

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

Direttori Scientifici

M. Comaschi, G. Medea

Comitato di Redazione

U. Alecci, V. Borzi, A. Cimino,
M. Passamonti

Presidente AMD

A. Arcangeli

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: info@pacinieditore.it

www.pacinieditore.it

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

I sistemi di assistenza al diabete in Europa

M.A. Comaschi 133

Sezione di formazione per l'autovalutazione

Diabete e apparato respiratorio. Associazione diabete-BPCO

P. Ruggeri, U. Alecci, G. Girbino 137

Articoli di aggiornamento

La SIMG e il progetto "Entriamo in Sintonia": per promuovere e mantenere la salute e il benessere dei cittadini

L. Canciani, G. Medea, R. Michieli 144

Attività fisica e diabete tipo 2. Uno strumento terapeutico efficace ma poco utilizzato

P. De Feo, S. Battistoni, R. Pippi, N. Piana, C. Fatone 148

Lo studio DECOR: audit, governo clinico e appropriatezza gestionale del diabete di tipo 2 in Medicina Generale

G. Mazzaglia, G. Medea, U. Valentini, I. Cricelli, P. DiBlasi,
O. Brignoli, C. Cricelli 153

La gestione ambulatoriale del paziente diabetico iperteso

G. Regolini, M.A. Comaschi 159

Caso clinico

BPCO: terapia cortisonica nei pazienti diabetici.

La difficile riacutizzazione bronchitica di Andrea

P. Ruggeri, U. Alecci, G. Girbino 163

Report congressi e convegni

68° Congresso ADA

V. Borzi 169

Dalle linee guida EASD/ESC all'associazione ezetimibe/simvastatina

Congresso SID 2008

C.B. Giorda 171

Notizie dal web

L'assistenza al diabete in Europa

M.A. Comaschi 175

Pagina per il paziente

Attività fisica e diabete: consigli per il paziente!

P. De Feo, S. Battistoni, R. Pippi, N. Piana, C. Fatone 176

Notizie dal mondo del farmaco

Fisiopatologia del sistema delle incretine

E. Mannucci 179

Notizie dal mondo della diagnostica

Variabilità glicemica: diabete a due dimensioni

a cura di Roche Diabetes Care 185

Sezione di autovalutazione

Risposte ai precedenti questionari n. 2, vol. 8, 2008 187

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.

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: *, †, ‡, §, ¶, **, ††, ‡‡ ...

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).

Gli Autori sono invitati ad inviare i manoscritti secondo le seguenti norme:

Modalità di invio: CD-ROM o DVD (evitare di utilizzare Dischetti da 3 1/2"); è anche possibile utilizzare pen-drives USB o dischi esterni USB-Firewire [Pacini Editore S.p.A., Lucia Castelli, Ufficio Editoriale, via Gherardesca 1, 56121 Ospedaletto (PI)]; posta elettronica (lcastelli@pacineditore.it); FTP (concordare con il personale Pacini le modalità).

Testo: software: preferibilmente Microsoft Word, salvando i file in formato .RTF. Possono essere utilizzati anche altri programmi, anche open source, avendo accortezza di salvare sempre i file in formato .RTF; non utilizzare in nessun caso programmi di impaginazione grafica quali Publisher, Pagemaker, Quark X-press, Indesign; non formattare il testo in alcun modo (evitare stili, bordi, ombreggiature ...); utilizzare solo gli stili di carattere come corsivo, grassetto, sottolineato; non inviare il testo in formato .PDF; **nome dell/i file/s:** il testo e le singole tabelle devono essere salvati in files separati.

Illustrazioni: inviare le immagini in files separati dal testo e dalle tabelle; **software e formato:** inviare immagini preferibilmente in formato TIFF o EPS, con risoluzione minima di 300 dpi e formato di 100 x 150 mm; altri formati possibili: JPEG, PDF; evitare nei limiti del possibile .PPT (file di Powerpoint) e .DOC (immagini inseriti in file di .DOC); **nome dell/i file/s:** inserire un'estensione che identifichi il formato del file (esempio: .tif, .eps).

Norme specifiche per le singole rubriche

Editoriali: sono intesi come considerazioni generali e pratiche su temi d'attualità, 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. Il testo deve essere corredato dal riassunto in italiano e dalle parole chiave. 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 parole chiave, 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. 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.

