone è indipendente dalla correzione del singolo elemento metabolico alterato in corso di diabete, ma deve essere ascritto ad una azione complessa di cui si conoscono molti dei fattori coinvolti, ma che deve essere ancora definita nei suoi meccanismi più specifici. È importante sottolineare, comunque, che l'effetto del pioglitazone è stato aggiuntivo, e non sostitutivo rispetto alle terapie già in atto, ed ottimizzate durante lo studio in entrambi i gruppi, volte a raggiungere il miglior compenso possibile in termini di metabolismo glicidico e lipidico, ed al controllo dell'ipertensione ed alla prevenzione del rischio cardiovascolare.
Lo studio ha confermato quanto già noto in termini di effetti collaterali, dimostrando la sostanziale sicurezza del pioglitazone soprattutto a livello epatico, la tendenza ad un modesto incremento del peso corporeo con una positiva redistribuzione del grasso dal distretto splancnico alle aree periferiche, una tendenza a determinare edemi periferici sulla cui natura è ancora aperto il dibattito, ed infine un possibile, ma non ancora certo, incremento degli episodi di scompenso cardiaco che, comunque, non determinano un aumento della mortalità cardiaca. È aperto il dibattito sulla possibilità di estrapolare i risultati dello studio Proactive a popolazioni diverse rispetto a quella studiata, che presentino un grado di evoluzione delle complicanze macroangiopatiche meno grave. In considerazione dell'effetto positivo riscontrato su di una popolazione gravemente compromessa è ipotizzabile che tale beneficio possa essere riscontrabile anche in soggetti diabetici che presentino complicanze meno avanzate od assenti, ma questo sicuramente non può essere derivato in modo diretto dai risultati dello studio. Infine la possibilità di estrapolare i risultati dall'intera classe dei glitazonici sembra inappropriata viste le differenze che sono state riscontrate negli specifici effetti dei singoli farmaci appartenenti a questa stessa classe.

Bibliografia

1. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi Benedetti M, Moules IK, et al. *Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the Proactive study (PROspective pioglytAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial*. Lancet 2005;366:1279-89.
2. Roper NA, Bilous RW, Kelly WF, Unwin NC, Connolly VM. *Excess mortality in a population with diabetes and the impact of material deprivation: longitudinal, population based study*. BMJ 2001;322:1389-93.
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)*. Lancet 1998;352:837-53.
4. Yki-jarvinen H. *Drug therapy: thiazolinedinediones*. N Engl J Med 2004;351:1106-18.
5. Charbonnel B, Dormandy J, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Skene A. *The prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events (PROactive): can pioglitazone reduce cardiovascular events in diabetes? Study design and baseline characteristics of 5238 patients*. Diabetes Care 2004;27:1647-53.
6. Walter H, Lubben G. *Potential role of oral thiazoledinedione therapy in preserving beta-cell function in type 2 diabetes mellitus*. Drugs 2005;65:1-13.
7. Erdmann E. *The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2445 patients with type 2 diabetes and preexisting myocardial infarction – Data from the PROactive Study*. Program and abstracts from the American Heart Association 2005 Scientific Sessions; November 13-16, 2005; Dallas, Texas. Late Breaking Clinical Trials IV.

MeDia 2006;6:35-39

La neuropatia diabetica dolorosa di Roberto. Quale trattamento …?

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 e adattati per la pubblicazione e la legge sulla privacy.

Caso clinico 1° step

Roberto, 62 anni, soffre di diabete mellito tipo 2 da 25 anni e da 10 anni di ipertensione arteriosa. È fumatore dall'età di 14 anni (12-15 sigarette/die). Dopo aver lavorato come magazziniere, ora è in pensione ed è piacevolmente coinvolto nell'attività di coach del basket giovanile del suo paese. Roberto è da sempre restio ai controlli periodici che il suo Medico di Medicina Generale (MMG) caldeggia.
È in trattamento con 3 compresse/die di metformina (850 mg) e due compresse/die di un'associazione di ramipril (5 mg) + idroclorotiazide (25 mg). Assume incostantemente l'ASA (100 mg/die).
Si presenta, presso il suo MMG lamentando, da circa 1 mese, parestesie formicolanti a carico dell'estremità distale degli arti inferiori che si manifestano, particolarmente, nelle ore notturne. Il paziente, però, dichiara che il vero motivo del consulto è la comparsa da qualche giorno, agli arti inferiori, di un dolore lancinante episodico, notturno, che gli impedisce il sonno, oltre a un "senso di bruciore superficiale" associato a crampi e "sensazione di spilli".
Il MMG, consulta la cartella clinica (informatica) e verifica l'andamento dei valori dell'HbA_{1c} e degli accertamenti per l'eventuale presenza di complicanze micromacroangiopatiche. Gli ultimi valori dell'HbA_{1c} sono i seguenti: gennaio 2006: 8,8%; luglio 2005: 8,5%; febbraio 2005: 9%; settembre 2004: 10,5%, marzo 2004: 7%. La pressione arteriosa (PA) appare, invece, ben controllata, con una media di 132/82 mmHg (ultime tre misurazioni). Non sono presenti, inoltre, segni o sintomi di complicanze (in particolare l'ultima valutazione del Fundus Oculi, nel 2004, escludeva la presenza di retinopatia diabetica).
Il MMG esegue l'esame obiettivo: 89,5 kg di peso, altezza 192 cm, BMI (indice di massa corporea) 24,3 kg/m^2; PA: 128/82 mmHg; polsi arteriosi periferici (pedidio e tibiale posteriore) normosfigmici; esame neurologico a

Marco Passamonti, Gerardo Medea, Umberto Alecci
Medici di Medicina Generale,
Società Italiana di Medicina Generale

Obiettivi

1. Rivisitare gli aspetti clinici tipici della neuropatia diabetica periferica
2. Far conoscere e discutere il trattamento farmacologico del paziente con neuropatia diabetica dolorosa
3. Fornire indicazioni circa il follow-up in Medicina Generale del paziente con neuropatia diabetica dolorosa

Corrispondenza Marco Passamonti
mpassam@alice.it

carico degli arti inferiori: non atteggiamento patologico, assenza di movimenti involontari, trofismo e tono muscolare normale bilateralmente, non deficit della forza alla prova di Mingazzini e alle prove segmentarie, iporeflessia del rotuleo e assenza dell'achilleo bilateralmente, chiara alterazione della sensibilità profonda pallestesica, ipoestesia simmetrica tattile superficiale a distribuzione a "calza" con margine sfumato al terzo inferiore, prova del monofilamento positiva bilateralmente (vedi box relativo e Figg. 1, 2); cute rosea, annessi cutanei scarsamente rappresentati.
Il MMG diagnostica una neuropatia diabetica. Contatta perciò il Diabetologo con il quale, sin dal 2001, gestisce il paziente in stretta collaborazione, sulla base delle raccomandazioni nazionali AMD-SID-SIMG. Insieme, decidono per un ricovero in Day Hospital (DH) per la valutazione del caso.

Domanda

Il suggerimento del Medico di Medicina Generale, condiviso con il Consulente Diabetologo, è appropriato?

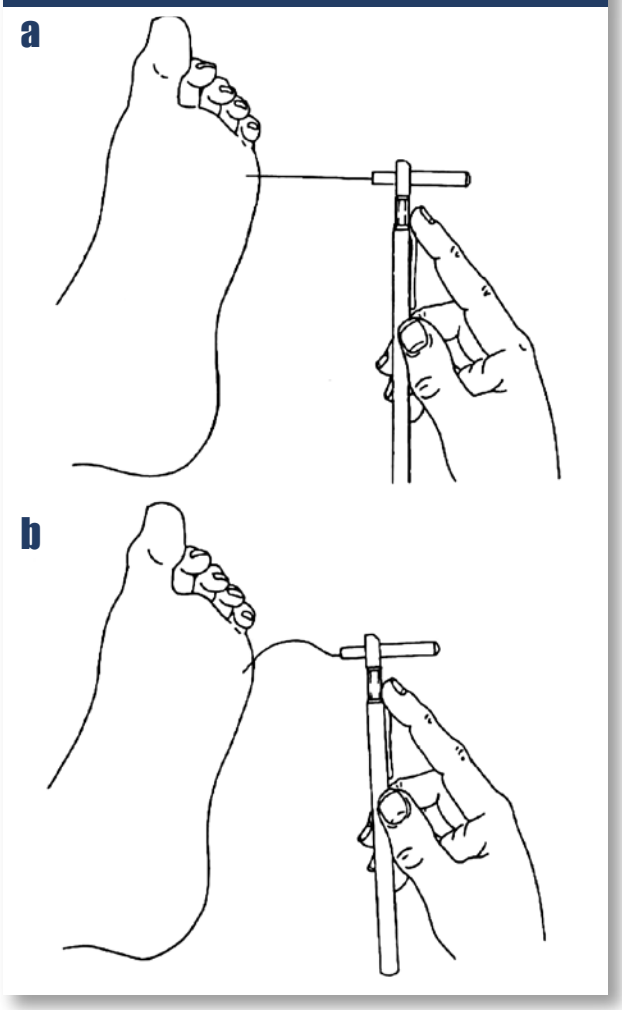
Risposta

Il diabete mellito è una delle cause più comuni di neuropatia [1]. In presenza di sintomi che fanno sospettare una neuropatia diabetica, è importante escludere altre forme trattabili di neuropatia [2], che sono suscettibili di trattamenti. L'incidenza della polineuropatia varia dal 10% al 50% e, approssimativamente, circa il 10% dei pazienti, al momento della diagnosi di diabete, presentano un quadro clinico di neuropatia. Più del 50% degli adulti con diabete hanno la neuropatia dopo 25 anni dalla diagnosi [3 4]. È anche ben noto che la gravità della neuropatia è correlata alla durata della malattia, all'età, al controllo metabolico, alla presenza di ipertensione arteriosa e di iperlipemia [5].
Operativamente, la decisione "integrata", tra MMG e Diabetologo è del tutto corretta. È bene ricordare alcune caratteristiche, della neuropatia, che devono far sospettare una eziologia differente da quella causata dal diabete:

- neuropatia che compare precocemente in corso di diabete (meno di 10 anni dalla diagnosi);
- neuropatia in soggetto con buon controllo glico-metabolico;
- coinvolgimento asimmetrico;
- coinvolgimento prossimale della neuropatia [2].