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: info@pacineditore.it – http://www.pacineditore.it

I dati relativi agli abbonati sono trattati nel rispetto delle disposizioni contenute nel D.Lgs. del 30 giugno 2003 n. 196 a mezzo di elaboratori elettronici ad opera di soggetti appositamente incaricati. I dati sono utilizzati dall'editore per la spedizione della presente pubblicazione. Ai sensi dell'articolo 7 del D.Lgs. 196/2003, in qualsiasi momento è possibile consultare, modificare o cancellare i dati o opporsi al loro utilizzo scrivendo al Titolare del Trattamento: Pacini Editore S.p.A., via A. Gherardesca 1, 56121 Ospedaletto (Pisa).

In copertina: Salerno

Finito di stampare presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A. – Pisa – Settembre 2008

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.

I sistemi di assistenza al diabete in Europa

Marco A. Comaschi

U.O. Medicina Interna, Dipartimento di Emergenza e Accettazione, Azienda Ospedale Università "S. Martino", Genova

I paesi europei sono stati storicamente quelli dove è nata l'idea di sistemi organizzati per la tutela della salute dei cittadini, e dove il concetto di *welfare* si è radicato a partire dalla seconda metà del XIX secolo, di pari passo con la rivoluzione industriale e il sorgere delle prime aspirazioni sociali. Il concetto di assicurazione contro le malattie, nato nella Prussia di Bismarck e concretizzatosi nelle ancora oggi attive casse mutue, si è ulteriormente rafforzato dopo l'ultimo conflitto mondiale, periodo in cui la cultura sociale europea si è gradualmente unita a formare l'Unione, oggi realtà legislativa e amministrativa comune. Anche con differenze organizzative sostanziali e con realtà spesso differenziate tra paese e paese, il nodo comune a tutti i principali componenti della Comunità Europea è quello della garanzia della tutela della salute dei cittadini, e i progressivi riconoscimenti reciproci hanno ormai portato a una caduta dei confini anche nel campo dell'organizzazione sanitaria, che consente oggi a ogni cittadino europeo la possibilità di essere adeguatamente assistito in ogni punto della Comunità.

I sistemi organizzati nei diversi paesi riconoscono di fatto due modelli apparentemente diversi, ma di fatto simili nella ricaduta sul cittadino: un modello ancora legato al sistema "bismarckiano" delle casse di mutuo soccorso, presente in Francia, Germania e Irlanda, e un modello esclusivamente statale, universalistico, nato in Gran Bretagna con il ministro Beveridge nel 1946, e attuato, oltre che oltremontano, anche in Italia, Spagna e Olanda. Nella realtà sociale, pur essendo diversi i sistemi di finanziamento e di erogazione, il cittadino è comunque coperto in modo totale dai rischi derivanti dalla perdita dello stato di salute, e dispone di strutture eroganti di cui può usufruire in totale o parziale gratuità. Strutture che provvedono alla cura delle patologie acute e croniche, e che sempre più sono orientate, in ogni paese membro, alla prevenzione primaria e secondaria. La crescente epidemiologia europea delle patologie croniche ha infatti orientato quasi tutte le autorità sanitarie dei diversi stati verso modelli più adeguati a questo tipo di assistenza, e se da un lato appare ancora troppo pesante la componente ospedaliera, non si può negare che ovunque ci sia un notevole sforzo per migliorare il livello primario delle cure.

I sistemi di *welfare* europeo sono economicamente gravosi per i bilanci statali, anche se non raggiungono le vette del sistema statunitense, che proprio per la carenza di strutture primarie vede crescere a dismisura le quote di denaro che affluiscono alle strutture sanitarie, con risultati, in termini di salute, abbastanza deludenti. In media, i paesi della Comunità Europea, o almeno i soci fondatori, spendono per la tutela della salute circa il 10% del loro PIL, di cui circa l'8% proviene direttamente dallo Stato e circa il 2% dalle tasche dei cittadini, sia come esborso privato totale sia come compartecipazione diretta alla spesa. Alcuni stati sono ovviamente al di sopra di questa media (Germania 11,2%, Francia 10,7%), altri al di sotto (Italia 9,2%, UK 8%).

Il diabete, paradigma delle cronicità a crescente peso epidemiologico e a conseguente crescente peso economico, ha rappresentato per tutti i paesi un modello su cui ragionare per la realizzazione di sistemi innovativi di prevenzione, assistenza e cura, e contestualmente di efficienza allocativa delle risorse economiche disponibili. Il primo grande paese europeo che ha preso in considerazione le problematiche sociali e sanitarie del diabete è stato proprio quello italiano, che ormai più di venti anni fa ha promulgato la prima (e per ora unica) legge nazionale che intendeva normare e strutturare il sistema assistenziale per questa vasta popolazione di persone. Si sa bene come lo strumento legislativo da solo non sia in grado di realizzare quanto scritto, ma certo la spinta verso un modello organizzato è stata notevole. La legge del 1987 (115/87) di fatto prendeva già atto di una consolidata realtà, rappresentata dalla presenza, su tutto il territorio nazionale, di un corposo numero di "servizi", per lo più ospedalieri e universitari, ma anche territoriali e privati, dedicati alla cura delle persone con diabete, ma al momento della legge ancora ufficiosi e solo parzialmente riconosciuti e strutturati. Non a caso la legge 115 è un esempio di legge di iniziativa popolare. È nato così il "modello italiano", molto pubblicizzato

CORRISPONDENZA

marco.comaschi@hsanmartino.it

MEDIA

dalle società scientifiche (Associazione Medici Diabetologi [AMD], Società Italiana di Diabetologia [SID]), che pian piano ha assunto l'aspetto di una "rete" interconnessa all'interno del Servizio Sanitario Nazionale prima e regionale poi. La grave carenza di una reale integrazione con le cure primarie, e in particolare con il sistema della medicina generale sul territorio, ha rappresentato per molto tempo il problema principale della funzionalità del sistema, e solo in questi anni essa si sta colmando per iniziativa delle diverse società scientifiche, e ultimamente anche delle autorità regolatorie statali e regionali. Di fatto, comunque, pur con le inevitabili difficoltà e carenze, ancora una volta il "paese reale" rappresentato dalla comunità di tutti gli operatori e delle persone con diabete ha anticipato il paese "legale", tendendo a realizzare, ancor prima della formalizzazione, un sistema di *disease management* integrato. Anzi, lentamente, ma con costanza, il sistema è sempre più orientato ai modelli di cura della cronicità (*Chronic Care Model*¹), che inglobano direttamente nella gestione di patologia il paziente stesso, adeguatamente informato e motivato. L'evidenza (grazie soprattutto all'attività delle diverse società scientifiche, e in particolare alla pubblicazione annuale dei risultati delle attività della rete dei servizi²) di buoni outcome intermedi della comunità diabetologica italiana è ormai un dato acquisito anche da organismi internazionali, come l'*International Diabetes Federation* (IDF) e l'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Infatti, gli altri paesi europei stanno ricalcando il modello italiano, e come sempre avviene per chi arriva dopo, in alcuni casi lo stanno migliorando, anche sensibilmente, se non altro per il motivo che lo stanno facendo in modo ufficiale e organizzato. Nel seguito di questo breve articolo vedremo ciò che sta accadendo in Francia e in Germania, e il lettore attento potrà rilevare come molte delle realizzazioni in corso in questi paesi ricalchino il sistema italiano, ma con una formalizzazione precisa e senza particolari volontarismi.

Francia

La Francia ha da sempre adottato un sistema di tipo mutualistico, in cui però le casse mutue sono di fatto garantite dallo stato, e il cittadino ha una copertura totale, sia delle cure primarie, con rimborso delle spese sostenute, sia delle prestazioni di secondo livello, in parziale o totale gratuità. Fino al 2004 non esisteva alcuna organizzazione formale dell'assistenza al diabete, ma solo una parziale rete sostenuta dalla principale associazione di volontariato, consociata con le società scientifiche del settore (ASFODIEM). Esistevano, e tuttora sono attive, le cosiddette *Maisons du Diabete*, in cui l'assistito trovava prevalentemente attività educativa e controllo medico infermieristico. Per il resto, praticamente tutta la responsabilità della cura della patologia era affidata al solo Medico di Medicina Generale (MMG), e, naturalmente, in caso di complicanze o necessità acute, al sistema ospedaliero. In tale ambito sono numerosi i centri di alta specializzazione, sia nel campo della pediatria sia in quello dell'adulto, che hanno avuto anche rilevantissime attività di ricerca di livello assoluto.

Nell'estate del 2004 il Ministero della Sanità ha istituito la *Haute Autorité de la Santé* (HAS), una specie di Consiglio Superiore di Sanità, ma con poteri organizzativi molto maggiori. Questo organismo, nello stesso anno, ha emanato le regole per l'assistenza alle patologie croniche, indicando le prime otto malattie e disponendo per ciascuna delle linee guida sia per gli operatori sia per i pazienti.