Figura 1. Punti su cui applicare il monofilamento.

Figura 2a-b. Modalità d'uso del monofilamento.



Anche i soggetti con caratteristiche tipiche di presentazione della neuropatia, dovrebbero essere, però, screenati per le cause trattabili di neuropatia: deficit di Vit. B12 e ipotiroidismo [2]. Roberto è, inoltre, un fumatore e una forma "paraneoplastica" è da escludere con gli opportuni accertamenti.

Caso clinico 2° step

Gli accertamenti eseguiti in DH, confermano la diagnosi di neuropatia diabetica e accertano anche la presenza di retinopatia non-proliferante. Roberto è sollecitato ad un rinforzo positivo dello stile di vita (fumo, attività fisica, calo di peso) e viene aumentato il trattamento anti-diabetico con l'uso di un'associazione precostituita con glibenclamide (5 mg) + metformina (500 mg) (3 cpr/die). Roberto, inoltre, ben motivato, accetta di tenere un diario quotidiano in cui indicare l'intensità del dolore mediante l'uso di scale analogiche visive graduate (0 = dolore assente – 10 = il peggior dolore possibile) (Fig. 3). Per la sintomatologia neuropatica dolorosa viene consigliato dal Consulente neurologo il gabapentin al dosaggio di 300 mg x 3/die da aumentare settimanalmente fino a raggiungere il dosaggio di 1200 mg/die.
Roberto segue con scrupolosità queste indicazioni, senza lamentare eventi avversi e ritorna dal suo MMG, dopo 4 settimane, con l'esito degli esami di follow-up: HbA_{1c} 7%, glicemia a digiuno 132 mg/dl, glicemia post-prandiale 142 mg/dl, colesterolo totale 202 mg/dl, HDL-colesterolo 81 mg/dl, trigliceridi 98 mg/dl, LDL-colesterolo 96 mg/dl. La PA misurata al momento della visita è 128/84 mmHg.
Soggettivamente, Roberto riferisce che il dolore agli arti inferiori, pur nettamente migliorato, non è però del tutto scomparso. La valutazione del dolore e della sua intensità (mediante il diario) mettono in evidenza un netto miglioramento delle variabili, eccetto gli indicatori "improvviso" e "tormentoso," che persistono con intensità severa. Il MMG suggerisce, allora, a Roberto di aumentare il dosaggio del gabapentin a 1600 mg/die (4 cpr/die da 400 mg) e di aggiungere il tramadolo (1 cpr da 150 mg SR, mattino e sera).

Domanda

È stata appropriata la scelta terapeutica del Medico di Medicina Generale?

Risposta

Studi clinici confermano l'estrema utilità del gabapentin (che sembra agire grazie alla sua affinità con il recettore per il GABA) nel Paziente con dolore neuropatico [6 7].

Circa il dosaggio, si deve segnalare, malgrado una certa disomogeneità in letteratura, che la dose di 900 mg/die è inadeguata e si può salire fino a 3600 mg/die in tre somministrazioni [8].
La dose proposta dal team in DH è, quindi, appropriata, ma è anche condivisibile la scelta in linea, con i dati della letteratura, del MMG di aumentare il dosaggio del gabapentin fino a 3600 mg/die e di aggiungere il tramadolo. Questa molecola, analgesico di tipo centrale atipico, infatti, è stata utilizzata con successo nella neuropatia diabetica dolorosa [8].

Caso clinico 3° step

Con i provvedimenti farmacologici intrapresi, la sintomatologia dolorosa è ben controllata, tanto che Roberto riprende, con l'entusiasmo che lo caratterizza, le sue attività ludiche. In occasione di un follow-up in ambulatorio, Roberto, manifestando il suo ritrovato benessere, chiede al MMG di ridurre il dosaggio del tramadolo.
Il MMG, lo invita con fermezza, dando tutte le rassicurazioni del caso, a continuare con il dosaggio in corso.

Domanda

Il dosaggio di 300 mg/die di tramadolo SR è adeguato?

Risposta

Sì. Dalla letteratura, infatti, si evince che la dose media efficace di tramadolo è di 210 mg/die.

Commento finale sul caso clinico

Il dolore neuropatico è spesso, nella pratica clinica, misconosciuto e non adeguatamente trattato. Esiste, infatti, in molti operatori sanitari la convinzione che il dolore neuropatico non possa essere efficacemente trattato e ciò induce in molti un atteggiamento di rinuncia. Il MMG di Roberto, in collaborazione con il Diabetologo di riferimento, rappresenta, al contrario, un esempio di come un intervento attivo, con l'uso di molecole "efficaci", alle dosi "adeguate" possa offrire un beneficio significativo al Paziente.

Bibliografia

1 Martyn C, Hughes R. *Epidemiology of peripheral neuropathy*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997;62:310-8.

2 Poncelet AN. *Diabetic polyneuropathy: Risk factors, patterns of presentation, diagnosis, and treatment*. Geriatrics 2003;58:16-30.

3 Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, Litchy WJ, Klein R, Pach JM,

Figura 3. Diario per la valutazione del dolore e della sua intensità.

Nome ..... **Data** .....

Valutazione del tipo di dolore e della sua intensità

	nessuno	lieve	moderato	severo
palpitante	0)	1)	2)	3) .....
improvviso	0)	1)	2)	3) .....
trafittivo	0)	1)	2)	3) .....
tagliente come lametta	0)	1)	2)	3) .....
crampiforme	0)	1)	2)	3) .....
tormentoso	0)	1)	2)	3) .....
caldo-scottante	0)	1)	2)	3) .....
dà sofferenza	0)	1)	2)	3) .....
gravoso	0)	1)	2)	3) .....
sensibile al tatto	0)	1)	2)	3) .....
squartante	0)	1)	2)	3) .....
debilitante-spossante	0)	1)	2)	3) .....
nauseante	0)	1)	2)	3) .....
temibile	0)	1)	2)	3) .....
terribile-atroce	0)	1)	2)	3) .....

Scala analogica visiva (VAS)

nessun dolore 0 ———————————— 10 peggior dolore possibile

PPI *(Present Pain Intensity)*

0 nessun dolore ———
1 lieve ———
2 fastidioso ———
3 affliggente ———
4 orribile ———
5 atroce ———

et al. *The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: The Rochester Diabetic Neuropathy Study*. Neurology 1993;43:817-24.

4 Thomas P. *Classification, differential diagnosis and staging of diabetic peripheral neuropathy*. Diabetes 1997;46:S54-7.

5 Malik RA. *Can diabetic neuropathy be prevented by angiotensin-converting enzyme inhibitors?* Ann Med 2000;32:1-5.

6 Mellegers MA, Furlan AD, Mailis A. *Gabapentin for neuropathic pain: systematic review of controlled and uncontrolled literature*. Clin J Pain 2001;17:284.

7 Morello CM, Leckband SG, Stoner CP, Moorhouse DF, Sahagian GA. *Randomized double-blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain*. Arch Intern Med 1999;159:1931.

8 Spallone V. *Terapia farmacologica della neuropatia diabetica dolorosa*. Il Diabete 2003;15:44-54.

9 *Documento di consenso internazionale sul piede diabetico a cura del gruppo di Studio internazionale sul piede diabetico*. Mediserve 2000.

Box 1.

Valutazione sensibilità superficiale col monofilamento.

Si tratta di un monofilamento di plastica da 10 g, applicato a un cilindro di legno (o altro materiale). Essendo la pressione esercitata costante, è possibile una valutazione oggettiva dei disturbi della sensibilità. Il test si è dimostrato sensibile nel predire il rischio di sviluppare ulcere.

Esecuzione:

- per prima cosa applicare il monofilamento sulle mani del paziente, in modo tale che egli sappia cosa aspettarsi;
- il paziente durante la prova deve rimanere a occhi chiusi;
- i tre punti da testare sono illustrati in Figura 1 [9];
- imprimere sufficiente forza perché il monofilamento si fletta, poggiandolo perpendicolarmente sulla superficie cutanea per circa 2 secondi (Fig. 2a-b);
- chiedere al paziente se sente la pressione e poi dove la sente (dx o sn?);
- ripetere l'operazione tre volte sullo stesso punto, ma alternare con una simulazione in cui il filamento non è appoggiato sulla pelle.

Il test è considerato positivo (paziente a rischio) se per un qualsiasi punto il paziente risponde in modo improprio due volte su tre.

Congresso Interassociativo AMD-SID Lombardia

Gardone Riviera (BS), 21-22 ottobre 2005

Il 21 e 22 ottobre 2005 si è tenuto a Gardone Riviera (BS) l'XI Congresso Interassociativo dell'Associazione Medici Diabetologi (AMD) e della Società Italiana di Diabetologia (SID) della Regione Lombardia. Proseguendo in una tradizione oramai consolidata, anche questa edizione del Congresso ha avuto il carattere della residenzialità, per favorire gli scambi e l'aggregazione tra i vari operatori delle strutture Diabetologiche Lombarde su temi ed iniziative comuni.

Ampio spazio dei lavori è stato dedicato alle emergenze vascolari della malattia diabetica: il piede diabetico, lo stroke, la sindrome coronarica acuta. Di ognuna delle tematiche sono stati discussi i principali aspetti fisiopatologici, diagnostici e terapeutici. Nello svolgimento dei lavori sono stati coinvolti relatori provenienti da altre aree specialistiche (cardiologi, neurologi, etc.) per sottolineare come per raggiungere dei livelli di eccellenza nella gestione della malattia diabetica e delle sue complicanze, sia necessario un approccio multidisciplinare ed integrato con altre figure specialistiche e generaliste, secondo dei percorsi diagnostico terapeutici condivisi.

Nell'ambito dei lavori congressuali ampi spazi sono stati dedicati alle nuove strategie terapeutiche.

La lettura Magistrale del prof. Massimo Trucco, della divisione di Immunogenetica del Children's Hospital of Pittsburgh, è stata incentrata sulle promettenti novità offerte dalla terapia genica nelle prospettive del trattamento del diabete di tipo 1, attraverso lo sfruttamento delle capacità rigenerative del Pancreas endocrino e la possibilità di bloccare l'insulto autoimmune cui è dovuta la distruzione delle ß-cellule produttrici di insulina.