La prima delle linee guida emanate riguarda proprio il diabete, e contestualmente sono state formalizzate le cosiddette *Reseaux des Soins* o reti delle cure, vere e proprie strutture fisiche territoriali in cui i MMG sono affiancati da personale infermieristico e professionale e da specialisti ospedalieri³. Attualmente sono attive circa 25 *Reseaux de Soins du Diabete*, che seguono direttamente più di 100.000 pazienti e sono in progressivo incremento, con percorsi diagnostico-terapeutici omogenei secondo le linee guida nazionali, personalizzati sul singolo paziente, che annualmente "firma" un contratto di cura che si impegna a mantenere. Le reti sono finanziate a incentivi sulla base degli indicatori di processo e risultato che ottengono, e tutte le prestazioni identificate dal contratto annuale con il paziente vengono rimborsate dalle casse mutue. Insomma, in tutto e per tutto un *Chronic Care Model* che ha al centro la persona affetta da diabete, e che vede integrate le competenze di più operatori sanitari. Il sistema è in via di diffusione su tutto il territorio francese, e, come si vede, è in buona parte derivato dall'esperienza italiana dei centri diabetologici.

Germania*

Venti anni fa, negli anni ottanta, quando la Germania era ancora divisa, anche l'assistenza alle persone con diabete era diversa sulle due sponde del confine interno del paese. Nella Germania Ovest, la cura specialistica per le persone con diabete era erogata soprattutto dagli ospedali specializzati. Per il cosiddetto "equilibrio glicemico" i pazienti trascorrevano 3 o 4 settimane nelle cliniche specializzate per il diabete, che di solito erano anche relativamente lontane dal domicilio dei pazienti stessi. Sebbene questa pratica potesse portare qualche vantaggio in alcuni casi, tuttavia gli svantaggi erano molto evidenti. La vita in clinica era molto diversa da quella quotidiana di casa; diversa alimentazione, tempi diversi per i pasti, la colazione, il pranzo e la cena, diversi livelli di esercizio fisico ecc. Un regime terapeutico insulinico, che poteva aver funzionato benissimo in clinica, di solito falliva al momento di tornare a casa, dove il controllo glicemico era di nuovo pessimo, il che poteva condurre nuovamente a un altro ricovero e così via di seguito. Nella Germania Est le persone con diabete mellito erano trattate esclusivamente da diabetologi in enti governativi della contea o della città, i cosiddetti "dispensari". Era solo in questi luoghi che i farmaci antidiabetici orali o l'insulina potevano essere prescritti. Il MMG di norma non era per nulla coinvolto nella cura del diabete. I diabetologi dei dispensari erano frequentemente anche i primari dei Dipartimenti di Medicina Interna dei locali ospedali di comunità, e questo sistema aveva il vantaggio che l'ambulatorio e l'ospedale erano davvero a portata di mano dei pazienti.

Questi due sistemi dovevano essere in qualche modo riuniti e integrati dopo la riunificazione delle due Germanie. All'inizio esistevano alcune chiare nozioni:

1. nella Germania Ovest era evidente la necessità di un sistema di cura ambulatoriale diffusa per i pazienti diabetici, con una presenza specialistica all'interno;
2. nella Germania Est si rendeva evidente la necessità di un maggior coinvolgimento della medicina di famiglia.

Queste esperienze avevano condotto alla percezione che un buon sistema di cura per le persone con diabete mellito poteva avere

* Tutta la parte di questo articolo sul sistema tedesco è stata redatta dal prof. Jochen Seufert dell'Università di Friburgo.

successo nel tempo solo quando tra la cura specialistica ospedaliera (lontana dal domicilio) e il livello delle cure primarie (vicino a casa) si fosse creato un terzo livello di cura intermedio, il “diabetologo vicino a casa”. Su questa base prese forma il concetto di “pratica medica focalizzata sulla diabetologia” (*Diabetologische Schwerpunktpraxis*). Nel 1993 videro la luce le prime strutture focalizzate esclusivamente sulla diabetologia nel Brandeburgo, ma presto diffuse in tutto il territorio dell'intero paese.

Nel sistema tedesco di assicurazione sanitaria, il rimborso per l'assistenza ambulatoriale del diabete non era previsto a quel tempo. Le cure competenti per i pazienti potevano essere erogate solo dietro pagamento diretto. Pertanto vennero stipulati “contratti strutturali per il diabete” tra le compagnie assicurative e i professionisti erogatori. In tali contratti vennero incluse specifiche regolamentazioni di rimborso per le singole prestazioni della cura e dell'assistenza ambulatoriale delle persone con diabete, ed esse furono la base per l'istituzione di diabetologi specialisti nella pratica clinica. Tuttavia i contenuti di queste convenzioni erano molto diversi nelle differenti regioni della Germania. Ce n'erano alcune dove non esistevano affatto contratti strutturali per la cura del diabete, il che significava che non poteva esistere una pratica clinica focalizzata sulla diabetologia. Pertanto, dopo il 1993, gli ambulatori specializzati nell'assistenza al diabete tenuti da specialisti diabetologi non erano omogenei in tutte le diverse regioni della Germania unificata. Un altro problema era legato al fatto che non esisteva uno specifico curriculum o titolo certificato di specialista diabetologo.

A questo punto la *German Diabetes Association (Deutsche Diabetes - Gesellschaft [DDG])* istituì un'associazione certificata di “diabetologi DDG”.

Il curriculum per la formazione professionale come diabetologo DDG fu adottato nel 1995 e furono istituiti corsi regolari di formazione. Questa qualifica poteva essere acquisita da MMG già certificati come tali, internisti o pediatri, e perciò la qualificazione di questi diabetologi accreditati era ancora eterogenea. Per di più, dal momento che questa certificazione non era stata ancora riconosciuta dall'Associazione Medica Tedesca, il diabetologo DDG non poteva ancora essere iscritto nella specifica pratica clinica. Un'altra certificazione venne istituita per gli assistenti non medici che avevano acquisito esperienza e competenza nell'educazione delle persone con diabete: i cosiddetti “educatori DDG”.

A partire dall'agosto del 2007 è stato adottato dall'Associazione Medica Tedesca un curriculum e un albo ufficiale per diabetologi, e questo probabilmente, nel lungo termine, andrà a sostituire totalmente il diabetologo DDG.

I criteri per una pratica clinica focalizzata sulla diabetologia sono i seguenti:

1. il medico dirigente deve essere un medico certificato come medicina generale, internista o pediatra con la qualifica di diabetologo DDG o simile;
2. deve essere presente un educatore impiegato a tempo pieno;
3. deve essere istituita una collaborazione formale e ufficiale con uno psicologo, un pediatra e un ortopedico protesista;
4. un numero minimo di almeno 400 pazienti diabetici deve essere seguito ogni trimestre.

Per superare le difformità a *patchwork* nell'assistenza al diabete in Germania, nel 2002 è partito il primo programma di *disease management (DMP)* per il diabete tipo 2. In questi programmi, per la prima volta, sono state stabilite le necessità per la cura

strutturata delle persone con diabete tipo 2. Nel 2004, in modo analogo, è iniziato anche un altro DMP per il diabete tipo 1.

Questi programmi hanno ormai corso legale, e regolano i diversi livelli di cura al diabete in Germania. Tra le altre cose, vengono fornite le indicazioni per il trasferimento della presa in carico dalle cure primarie agli specialisti diabetologi negli ambulatori specializzati e agli ospedali dedicati. Queste includono i valori limite di emoglobina glicosilata (HbA_{1c}), pressione arteriosa, lipidi, peso corporeo ecc., oppure la comparsa di complicanze diabetiche. All'interno del DMP viene stabilito un sistema a tre livelli:

- *Livello 1:* cura continuativa presso il medico delle cure primarie (vicino a casa);
- *Livello 2:* cura temporanea presso un ambulatorio specializzato da parte di uno specialista diabetologo all'interno di una pratica clinica focalizzata sul diabete;
- *Livello 3:* ricovero presso un ospedale specializzato per il diabete o presso un dipartimento ospedaliero.

I DMP dovrebbero teoricamente provvedere la cura giusta per il diabete al paziente diabetico giusto al momento giusto. I medici sono rimborsati per le loro prestazioni all'interno del DMP, il che rende conveniente arruolare pazienti. Un aspetto rilevante è costituito dall'enorme sforzo di documentazione per ogni paziente; un set completo di tutti i dati di ogni paziente arruolato nel programma, come i risultati di laboratorio e le prestazioni assistenziali, deve essere documentato e inviato alle assicurazioni di malattia, prima che il rimborso venga riconosciuto.