Una seconda lettura Magistrale, tenuta dal prof. Alberto Corsini, del Dipartimento di Scienze Farmacologiche dell'Università di Milano, è stata dedicata all'importanza delle statine nella terapia del Diabete anche al di là dei loro effetti ipocolesterolemizzanti. Vari studi condotti con Sinvastatina hanno evidenziato che i benefici clinici sono indipendenti dai livelli basali di colesterolo LDL.

Il prof. Emanuele Bosi, dell'Università "Vita-Salute", Ospedale "San Raffaele" di Milano, ha incentrato la sua Lettura sulle nuove prospettive terapeutiche nel Diabete di Tipo 2, soffermandosi sul possibile ruolo di farmaci Incretino Mimetici. Per "incretine" si intende l'insieme di quelle sostanze, successivamente identificate come ormoni prodotti dall'apparato gastroenterico, responsabili dell'amplificazione della risposta insulinica, all'assunzione degli alimenti per os. Recentemente sono stati sviluppati degli analoghi di una delle principali incretine: il GLP-1; l'Exanatide, polipeptide identificato nel rettile Gila Monster, la Liraglutide, analogo sintetico. Queste sostanze oltre a potenziare la secrezione insulinica glucosio-dipendente, riducono il senso di fame, favorendo il calo ponderale.

Nell'ambito dei lavori congressuali hanno trovato ampio spazio la presentazione ed il dibattito sui lavori scientifici prodotti dai soci delle due società, sia nell'ambito della ricerca clinica, che in quello della organizzazione dell'assistenza.

Il congresso interassociativo AMD-SID Lombardia, continua a rappresentare un momento di riferimento e di arricchimento culturale per permettere di offrire una risposta assistenziale più efficace ai multiformi problemi posti dalla malattia diabetica.

Antonino Cimino
U.O. Diabetologia, Spedali Civili, Brescia

cimino@spedalicivili.brescia.it Corrispondenza

MeDia 2006;6:41-42

22° Congresso Nazionale della SIMG "Governo Clinico della Medicina Generale" (Sessioni "Area metabolica")

Palazzo dei Congressi, Firenze, 24-26 novembre 2005

Se ne sente parlare molto, ma ancora pochi ne conoscono il significato e le finalità.
Ma la Società Italiana di Medicina Generale (SIMG) ha deciso (giocando d'anticipo, com'è successo in molte altre occasioni) di fare del "Governo clinico" il tema centrale e il filo conduttore di tutto il suo 22° Congresso Nazionale (Firenze, 24-26 novembre 2005).
E l'area metabolica della SIMG, a sua volta, ha scelto senza indugi di dedicare all'argomento l'intera sessione sul diabete mellito e la sindrome metabolica, che la segreteria scientifica del congresso le aveva riservato.
Negli anni passati, del resto, c'eravamo occupati di disease management del diabete e il circolo virtuoso tipico di un processo di disease management accentra in sé molti degli elementi fondanti la *Clinical Governance* (CG), anzi esso ne costituisce uno dei progenitori più importanti.
I relatori, pertanto (a partire dalle parole chiave qualità, efficacia, verifica ed evidence), hanno descritto strumenti, metodi e i primi risultati di un percorso di CG in medicina generale rivolto alle persone affette da Diabete Mellito.
Le evidenze (dott. Alberto De Micheli e dott. Marco Comaschi) circa gli obiettivi di salute da acquisire nei nostri pazienti diabetici sono certe, forti e numerose. Il raggiungimento di obiettivi terapeutici adeguati sui fattori di rischio permette una rilevante riduzione delle complicanze del diabete, con un rapporto costo/utilità positivo. La percentuale di pazienti che raggiungono obiettivi ottimali è, però, molto bassa (dal 15 al 40%) e il trattamento farmacologico senza raggiungimento degli obiettivi può essere un costo privo di benefici. È stato dimostrato, però, che il Medico che si pone, nella pratica quotidiana, obiettivi terapeutici conformi alle Linee Guida ottiene i risultati migliori sul maggior numero di pazienti.
Un processo di CG richiede, quindi, una fase d'analisi e verifica dei risultati di salute ottenuti, perché solo ciò può innescare un circolo virtuoso di qualità, capace di produrre risultati su end-point solidi. Per tale motivo sono necessari indicatori di processo ed esito con i relativi standard di riferimento. A tal proposito il dott. Marco Passamonti ha presentato gli indicatori e standard per la gestione del diabete mellito tipo 2 in Medicina Generale, selezionati dall'area metabolica SIMG. Essi possono costituire la base per utilizzare, a livello locale e/o nazionale, sistemi uniformi e tra loro confrontabili.
Come tutto ciò possa essere concretamente praticabile nel *setting* della medicina generale, è stato discusso, infine, dal dott. Italo Paolini. In realtà, sono già in corso molteplici progetti di gestione integrata e *audit* in diabetologia, con risultati clinici molto interessanti. Uno strumento irrinunciabile per attuare simili progetti è l'uso di una cartella clinica informatica (meglio se strutturata per problemi, come la cartella Millewin), che se adeguatamente sfruttata in fase d'immissione del dato, consente di estrarre ed analizzare molteplici indicatori del processo assistenziale.
In un'altra sessione di lavoro è stato, invece, trattato per la prima volta in un congresso SIMG, il tema della terapia insulinica, con l'obiettivo di fornire ai MMG gli elementi conoscitivi di base e le motivazioni per impegnarsi anche in questo tipo di trattamento, a torto considerato di "esclusiva" pertinenza specialistica.
Il dott. Carlo Giorda ha inizialmente affrontato il tema dell'insulinoresistenza, la cui complessa fisiopatologia

Gerardo Medea
Area Metabolica, Società Italiana di Medicina Generale, Brescia

Corrispondenza medea.gerry@numerica.it

è stata lo spunto per lanciare alcuni messaggi chiave circa la gestione dei pazienti con sindrome metabolica. Quest'ultima è la traduzione fenotipica dell'insulinoresistenza ed è una condizione caratterizzata da un elevato rischio cardiovascolare (più alto anche rispetto ai soggetti diabetici) ed alto impatto assistenziale. Tuttavia le modificazioni dello stile di vita possono incidere in modo rilevante su questo fenomeno e hanno un valore altamente preventivo e terapeutico.
La metformina ed i glitazoni (meglio ancora l'associazione tra i due) sono i farmaci d'elezione per intervenire individualmente sul paziente insulinoresistente.
Dalle ultime due relazioni (prof. Domenico Cucinotta e dott. Umberto Alecci) abbiamo raccolto un messaggio finale molto forte: non è importante chi inizia la terapia insulinica, ma è fondamentale che s'inizi senza indugi quando è necessario!
Esistono, tuttavia, oggettivi problemi di formazione ed informazione dei MMG su questo tema. Perfino le aziende farmaceutiche escludono i Medici di famiglia dall'informazione tecnico-scientifica sull'insulina, mentre la Medicina Generale deve definire meglio il suo ruolo ed i compiti in questo tipo d'attività.
Per offrire qualche concreta soluzione a queste problematiche diamo appuntamento (e il nostro impegno) per il prossimo Congresso Nazionale 2006.

MeDia 2005;5:00-00

Linee Guida Italiane sull'ictus cerebrale: al via la 4ª edizione

Firenze, 16 dicembre 2005

SPREAD (*Stroke PRevention and Educational Awareness Diffusion*) – Linee Guida Italiane di prevenzione e trattamento dell'ictus cerebrale, nella loro 4ª edizione, verranno presentate a Milano il prossimo 20 dicembre. L'opera è considerata, oramai, dalla comunità scientifica nazionale, il testo italiano di riferimento per la patologia cerebrovascolare, anche perché si avvale dell'approvazione formale di 35 Società Scientifiche e di 2 Associazioni di pazienti che si occupano a vario titolo e livello del problema. Cumulando i dati disponibili, ogni anno, negli Stati Uniti e in Europa Occidentale vi sono circa 2 milioni di nuovi casi di ictus. L'ictus (sia ischemico sia emorragico) è la causa del 27-30% annuo di tutte le morti in questi paesi e la maggioranza di questi ictus (circa l'85%) sono ischemici. In Italia si stima per il 2004 un'incidenza di oltre 194.000 nuovi ictus, di cui circa il 20% muore nel primo mese successivo all'evento e circa il 30% sopravvive con esiti gravemente invalidanti. Dopo l'evento acuto, infatti, le conseguenze dell'ictus possono persistere a lungo – per tutta la vita in molti casi –, con un costo importante tanto per il singolo individuo ed i suoi familiari, quanto per l'intera società. Dato che la maggior parte dei pazienti sono anziani e considerando la relazione diretta tra l'età e l'incidenza di ictus, il rapido invecchiamento della popolazione dei paesi industrializzati porterà ad un numero sempre più elevato di pazienti che, nei prossimi decenni, richiederanno terapie acute ed a lungo termine. L'ictus ischemico, nella sua fase acuta, ha ancora una mortalità elevata, ma la gestione della malattia, anche in Italia, sta rapidamente cambiando sia perché sempre più frequentemente il paziente con ictus viene indirizzato verso strutture con elevata specializzazione (*Stroke Unit* o unità specializzate nel trattamento dell'ictus acuto), sia perché nella classe medica e anche nella popolazione sta aumentando la consapevolezza e l'importanza di un'adeguata prevenzione.
Ritornando alla 4ª edizione delle linee guida, come le altre edizioni per i colleghi che hanno partecipato e condiviso questo lavoro, si è trattato di un impegno intenso e di un momento di intensa crescita comune. Le Linee Guida SPREAD scaturite dalla integrazione e dal potenziamento fra specifiche competenze diverse hanno subito come per le altre edizioni quel cimento dialettico che rappresenta l'unico processo in grado di consentire di individuare le evidenze realmente considerabili tali o per un determinato contesto clinico la migliore evidenza o l'evidenza adiacente più appropriata in assenza di evidenze specifiche. Queste Linee Guida, dirette a tutti i medici che si occupano di ictus, sono state messe a punto con l'obiettivo di poter rappresentare un preciso riferimento in particolare per il neurologo, per il medico di medicina generale, per il cardiologo, l'internista o lo specialista di settore e di poter essere uno strumento utile per i medici dell'emergenza nel lavoro quotidiano di difficile gestione dei pazienti con ictus acuto. Le raccomandazioni espresse in queste linee guida costituiscono la sintesi conclusiva dell'attività del gruppo di lavoro multidisciplinare e multiprofessionale, e la forza della raccomandazione è legata al livello delle evidenze riscontrate in letteratura, tenendo conto esplicitamente della generalizzabilità, applicabilità, consistenza e impatto clinico della raccomandazione.
La 4ª edizione di SPREAD ha visto la collaborazione di circa 130 Autori, divisi in 16 aree di lavoro, che hanno dato vita a quasi 400 raccomandazioni, espresse, in modo chiaro e uniforme nelle varie forze di evidenza. L'opera si presenta nel formato cartaceo "*full text*" di circa 600 pagine con le considerazioni e gli approfondimenti che hanno portato alla formulazione delle raccomandazioni, nel fascicolo con le sole sintesi e raccomandazioni, in formato tascabile e nel CD ROM, in cui, in formato