Tuttavia, se l'istituzione dei DMP abbia davvero migliorato la cura globale delle persone con diabete mellito in Germania ai diversi livelli, è un quesito ancora aperto, poiché, ad oggi, non ci sono ancora dati relativi alla valutazione di questi programmi. Questi dati, sperabilmente, ci saranno presto, così che saremo in grado di migliorare in un processo continuo la qualità della nostra assistenza al diabete. La politica sanitaria in Germania ha solo di recente realizzato che la prevenzione del diabete e delle sue complicanze dovrebbe essere migliore rispetto allo spendere tutto il denaro per curare la malattia una volta che è già conclamata. Per tale motivo sono cominciate diverse iniziative e sono state rese attive alcune misure rivolte alla prevenzione. Con il supporto di agenzie finanziatrici governative, attualmente diversi programmi di prevenzione primaria a livello della popolazione sono stati sviluppati e valutati per i loro benefici sugli individui a rischio. Inoltre, nuove organizzazioni, come il Forum di Azione Nazionale per il Diabete Mellito (NAFDM), sono state fondate con il supporto del governo, dell'industria farmaceutica e delle organizzazioni dei pazienti, al fine di costruire una piattaforma per intensificare le misure rivolte alla prevenzione della malattia e delle sue complicanze.

Pur se l'assistenza al diabete in Germania è indubbiamente avanzata a standard elevati, ci sono ancora moltissime cose da fare per migliorare la vita dei pazienti diabetici, e ancora di più per prevenire la malattia e le complicanze nei soggetti a rischio ⁴.

Bibliografia

- 1 Bodenheimer T, Wagner EH, Grumbach K. *The Chronic Care Model - Part I*. JAMA 2002;288:1775-9.
- 2 Cimino A, de Bigontina W, Giorda C, Meloncelli I, Nicolucci A, Pellegrini F, et al. *Annali AMD 2007*. Roma: AMD 2007.
- 3 Comaschi MA. *L'assistenza al diabete in Francia*. Il Diabete 2007.
- 4 Seufert J. *L'assistenza al diabete in Germania*. Il Diabete 2008.

Diabete e apparato respiratorio Associazione diabete-BPCO

Paolo Ruggeri
Umberto Alecci*
Giuseppe Girbino

Dipartimento di Scienze
Cardiovascolari e Toraciche, Clinica
Malattie Respiratorie, Università
di Messina; * Medico di Medicina
Generale, SIMG Messina

PAROLE CHIAVE

Diabete mellito • BPCO

CORRISPONDENZA

PAOLO RUGGERI
plrugg@unime.it

Riassunto

La BPCO e il diabete mellito costituiscono, sotto il profilo epidemiologico, due entità nosologiche in costante e significativo incremento. Coinvolgono più frequentemente adulti in età avanzata e risultano spesso associate. Lo studio di tale associazione risulta di fondamentale importanza nel comprendere da un lato le possibili connessioni sotto il profilo eziopatogenetico, e dall'altro, sotto il profilo clinico, le ripercussioni in termini di diagnosi e modificazioni dell'approccio terapeutico specialmente per ciò che concerne la possibilità di utilizzare la terapia con corticosteroidi per via inalatoria nella fase di stabilità della BPCO e sistemica in corso di gravi riacutizzazioni. Il link patogenetico tra queste due patologie sembra essere rappresentato dall'infiammazione sistemica, oggi sempre meglio caratterizzata in corso di BPCO, che mediante l'azione di specifiche citochine (TNF- α e IL-6) potrebbe spiegare la più probabile comparsa di diabete in corso di BPCO. Le linee guida attuali delle due patologie non tengono in debito conto la possibilità di tale associazione, sebbene sempre maggiore interesse venga oggi rivolto al ruolo delle comorbidità nella BPCO che, si è visto, sono in grado di modificare in maniera significativa la storia naturale della malattia stessa incidendo su outcome importanti come la mortalità. Sforzi condivisi tra specialisti da un lato (pneumologi ed endocrinologi) e Medici di Medicina Generale (attenti osservatori di tale fenomeno) dall'altro sono necessari al fine di individuare modalità di approccio diagnostico e management terapeutico per trattare adeguatamente il paziente e non le singole patologie.