G.F. Gensini, A. Zaninelli
SPREAD Collaborative Group

Corrispondenza g.gensini@dac.unifi.it

elettronico e con sistema ipertestuale, contiene non solo tutte le parti stampate, ma anche le presentazioni delle sintesi e raccomandazioni in formato diapositive e gli abstracts dei vari riferimenti bibliografici (oltre 1.000 voci).
Infine, un doveroso ringraziamento va indirizzato a Bayer Italia che, con un contributo incondizionato, ha permesso la realizzazione e la distribuzione del materiale, continuando nel sostegno all'impresa iniziato 8 anni fa.
Ulteriori approfondimenti sono reperibili al sito www.spread.it

Il prof. Gian Franco Gensini è il preside della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Firenze, direttore della Cattedra di Medicina Interna della stessa Università e coordinatore del gruppo di studiosi che hanno redatto le linee guida SPREAD, linee guida italiane per la prevenzione, diagnosi e cura dell'ictus cerebrale.

Il prof. Augusto Zaninelli, professore a contratto nel corso di Medicina e Chirurgia, dell'Università di Firenze, è il vicecoordinatore Nazionale dello SPREAD Collaborative Group per la realizzazione delle linee guida italiane per l'ictus cerebrale.

MeDia 2005;5:00-00

Invalidità: siti di supporto e informazione al paziente diabetico

http://www.diabete.it/dossier/index.asp

Diabete.it, il sito di AMD dedicato alla persona con il diabete, ha selezionato nella sua rubrica "Dossier" alcuni temi che vanno dalle patenti ai permessi, dai diritti sul lavoro all'invalidità. Ogni dossier, introdotto da un'intervista ad un diabetologo, presenta l'argomento con articoli specifici che coprono ogni aspetto della questione in oggetto, vi consiglio "Invalidità: assegni e indennità". Un'utilissima "guida nei labirinti della burocrazia"!

Diabete.it
Parliamone insieme

http://www.asl3.liguria.it/servizi/12_med_legale/020801a.htm

L'ASL3 della Liguria ci offre un esempio di informazione pratica che parte dalle definizioni e dalla descrizione dei benefici e giunge attraverso facili istruzioni alla presentazione della domanda di invalidità.

AZIENDA SANITARIA GENOVESE 3

http://www.handylex.org/cgi-bin/hl2/cat.pl?v = a&d = 1500&c = 1503

Il sito perfetto per chi vuole approfondire gli aspetti tecnici e rintracciare i riferimenti legislativi: HandyLex. La legge 104, aggiornata alle successive modifiche, e tutta la normativa, dalla presentazione della domanda al ricorso.

Luca Monge
AO CTO-CRF-ICORMA,Torino

Corrispondenza amd-to.monge@alma.it

MeDia 2006;6:46-47

Sintomi neuropatici nel diabete

I disturbi dei nervi nei diabetici sono i più difficili da riconoscere, sia per il malato che per il medico.
Oggi si ritiene che dal 10 a 90% dei diabetici abbia qualche problema neuropatico.
Visto che tanti sono i diabetici con nervi ammalati ma che essi stessi non lo sanno, si prega di far attenzione a questi disturbi e, di conseguenza, denunciarli al medico.

Arti inferiori

Dolori, specie notturni, mal localizzabili. Bruciori, sensazione di camminare sul cotone, d'avere dei guanti o calzini, alterazione della sensibilità della pelle in vari distretti e ai piedi, trafitture. Non sopportare le lenzuola. Crampi. Formicolii. Riflessi alterati. Mancanza di dolore per tagli, ferite e ustioni leggere. Piedi freddi o troppo caldi. Cosce o gambe che diventano magre o asimmetriche. Debolezza. Piedi che cambiano forma, con dita a martello, che sudano molto o, più spesso, per nulla. Pelle secca e squamosa, calli più o meno dolenti, perdita dei peli. Deformazione delle dita. Non saper più camminare bene ed in equilibrio.

Arti superiori

Le dita delle mani perdono sensibilità. Mani molto magre, perdita di forza, sudorazione eccessiva o ridotta. Dolori o strane sensazioni ai polsi e gomiti.

Testa e tronco

Veder doppio. Diventare strabico. Avere le pupille di diversa dimensione. Paralisi di mezza faccia. Caduta di una palpebra. Mal di testa e trafitture, caldo improvviso con sudorazione, sensazioni di bruciore o formicolii.
Perdita d'equilibrio.
Vivi dolori al costato e all'addome o alterazione della sensibilità locale come essersi scottati, sentir la propria pelle come un corpo estraneo.
Sudare improvvisamente, al volto o alla nuca, dopo aver mangiato cibi gustosi o formaggio.

Vari organi e funzioni

Periodiche diarree notturne, anche con incontinenza fecale. Stipsi. Paralisi o ritardi della digestione. Impotenza. Disturbi nell'urinare. Non essersi accorti di aver dolori al cuore o addirittura infarti miocardici. Perdita della capacità di avvertire le ipoglicemie.

Consigli al paziente per la prevenzione del piede diabetico

1) Non camminare a piedi nudi (nemmeno in spiaggia!): rischio di ferite.
2) Calzature:
   - devono essere larghe, con punta arrotondata, comode e con tacco basso (< 5 cm), senza cuciture interne, pianta di appoggio in cuoio (evitare i materiali impermeabili);
   - quando si decide di comprare un nuovo paio di scarpe, provarle di sera;
   - cambiarle spesso (per evitare la pressione sempre sugli stessi punti);
   - controllarle sempre all'interno prima d'indossarle per l'eventuale presenza di difetti o corpi estranei;
   - non utilizzare sandali, che lasciano le dita scoperte

Corrado Artale
Medico di Medicina Generale,
Società Italiana di Medicina Generale,
Siracusa

c.artale1@virgilio.it Corrispondenza

(rischio di ferite);
- non utilizzare solette di plastica o in gomma (sì di lana e cotone).

3) Calze: vanno sempre indossate!:
- se i piedi sono freddi indossare calze di lana (anche due paia), non scaldarli con fonti dirette di calore, es.: borse d'acqua, stufe elettriche;
- cambiare ogni giorno i calzini;
- evitare l'uso di elastici stretti, calze auto-reggenti, calzini rammendati.

4) Igiene dei piedi:
- eseguire quotidianamente un'accurata osservazione (anche utilizzando uno specchio e una buona sorgente di luce), igiene e pulizia della cute e delle unghie dei piedi;
- effettuare pediluvi brevi (5'), quotidiani, con acqua tiepida (37°C) e un sapone a pH fisiologico, asciugare bene specie tra le dita.
- non tagliare le unghie troppo corte; utilizzare forbicine pulite e a punte arrotondate, evitare di pungere la cute con le stesse fino a farla sanguinare. Evitare l'uso di lamette da barba, pinze taglienti, lime metalliche;
- se la pelle è secca usare una crema idratante, se umida un talco (senza abbondare);
- non usare per pulire la cute alcool e/o disinfettanti, specie se colorati (potrebbero mascherare un'eventuale piccola ferita).

5) Controllare la sensibilità con un oggetto a punta (matita).

6) Avvertire e far ispezionare dal Medico qualunque callosità, durone, screpolatura, vescicola, cambiamento di colore (arrossamenti) o ulcera dei piedi.

Evitare le cure dal callista e i callifughi chimici.

Altre cause, oltre al diabete, possono concorrere a produrre i sintomi che avete letto.

Meglio lasciare al vostro medico la soluzione del problema, vedrete che vi aiuterà a risolverlo.

MeDia 2006;6:48-50

Risposte ai precedenti questionari
n. 4, vol. 5, dicembre 2005

Articolo 1

Criteri di appropriatezza per le indagini di imaging vascolare non invasive – *C. Barone, M. Comaschi*

1. L'eco-color-doppler dei vasi del collo è corretto in caso di:

a. vertigini soggettive
b. diplopia
c. recente ischemia transitoria cerebrale (TIA)
d. in tutti i casi precedenti

2. L'eco-color-doppler dell'aorta addominale è indicato in caso di:

a. ipertensione arteriosa
b. *claudicatio intermittens*
c. sospetto aneurisma aortico
d. nessuno dei precedenti

3. L'eco-color-doppler dei tronchi iliacofemoropoplitei è indicato in caso di:

a. edemi declivi
b. indice caviglia/braccio < 0,9
c. porpora degli arti
d. tutti i precedenti

4. La valutazione della IMT della carotide con eco-color-doppler è indicata in:

a. un paziente > 65 anni con alto rischio cardiovascolare globale
b. un diabetico di tipo 2
c. un paziente con arteriopatia periferica
d. in tutti i precedenti

Articolo 2

Dal GISSI-Prevenzione al GISSI-HF: il razionale dell'uso degli acidi grassi omega-3 in prevenzione secondaria – *M. Ceseri, G. Fabbri, A.P. Maggioni*

1. L'obiettivo primario dello studio GISSI-HF è di migliorare nei pazienti con scompenso cardiaco cronico:

a. la funzione ventricolare sinistra
b. la capacità di esercizio
c. il profilo aritmico
d. la sopravvivenza

2. Per quale di questi eventi clinici gli studi epidemiologici non hanno mai evidenziato un'associazione favorevole con un'elevata introduzione di n-3 PUFA con la dieta?