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) rappresenta un'entità nosologica che sottende una sofferenza anatomica che interessa i bronchi e il parenchima polmonare (da qui il termine broncopneumopatia), periste nel tempo (da qui il termine cronica) e si estrinseca sotto il profilo funzionale con una limitazione del flusso aereo (da qui il termine ostruttiva) in genere scarsamente reversibile¹. I dati epidemiologici e socio-economici della BPCO sono oggi considerevoli, sebbene non omogenei. Tale diversità di risultati risiede nella confusione terminologica con cui la malattia viene definita e nella difficoltà di una diagnosi che venga condotta secondo criteri condivisi². Da quanto affermato si comprende come dati epidemiologici affidabili possano provenire esclusivamente da studi osservazionali specificatamente disegnati per tale scopo. Tali studi, sebbene non numerosi, hanno comunque messo in evidenza in termini assoluti e di proiezioni a medio-lungo termine uno scenario sconcertante per questa malattia. L'incidenza e la prevalenza di BPCO, infatti, risultano in costante incremento in tutto il mondo e in particolar modo nei paesi industrializzati, dove i tassi di prevalenza globale si assestano su valori del 4-6% in tutta Europa³. La realtà italiana non si discosta dalla media europea caratterizzando un costante e significativo incremento dei tassi di prevalenza⁴. Tali percentuali sono di solito espresse in riferimento alla popolazione globale, con un intervallo di età da 15 a 95 anni. Se vengono analizzate le fasce di età più colpite, e cioè quelle che vanno dai 45 anni in su, e vengono selezionate le categorie più a rischio, cioè quelle dei fumatori o dei lavoratori esposti costantemente ad aeroinquinanti, l'impatto epidemiologico reale della BPCO è sicuramente ancora più rilevante, evidenziando come l'interessamento sia superiore al 50% nei pazienti maschi forti fumatori di età superiore a 60 anni⁵. Sotto il profilo della mortalità, la BPCO

rappresenta la quarta causa di morte negli adulti e si stima che raggiungerà il terzo posto nel 2020⁶. Studi che hanno preso in considerazione le reali cause di morte nei pazienti affetti da BPCO hanno dimostrato come un ruolo fondamentale venga giocato dalle comorbidità nel condurre all'exitus questi pazienti⁶. Il ruolo e il significato che le comorbidità hanno nella storia naturale della BPCO costituiscono un ambito di ricerca relativamente recente che sta cercando di delineare in maniera rigorosa il significato e le correlazioni esistenti tra diverse entità patologiche e la stessa malattia. È di comune riscontro clinico che i pazienti affetti da BPCO presentino, anche in correlazione con la loro età spesso avanzata, numerose patologie che interessano altri organi e apparati, e tra questi il diabete mellito costituisce un'alterazione estremamente frequente e in costante crescita nella popolazione generale⁷. Sotto il profilo epidemiologico, infatti, è evidente un aumento significativo della prevalenza dell'intolleranza glucidica negli ultimi venti anni, con particolare riguardo al diabete mellito di tipo 2 correlato ovviamente all'aumento indiscriminato dell'obesità nella popolazione. Tali fattori hanno portato la prevalenza del diabete a valori di circa il 20% nella popolazione di età superiore ai 65 anni, categoria a rischio elevato di sviluppare, in presenza di fattori di rischio (fumo di sigaretta, esposizione ambientale reiterata ad aeroinquinanti), anche la BPCO. Studiare le relazioni esistenti tra diabete mellito e BPCO risulta estremamente interessante sia sotto il profilo scientifico che per quanto riguarda possibili riscontri e modificazioni della gestione del paziente sotto l'aspetto clinico e terapeutico. Lo studio di tale associazione può essere condotto su due versanti: da un lato è necessario valutare l'impatto che il diabete mellito presenta sotto il profilo anatomico-funzionale sull'apparato respiratorio in generale, e nei pazienti affetti da BPCO in particolare, e dall'altro bisogna stabilire il ruolo che la BPCO presenta nello sviluppo e decorso della malattia diabetica. Sebbene le complicanze del diabete siano estremamente numerose e diversificate, potendo interessare differenti organi e apparati, lo studio delle alterazioni anatomico-funzionali dell'apparato respiratorio nei pazienti diabetici non viene condotto di routine nella pratica clinica. Anche sotto il profilo di ricerca, la valutazione degli effetti del diabete mellito sulla funzione respiratoria sono stati, solo di recente, affrontati su larga scala, dimostrando che il diabete mellito presenta un impatto sulla funzione meccanica e microvascolare polmonare influenzando inoltre il controllo della ventilazione⁸. Numerosi studi che hanno indagato la funzione respiratoria nei pazienti diabetici hanno dimostrato una riduzione dei parametri di funzionalità statica e dinamica sia nel diabete di tipo 1 che nel diabete di tipo 2. Informazioni interessanti sono state ottenute da grossi studi epidemiologici longitudinali, come il *Copenhagen City Heart Study*, da cui è stato possibile estrapolare le modificazioni a lungo termine della funzione respiratoria nei pazienti affetti da diabete mellito dimostrando un lento e significativo declino della funzione respiratoria nei pazienti diabetici⁹. Nel *Framingham Heart Study* è stata studiata l'associazione tra il controllo glicemico e la funzione respiratoria in 3254 soggetti in funzione dell'abitudine al fumo di sigaretta dimostrando una correlazione maggiore tra lo scarso controllo glicemico e il declino della funzione respiratoria nei soggetti forti fumatori, suggerendo un'interazione patogenetica tra il