a. infarto miocardico
b. ictus fatale
c. morte cardiaca improvvisa
d. mortalità coronarica

3. Lo studio DART ha testato:

a. suggerimenti dietetici
b. una statina
c. un fibrato
d. un grammo di n-3 PUFA in associazione a una statina

Articolo 3

Terapia dell'iperglicemia e prevenzione delle complicanze cardiovascolari nel diabete di tipo 2. Nuove evidenze e nuovi quesiti dallo studio PROactive – *A. De Micheli*

1. Quale percentuale dei decessi dei diabetici è dovuta a cardiopatia ischemica?

a. 10%
b. 20%
c. 40%
d. 60%

2. Il controllo glicemico ottimizzato riduce l'incidenza di infarto del miocardio nel diabete?

a. sempre
b. solo se ottenuto con insulina
c. nei soggetti magri trattati con sulfoniluree
d. nei soggetti in sovrappeso trattati con metformina

3. Lo studio PROactive:

a. è uno studio osservazionale di coorte
b. è uno studio caso controllo
c. è uno studio randomizzato controllato di prevenzione primaria delle complicanze cardiovascolari
d. è uno studio randomizzato controllato di prevenzione secondaria delle complicanze cardiovascolari

4. Nei pazienti trattati con pioglitazone nello studio PROactive:

a. si riduce significativamente l'incidenza di mortalità per cause vascolari
b. si riduce significativamente l'incidenza di insufficienza cardiaca
c. si riduce significativamente l'*end point* composto da morte per qualunque causa, infarto miocardico non fatale, ictus cerebri
d. si riduce significativamente l'*end point* composto da morte per qualunque causa, intervento endovascolare o chirurgico sulle coronarie o le arterie degli arti inferiori, amputazione al di sopra della caviglia

5. Nei pazienti trattati con pioglitazone nello studio PROactive la necessità di insulina per ottimizzare il compenso glicemico:

a. raddoppia rispetto ai controlli
b. si riduce di un terzo rispetto ai controlli
c. si dimezza rispetto ai controlli
d. non è mai necessario somministrare insulina

MeDia 2006;6:51-53

Nuove vedute sull'insulino-resistenza

Negli ultimi anni molti studi hanno riscontrato la presenza di un'associazione tra sindrome metabolica ed aumento del rischio cardiovascolare e di diabete tipo 2. I soggetti con sindrome metabolica presentano un rischio di malattie cardiovascolari raddoppiato rispetto ai soggetti senza sindrome, mentre il rischio di sviluppare diabete tipo 2, in presenza di sindrome metabolica, risulta 5 volte maggiore.

Attualmente molta attenzione viene rivolta al ruolo delle multiple anomalie metaboliche implicate nello sviluppo delle malattie croniche come il diabete mellito e le malattie cardiovascolari. La stretta relazione tra diabete e malattia cardiovascolare ha portato all'ipotesi unificante [1], che prevede comuni origini genetiche e precedenti ambientali.

Uno dei possibili rilevanti precedenti ambientali viene considerata l'insulino-resistenza. In soggetti geneticamente predisposti la combinazione di eccessivo introito calorico e di relativamente scarsa attività fisica, con conseguente obesità, può indurre uno stato di resistenza all'azione dell'insulina [2]. L'insulino-resistenza costituisce un importante fattore della sindrome metabolica, descritta inizialmente come una sindrome clinica nella quale il cluster di fattori come l'obesità, la dislipidemia, e l'ipertensione arteriosa portano ad un aumento sostanziale del rischio cardiovascolare [3]. L'insulino-resistenza costituisce anche un'importante anomalia metabolica nel diabete tipo 2, e il diabete manifesto è ritenuto essere preceduto da un lungo periodo di insulino-resistenza, durante il quale la glicemia viene mantenuta a livelli quasi normali da un aumento della secrezione insulinica [2]. Quando le cellule non sono in grado di compensare la resistenza all'insulina con un adeguato aumento della produzione insulinica, compare l'alterata tolleranza al glucosio (IGT) [2]. Questa condizione è caratterizzata da un'eccessiva concentrazione di glucosio plasmatico nella fase post-prandiale, con glicemia a digiuno nel range di normalità [2]. La persistenza di uno sbilanciamento tra introito calorico e spesa energetica porta successivamente alla condizione di diabete manifesto, caratterizzato da alta glicemia in ogni momento, sia post-prandiale sia a digiuno [2]. Studi eseguiti su soggetti giovani riscontrano la coesistenza di obesità, insulino-resistenza e disfunzione cellulare simili a quelle che si riscontrano nei classici diabetici tipo 2 più vecchi [4]. L'associazione di aumento dell'introito calorico e abitudini sedentarie è stato esteso quindi anche ai soggetti giovani.

Aumentato introito calorico, insulino-resistenza, IGT e diabete manifesto sembrano quindi associati, sebbene a vari gradi, con un aumento del rischio cardiovascolare [5]. In tutte queste condizioni è presente un aumento della generazione di stress ossidativo [6], evento che viene proposto come il comune fattore patogenetico che media la comparsa dell'insulino-resistenza, il passaggio da insulino-resistenza a diabete e l'aumento del rischio cardiovascolare, favorendo le complicanze aterosclerotiche.

Dalla sovra-nutrizione all'insulino-resistenza: ruolo dello stress

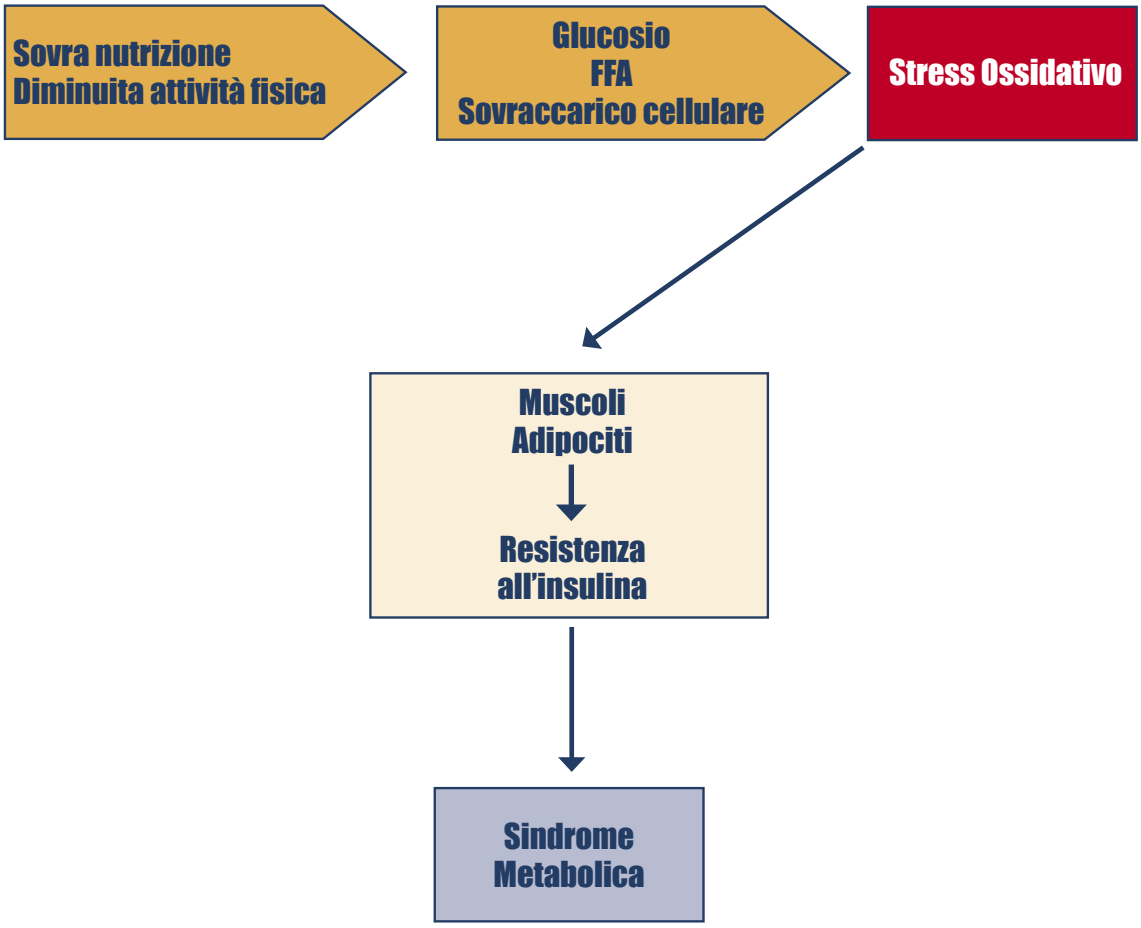
Il muscolo e il tessuto adiposo sono i tessuti coinvolti nello sviluppo dell'insulino-resistenza. Quando l'introito calorico eccede la spesa energetica, i substrati aggiuntivi inducono un aumento dell'attività del ciclo dell'acido citrico che genera un eccesso di NADH mitocondriale e specie reattive dell'ossigeno (ROS) [7]. Per proteggersi dagli effetti dannosi dei ROS, le cellule possono ridurre la formazione di ROS e/o aumentare la rimozione dei ROS. La prevenzione della formazione dei ROS è accompagna-

Antonio Ceriello
Warwick Medical School,
University of Warwick, Gibbett Hill, UK

Corrispondenza antonio.ceriello@dpmsc.uniud.it

ta dalla prevenzione dell'aumento di NADH mitocondriale che viene ottenuto inibendo l'entrata di nutrienti nella cellula insulino-dipendente, e prevenendo l'entrata di

Figura 1. La sovra-nutrizione e la diminuita attività fisica aumentano i livelli di acidi grassi liberi e glucosio nelle cellule, causando un sovraccarico. La trasformazione di questi componenti in energia è accompagnata da aumento della generazione di radicali liberi e quindi di stress ossidativo. Le cellule muscolari e gli adipociti si proteggono da questa condizione aumentando la resistenza insulinica e quindi riducendo l'entrata di substrati.



substrati energetici (piruvato e acidi grassi) nel mitocondrio. È ancora argomento di dibattito se la fonte primaria di energia, nel muscolo sovra-nutrito e nel tessuto adiposo, sia costituita dagli acidi grassi o dal glucosio. In entrambi i casi, un flusso di substrati nel ciclo dell'acido citrico genera acetyl-CoA e NADH mitocondriali [7]. L'acetil-CoA, combinandosi con l'ossalacetato, forma il citrato che nel ciclo dell'acido citrico viene trasformato in isocitrato. Tale composto genera NADH a partire dal NAD. L'eccesso di NADH non viene consumato dalla fosforilazione ossidativa o da altri meccanismi, risultando in un aumento del gradiente protonico e nel trasferimento di elettroni alle molecole di ossigeno con la formazione di radicali liberi, in particolare anione superossido [8]. L'eccesso di NADH può essere prevenuto attraverso varie vie, una delle quali è l'inibizione dell'ossidazione degli acidi grassi [9]. L'aumento intracellulare degli acidi grassi riduce la traslocazione del GLUT4 nella membrana plasmatica, risultando nella resistenza all'uptake del glucosio indotto dall'insulina nel muscolo e nel tessuto adiposo [10]. In questa condizione pertanto l'insulino-resistenza può essere considerata un meccanismo compensatorio che protegge le cellule dal glucosio e dagli acidi grassi e quindi contro lo stress ossidativo. Questa ipotesi

viene supportata da molti studi, sia in vitro, sia su modelli animali che nell'uomo, che dimostrano un miglioramento dell'insulino-resistenza utilizzando antiossidanti [11]. Anche il recente riscontro nell'uomo dell'associazione tra insulino-resistenza e ridotte difese antiossidanti intracellulari supporta questa ipotesi [12].

Bibliografia

1. Ceriello A, Motz E. *Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited*. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004;24:816-23.
2. Kahan SE. *The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes*. Diabetologia 2003;46:3-19.
3. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, et al. *Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals. Does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes?* JAMA 1990;263:2893-8.
4. Sinha R, Fisch G, Teague B, et al. *Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity*. N Engl J Med 2002;346:802-10.
5. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. *The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men*. JAMA 2002;288:2709-16.
6. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. *Are oxidative stress activated signaling pathways mediators of insulin resistance and B-cell dysfunction?* Diabetes 2003;52:1-8.
7. Maddux BA, See W, Lawrence JC Jr., et al. *Protection against oxidative stress-induced insulin resistance in rat L6 muscle cells by micromolar concentrations of A-lipoic acid*. Diabetes 2001;50:404-10.
8. Maechler P, Jornot L, Wolheim CB. *Hydrogen peroxide alters mitochondrial activation and insulin secretion in pancreatic beta cells*. J Biol Chem 1999;274:27905-13.
9. Williamson JR, Cooper RH. *Regulation of the citric acid cycle in mammalian systems*. FEBS Lett 1980;117:K73-85.
10. Rudich A, Tirosh A, Potashnik R, et al. *Prolonged oxidative stress impairs insulin-induced GLUT4 translocation in 3T3–L1 adipocytes*. Diabetes 1998;47:1562-9.
11. Paolisso G, Giugliano D. *Oxidative stress and insulin action. Is there a relationship?* Diabetologia 1996;39:357-63.
12. Bruce CR, Carey AL, Hawley JA, Febbraio MA. *Intramuscular heat shock protein 72 and heme oxygenase-1 mRNA are reduced in patients with type 2 diabetes: evidence that insulin resistance is associated with a disturbed antioxidant defence mechanism*. Diabetes 2003;52:2338-45.

MeDia 2006;6:54-57

Una rete informatizzata per il monitoraggio dell'assistenza diabetologica: tre anni di esperienza del gruppo EuroTouch® Sicilia

Gaspare Cordaro[1], Francesco D'Agati[2], Antonino Di Benedetto[3], Maurizio Di Mauro[4], Marina Fulantelli[5], Calogero Giacchetto[6], Roberto Grasso[7], Enrico Lisi[8], Antonino Lo Presti[9], Ignazio Lorenti[10], Mario Manunta[11], Giuseppe Mattina[12], Antonio Nicolucci[13], Pietro Pata[14], Giuseppe Reina[15], Giovanni Ridola[16], Filippo Runello[17], Giovanni Saitta[18], Giuseppe Sanfilippo[19], Maria Vaccaro[20]

[1] ASL 3, Catania; [2] ASL 6, Palermo; [3] Policlinico Universitario, Messina; [4] Ospedale Garibaldi, Catania; [5] ASL 6, Palermo; [6] ASL 2, Caltanissetta; [7] LifeScan Italia; [8] ASL 3 Tremestieri, Catania; [9] Ospedale S. Biagio, Marsala (TP); [10] Ospedale Cannizzaro, Catania; [11] Casa Di Cura Triolo Zancla, Palermo; [12] ASL 6, Palermo; [13] Istituto M. Negri Sud, Chieti; [14] Ospedale Piemonte, Messina; [15] ASL 3 CT P.O. Adrano, Catania; [16] ASL 6, Palermo; [17] ASL 3, Acireale (CT); [18] ASL 5, Messina; [19] ASL 3, Giarre (CT); [20] ASL 6, Palermo

Introduzione

Il monitoraggio esteso e continuativo dell'assistenza diabetologica si pone sempre più come strumento fondamentale per quantificare i carichi assistenziali, evidenziare le aree più problematiche e orientare/intensificare l'impiego di risorse per soddisfare i bisogni assistenziali di una popolazione sempre più vasta. La prevedibile espansione della richiesta sanitaria va tuttavia di pari passo con un'assoluta necessità di contenimento dei costi e di razionalizzazione delle risorse. Diventa quindi indispensabile documentare non solo la quantità delle prestazioni erogate, ma anche il loro contenuto e impatto sullo stato di salute, per la qualificazione della professione e per una giusta collocazione dell'assistenza diabetologica nell'ambito del Sistema Sanitario Nazionale. Da queste premesse è nato in Sicilia il Club EuroTouch, una rete di servizi di diabetologia operanti sul territorio o in strutture ospedaliere che hanno condiviso la stessa modalità di raccolta dati, utilizzando la cartella clinica informatizzata EuroTouch® (LifeScan), al fine di quantificare i carichi assistenziali e descrivere i profili di cura.

Scopi della ricerca

Scopo dell'iniziativa è stata la valutazione, a tre anni di distanza dall'attivazione della rete collaborativa, dei profili assistenziali, con riferimento agli indicatori di processo e di esito intermedio identificati da AMD.

Metodi impiegati

Le informazioni sono state estratte in forma anonima dal database di ciascun centro utilizzando un software appositamente sviluppato ed analizzate in aggregato con quelle derivanti da tutti gli altri centri. Ai fini delle analisi statistiche sono stati considerati valutabili i pazienti che fossero stati visti almeno una volta nel periodo gennaio-ottobre 2004. La lista degli indicatori AMD 2004 è stata utilizzata per la valutazione della cura erogata. Gli indicatori di outcomes intermedi sono stati valutati separatamente per gli anni 2001-2004, al fine di valutare i trend temporali per quanto riguarda i risultati ottenuti.

Poster presentato al Congresso Nazionale AMD, Genova 18-21 maggio 2005

Risultati

Sono stati raccolti i dati relativi a 35.019 pazienti, assistiti presso 16 servizi di diabetologia. I pazienti visti almeno una volta nel corso del 2004 erano 8.243, le cui caratteristiche sono riportate in Tabella I. Le informazioni riguardanti il monitoraggio dei principali parametri (HbA_{1c}, BMI, pressione arteriosa, profilo lipidico, funzionalità renale) evidenziano una presenza del dato quasi sempre superiore all'80% per la maggior parte delle variabili considerate, con la sola eccezione del monitoraggio della microalbuminuria, eseguito nel 44,1% dei pazienti con DM1 e nel 18,4% di quelli con DM2 (Tab. II). Il confronto fra il campione totale ed i pazienti visti nel corso del 2004 indica una maggiore completezza dell'informazione nel corso del 2004 per tutte le variabili considerate, ad indicare un uso sempre più completo della cartella informatizzata per la gestione clinica dei pazienti. Per quanto riguarda gli indicatori di risultato intermedio (Tab. III), il 53,2% dei pazienti visti nel 2004 presentava valori di HbA_{1c} < 7,0%, mentre il 21,8% aveva valori > 8,0%. Il 26,5% presentava valori di LDL < 100 mg/dl, mentre il 38,4% aveva valori ≥ 130 mg/dl. La pressione arteriosa è risultata < 130/85 mmHg nel 51,7% dei casi e ≥ 140/90 mmHg nel 41,7%. L'analisi dei trend temporali ha documentato un netto miglioramento per tutti gli indicatori di esito intermedio. In particolare, per entrambi i tipi di diabete si documenta un significativo aumento della

Tabella I. Indicatori generali.

Distribuzione per tipo di diabete	Tipo 1	3,9
	Tipo 2	86,6
	Secondario	4,6
	Altro	4,9
Distribuzione per sesso	Maschi	47,6
	Femmine	52,4
Età media degli assistiti		64,5 ± 14,4
Distribuzione per 9 classi di età	≤ 5	0,4
	6-15	0,2
	16-25	1,1
	26-35	2,5
	36-45	5,4
	46-55	13,1
	56-65	25,1
	66-75	22,2
	> 75	21,3

Tabella II. Parametri rilevati nei soggetti con almeno una visita nel 2004. DM1 (n = 374) - DM2 (n = 7.869).

Parametro	*DM 1*	*DM 2*	*N° DM 1 (%)*	*N° DM 2 (%)*
BMI	26,0 ± 4,5	29,8 ± 5,0	330 (88,2)	7.057 (89,7)
Durata	14,9 ± 11,1	10,8 ± 9,1	318 (85,0)	6.479 (82,3)
HbA_{1c}	7,9 ± 1,5	7,5 ± 1,5	317 (84,8)	6.355 (80,8)
Colesterolo totale	196,1 ± 41,8	198,9 ± 38,2	316 (84,8)	6.477 (82,3)
Colesterolo HDL	59,0 ± 17,0	49,7 ± 13,6	301 (80,5)	5.850 (74,3)
Colesterolo LDL	118,4 ± 35,1	121,0 ± 34,0	283 (75,7)	5.332 (67,8)
Trigliceridi	102,0 ± 59,8	146,8 ± 89,6	313 (83,7)	6.494 (82,5)
Pressione arteriosa sistolica	124,0 ± 18,1	134,5 ± 16,6	312 (83,7)	6.581 (83,6)
Pressione arteriosa diastolica	74,5 ± 8,8	77,9 ± 8,8	313 (83,7)	6.583 (83,6)
Creatinina	1,00 ± 0,14	1,04 ± 0,31	290 (77,5)	5.826 (74,0)
Microalbuminuria			165 (44,1)	1.449 (18,4)

Tabella III. Indicatori di risultato intermedio.

HbA_{1c} media e d.s.		7,5 ± 1,5
HbA_{1c} media e d.s. per tipo di diabete	Tipo 1	7,9 ± 1,5
	Tipo 2	7,5 ± 1,5
	Secondario	6,8 ± 1,3
	Altro	7,8 ± 1,5
HbA_{1c} media e d.s. per tipo di trattamento nei diabetici tipo 2	Solo dieta	6,4 ± 1,0
	Solo insulina	8,0 ± 1,5
	Solo ipoorali	7,4 ± 1,4
	Insulina + ipoorali	8,2 ± 1,5
Andamento per 5 classi della HbA_{1c}	< 6	24,1
	6,1-7,0	29,1
	7,1-8,0	24,9
	8,1-9,0	11,5
	> 9,0	10,3
HbA_{1c} media e d.s. per 9 classi di età	< 5	–
	6-15	–
	16-25	8,1 ± 1,7
	26-35	7,6 ± 1,6
	36-45	7,5 ± 1,6
	46-55	7,6 ± 1,6
	56-65	7,5 ± 1,5
	66-75	7,5 ± 1,4
	> 75	7,5 ± 1,4
Soggetti con HbA_{1c} < 7,0		53,2
Soggetti con colesterolo LDL < 100		26,5
Soggetti con colesterolo LDL > 130		38,4
Andamento per classi del colesterolo LDL	< 100	26,5
	100-129	35,0
	130-159	24,8
	160	13,6
Soggetti con pressione arteriosa < 130/85		51,7
Soggetti con pressione arteriosa ≥ 140/90		41,7
Andamento per classi della pressione arteriosa sistolica	< 135	59,6
	136-140	16,3
	141-160	19,4
	161-200	4,4
	> 200	0,2
Andamento per classi della pressione arteriosa diastolica	< 85	86,5
	86-90	9,3
	91-100	3,8
	101-110	0,3
	> 110	0,1

Figura 1. Andamento nel tempo della percentuale di pazienti con $HbA_{1c} \leq 7$ in base al tipo di diabete.

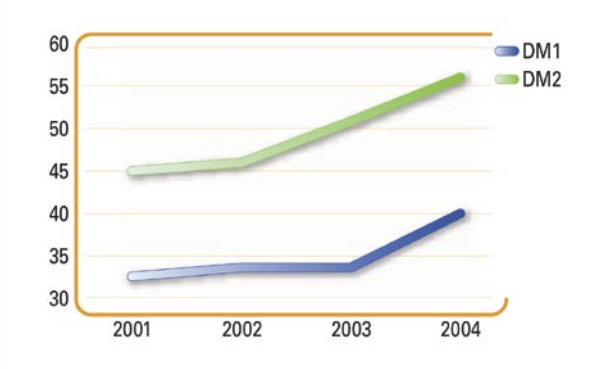


Figura 2. Andamento nel tempo della percentuale di pazienti con LDL < 100 in base al tipo di diabete.

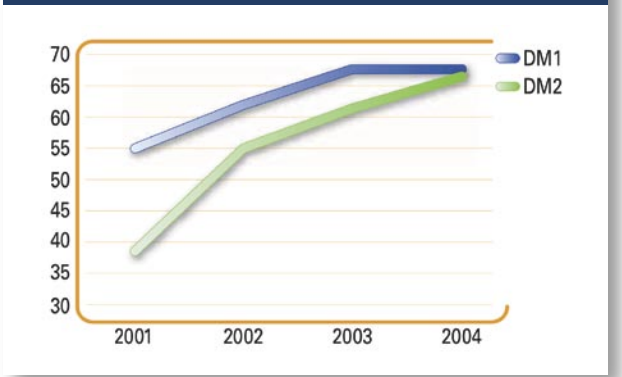
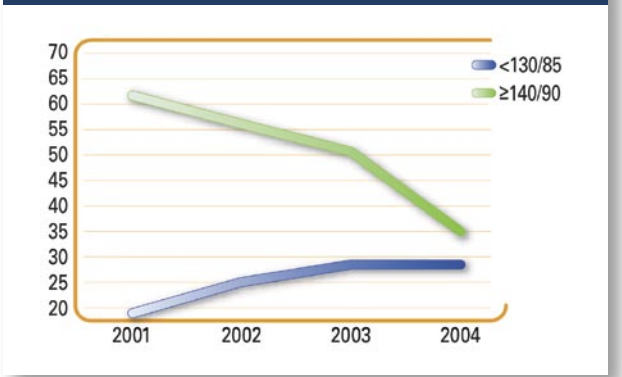


Figura 3. Andamento nel tempo dei valori pressori nei pazienti con diabete mellito tipo 2.



percentuale di pazienti con HbA_{1c} < 7,0% (Fig. 1) e con valori di LDL < 100 mg/dl (Fig. 2). Inoltre, fra i pazienti con DM2, si è ridotta in modo sostanziale la percentuale di pazienti con valori pressori ≥ 140/90 mmHg, mentre è aumentata la quota con adeguato controllo pressorio (Fig. 3).

Conclusioni

Questo studio documenta la possibilità concreta di creare una rete di centri che condividano le stesse modalità di raccolta dei dati tramite cartella informatizzata e ne mostra le enormi potenzialità ai fini del monitoraggio dell'assistenza erogata. Il sistema permette di ottenere con facilità la lista degli indicatori di processo e di risultato intermedio identificati da AMD. A distanza di tre anni dall'attivazione del sistema, è stato possibile documentare un sensibile miglioramento sia nella completezza delle informazioni, sia nelle misure di outcome intermedio; questo dato suggerisce che la produzione di informazioni sulla propria pratica clinica, periodicamente restituite ai clinici, può rappresentare un potente strumento per il miglioramento dell'assistenza diabetologica.

MeDia 2006;6:58-60

I risultati dello studio ROSSO. L'autocontrollo della glicemia aumenta la qualità della vita e riduce la mortalità

Riassunto

Lo studio tedesco multicentrico retrospettivo "*Self-monitoring of Blood Glucose and Outcome in Patients with Type 2 Diabetes*" (ROSSO) ha studiato i dati di 3.268 pazienti con diabete di Tipo 2 raccolti per un periodo di 6 anni. Conclusione principale: le persone con diabete di Tipo 2 che controllano regolarmente da sé la propria glicemia, indipendentemente dalla terapia, vivono più a lungo e hanno meno infarti, cecità, amputazioni e ricorrono meno spesso alla dialisi.

Cosa si intende dire quando si afferma che un farmaco, una prassi, un atto di cura "serve" al paziente? Per il paziente e per il medico che lo cura la risposta è chiarissima: a guarire se si tratta di una patologia acuta, a rallentare o scongiurare l'evoluzione della malattia se si parla di una patologia cronica.
Nel caso del diabete quindi una prescrizione "serve" se riduce o ritarda gli esiti dell'iperglicemia: retinopatia diabetica, piede diabetico, nefropatia diabetica da una parte, ischemie, infarti e ictus dall'altra.
Tutto è chiaro quindi. Peccato che nella stragrande maggioranza degli studi clinici l'efficacia di una prescrizione si misuri attraverso indicatori "biochimici": l'emoglobina glicata, la presenza di albumina o creatinina nelle urine, indicatori della neuropatia ... In sé, a nessun paziente e in fondo a nessun medico interessa che l'emoglobina glicata sia alta o bassa. Anche la presenza di proteine nelle urine in sé non è un problema. Queste variabili sono degli indicatori, dei "mezzi" insomma. Nella maggioranza degli studi quindi l'efficacia di un mezzo, come la prescrizione, viene valutata nel suo rapporto con un altro "mezzo".

ROSSO prende in considerazione endpoint reali

ROSSO, sigla del *Retrolective Study "Self-monitoring of Blood Glucose and Outcome in Patients with Type 2 Diabetes"* è uno dei pochi studi, e il più grande finora condotto nel suo campo, che compara l'efficacia di una prescrizione per il diabete con degli *endpoint* significativi per il paziente (e per il medico). Per la precisione l'obiettivo di questo studio, recentemente pubblicato su Diabetologia [1], è valutare se l'autocontrollo domiciliare della glicemia "serve" a rendere meno probabili eventi cardiovascolari, dialisi, amputazioni e cecità.

3.268 pazienti seguiti da 192 medici di base

ROSSO ha altri due aspetti rilevanti. Prima di tutto la dimensione: sono state prese in esame retrospettivamente le storie cliniche di 3.268 pazienti per un periodo che va da 4 a 8 anni (per un totale di circa 20.000 anni/pazienti). Utilizzando un tempo di osservazione nettamente superiore a quello della maggior parte degli studi svolti finora in materia di autocontrollo della glicemia è stato possibile prendere in considerazione gli eventi chiave nella storia dei pazienti e non solo indicatori surrogati.
In secondo luogo tutti i pazienti erano seguiti presso ambulatori di primo livello: ben 192 scelti a caso in tutta la Germania e gestiti da Medici di Medicina Generale (143) o internisti (49).
A questi medici è stato chiesto di sottoporre tutte le cartelle cliniche relative a pazienti diagnosticati con diabete di Tipo 2 tra il 1995 e il 1999. Ciascun paziente reclutato è stato valutato dal momento della diagnosi di diabete all'abbandono (per es. in seguito ad un evento fatale) o alla data di interruzione dello studio, cioè la fine del 2003 (rimandiamo all'articolo originale [1] per tutti gli aspetti relativi alla tutela della privacy e alla sicurezza del processo di *data entry*).

a cura di Roche Diagnostics

info@accu-chek.it

Due coorti sovrapponibili per età, indice di massa corporea e altri aspetti metabolici

Dei 3.268 pazienti presi in esame 1.479 [gruppo SMBG (*self-monitoring blood glucose*)] avevano adottato per almeno un anno l'autocontrollo domiciliare della glicemia. Come gruppo di controllo (non SMBG) sono state prese le cartelle cliniche di 1.792 pazienti diagnosticati con diabete negli stessi anni in modo da creare un campione paragonabile per età e indice di massa corporea (BMI). Come si vede dalla Tabella I i due gruppi erano sovrapponibili anche per altri parametri: pressione arteriosa, colesterolo, trigliceridi.

I pazienti SMBG avevano "più diabete" ...

Ovviamente, trattandosi di uno studio retrospettivo e non prospettico esistevano differenze importanti fra i due gruppi per quel che riguardava il diabete. La coorte SMBG presentava alla diagnosi livelli glicemici a digiuno in media più elevati della coorte non-SMBG (181,11 contro 155,92 mg/dl) e una emoglobina glicata superiore (8,1% contro 7,2%).
Insomma i pazienti SMBG avevano "più diabete" degli altri e in una percentuale maggiore erano presenti i segni di complicanze. Questo non sorprende: i medici avevano consigliato l'autocontrollo alla diagnosi, o nel corso degli anni presi in considerazione, ai pazienti che ritenevano più "a rischio".

Tabella I. Dati all'inizio dello studio (baseline).

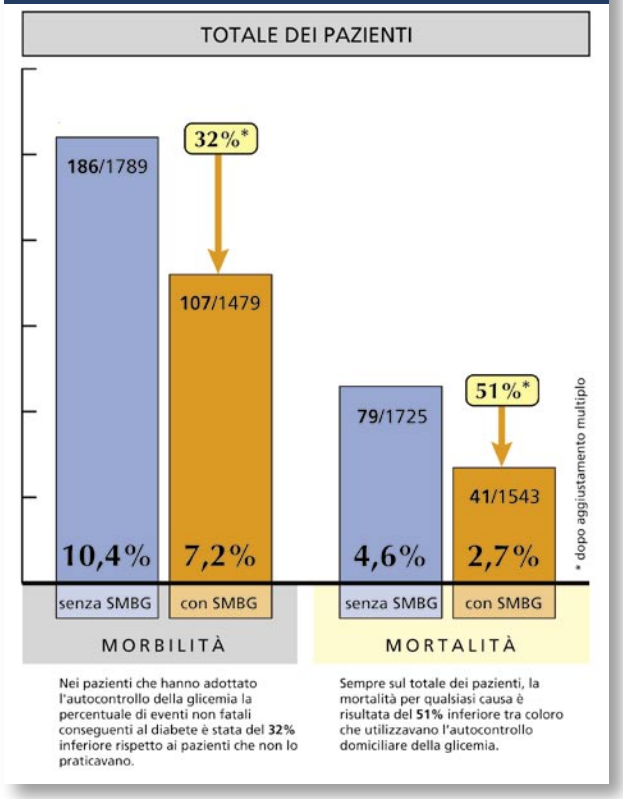
	Due gruppi a confronto	
	senza SMBG	*con SMBG*
Età (anni)	64,0	60,5
Indice di massa corporea (kg/m^2)	29,8	29,9
Pressione sistolica (mmHg)	150	148
Pressione diastolica (mmHg)	87	87
Colesterolo totale (mg/dl)	236,76	235,36
Colesterolo HDL (mg/dl)	47,76	47,86
Glicemia a digiuno (mg/dl)	155,92	181,11
Emoglobina glicata (%)	7,2	8,1

Tra i 3.268 pazienti presi in esame dallo studio ROSSO, il sottoinsieme delle persone che avevano praticato l'autocontrollo domiciliare della glicemia (gruppo SMBG) aveva alla *baseline* età e molte caratteristiche metaboliche simili al gruppo "di controllo" (non SMBG). Dalla Tabella I, che riporta i valori medi, emerge una differenza: i pazienti che avevano utilizzato l'autocontrollo avevano in media un compenso glicemico peggiore degli altri. Nonostante questo, come si vede dai grafici (Figg. 1 e 2), la percentuale di eventi avversi è stata fra di loro significativamente inferiore.

... Ma hanno sviluppato meno eventi gravi o fatali

Sarebbe stato lecito attendersi presso questo gruppo una incidenza superiore di *endpoint*. In realtà è avvenuto il contrario. Lo studio, realizzato dal "Deutsches Diabetes Zentrum" il Centro diabetologico tedesco legato all'Università "Heinrich Heine" di Duesseldorf e dal "Profil Institut für Stoffwechselforschung" con il contributo non condizionante di Roche Diagnostics, ha mostrato, presso i pazienti che effettuavano l'autocontrollo, un tasso di eventi non fatali (infarto del miocardio, ictus, amputazione del piede, cecità monoculare o binoculare, nefropatia allo stadio finale con emodialisi) significativamente inferiore: 107 (7,2%) nel gruppo SMBG contro 186 (10,4%) nel gruppo non-SMBG, (p = 0,002). Una differenza simile è stata riscontrata nella percentuale degli eventi fatali. Sui 120 pazienti (3,7%), deceduti per qualsiasi causa durante il periodo di follow-up, 79 non avevano praticato l'SMBG e 41 l'avevano praticato, con conseguenti rispettivi tassi d'incidenza del 4,6% e 2,7%.
Aggiustati e controllati gli altri fattori l'autocontrollo in sé conferma il suo ruolo. In teoria molti aspetti possono spiegare questo risultato: la terapia per esempio. Dopo la diagnosi di diabete, il 54,0% dei pazienti non ha ricevuto inizialmente alcuna terapia farmacologica; la proporzione è scesa al 12,7% entro la fine del follow-up. La percentuale dei pazienti che hanno ricevuto una terapia con insulina o farmaci ipoglicemizzanti è quindi aumentata durante il periodo di osservazione.
Statisticamente sono stati effettuati aggiustamenti per differenze della *baseline* in età, sesso, patologie concomitanti al momento della diagnosi di diabete (ipertensione, CHD, precedenti di ictus), valori ematici (glicemia a digiuno, trigliceridi) e terapia e per ulteriori elementi confondenti non direttamente associati alla patologia (la qualificazione del medico curante, la dimensione e l'ubicazione del centro, l'assicurazione del paziente, ...).
Tuttavia l'analisi a regressione di Cox ha identificato l'SMBG come predittore indipendente di morbilità e mortalità, con rapporti di rischio aggiustati di 0,68 (IC 95%

Figura 1. Morbilità e mortalità in tutti i pazienti.



0,51-0,91, p = 0,009) e 0,49 (IC 95% 0,31-0,78, p = 0,003) rispettivamente.

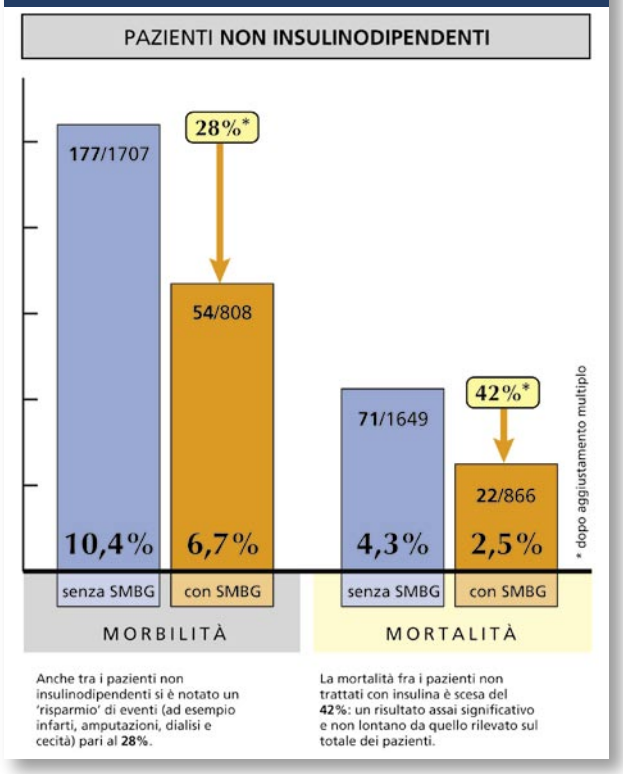
Riduzione del 32% negli endpoint non fatali e del 51% nella mortalità

Quindi una volta tenuto conto della disomogeneità dei pazienti, si evidenziava che l'SMBG era associato ad una riduzione del 32% negli *endpoint* non fatali combinati, nonostante un incremento degli eventi microvascolari, e una riduzione del 51% della mortalità nel periodo di osservazione. Questa differenza sostanziale è rimasta invariata quando si sono analizzati solo i pazienti che non ricevevano terapia insulinica: in questo sottogruppo l'SMBG ha ridotto significativamente di circa un terzo il rapporto *Hazard Ratio* per un *endpoint* non fatale e di oltre il 40% per un endpoint fatale.

Dietro la striscia c'è un atteggiamento "diverso"

Non è abituale riscontrare questi tassi di efficacia in una prescrizione diagnostica. Come può una "semplice striscia" ottenere questi risultati? "L'apparente associazione dell'SMBG a un esito clinico migliore è probabilmente

Figura 2. Morbilità e mortalità nei pazienti non insulino-trattati.



di natura complessa", scrivono gli autori dello studio, "in primo luogo, nella gestione del diabete svolgono un ruolo importante la compliance, la coscienza della malattia e la responsabilizzazione del paziente. Mentre i cambiamenti dello stile di vita, quali il miglioramento dell'alimentazione e dell'esercizio fisico potrebbero avere da soli una sostenibilità limitata, il *feedback* immediato fornito dall'SMBG degli effetti della dieta e del movimento potrebbe favorire la responsabilizzazione del paziente". Insomma l'autocontrollo domiciliare della glicemia, oltre a consentire di identificare ipoglicemie e iperglicemie, compresi quei picchi iperglicemici che non smuovono l'emoglobina glicata ma hanno effetti provati sul danno endoteliale, può potenzialmente modificare l'atteggiamento del paziente verso la sua malattia.

Bibliografia

1 Martin S, Schneider B, Heinemann L, Lodwig V, Kurth H-J, Kolb H, Scherbaum WA, per il Gruppo di Studio ROSSO. *Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes and long-term outcome: an epidemiological cohot study*. Diabetologia DOI 10.1007/s00125-005-0083. ©Springer-Verlag 2005.