controllo glicemico e l'abitudine tabagica¹⁰. Di converso, studi prospettici condotti su larga scala hanno dimostrato come la riduzione della funzione respiratoria nel tempo costituisca un fattore di rischio di sviluppare diabete¹¹. In particolare, sembra che la BPCO e non l'asma bronchiale costituisca un fattore di rischio, in particolare nel sesso femminile, per lo sviluppo di intolleranza ai glucidi, e il peculiare pattern citochinico che sottende la BPCO sembra essere implicato in questa associazione¹². Studi mirati hanno dimostrato inoltre un interessamento delle piccole vie aeree e un ridotto controllo della ventilazione allo stimolo ipossico nei soggetti diabetici con e senza neuropatia dimostrata¹³. Tali alterazioni conducono i pazienti diabetici a percepire diversamente la dispnea rispetto ai pazienti non diabetici¹⁴. Pochi ma significativi studi hanno dimostrato che nei pazienti diabetici la funzione muscolare respiratoria risulta alterata in termini di resistenza, pressione transdiaphragmatica e pleurica¹⁵. La neuropatia autonoma tipica del diabete sembra influenzare negativamente il riflesso della tosse, la percezione del carico inspiratorio, il controllo della respirazione durante il sonno e persino gli effetti dei farmaci anticolinergici che risulterebbero meno efficaci, in termini di capacità di determinare broncodilatazione, anche se tali evidenze sono state dimostrate in modelli sperimentali e studi su larga scala sono necessari a confermare tali risultati¹⁶. La microangiopatia costituisce un'altra importante manifestazione sistemica del diabete e non sembra escludere il comparto polmonare con interessamento del *network* alveolo-capillare. Tale evidenza è dimostrata dalla riduzione della diffusione al monossido di carbonio nei pazienti diabetici che risulta più marcata nei pazienti che presentano evidenza di microangiopatia in altri distretti¹⁷. Tali dati dimostrano che il polmone può essere considerato un altro organo bersaglio del diabete mellito, anche se le metodologie di indagine in tali ambito non sono ancora così affinate e necessitano di maggiori approfondimenti. I principali effetti del diabete sulla funzione respiratoria vengono riportati nella Tabella I. Se le evidenze di un interessamento della struttura, e quindi della funzione dell'apparato respiratorio nei soggetti diabetici, sono sempre più crescenti, si comprende come in corso di patologie primitive polmonari come la BPCO gli effetti del diabete possano essere ancora più considerevoli. Studi epidemiologici volti all'analisi dell'associazione di queste due entità nosologiche hanno dimostrato che in pazienti affetti da BPCO il diabete mellito è presente in una percentuale che varia dall'1,6 al 16%⁶ (Tab. II). Tale associazione, sempre sotto il profilo epidemiologico, può essere valutata in termini di ospedalizzazione, durata del ricovero e mortalità. Studi osservazionali hanno infatti dimostrato che i pazienti affetti da BPCO diabetici sono a maggior rischio di ospedalizzazione durante le riacutizzazioni, presentano una durata media di ricovero maggiore rispetto ai pazienti BPCO non diabetici e hanno un rischio di mortalità più elevato¹⁸. Tali studi dimostrano un'associazione incontrovertibile tra le due entità nosologiche che deve comunque essere supportata da evidenze scientifiche sotto il profilo eziopatologico. Il link comune che sembra legare tali patologie, la cui evidenza scientifica risulta relativamente recente ma in costante crescita, è rappresentato dall'infiammazione sistemica comune a entrambe le patologie ed è correlabile al fumo di sigaretta, che costituisce un fattore di rischio

Tabella I. Effetti del diabete sull'apparato respiratorio.

Declino nel tempo della funzione respiratoria (riduzione dei parametri di funzionalità statica e dinamica)
Interessamento delle piccole vie aeree
Ridotto controllo della ventilazione allo stimolo ipossico
Alterata percezione della dispnea
Alterata funzione muscolare respiratoria (resistenza, pressione transdiaframmatica e pleurica)
Alterato riflesso della tosse
Alterata percezione del carico inspiratorio
Alterato controllo della respirazione durante il sonno
Interessamento del network alveolo-capillare (alterazione della diffusione al monossido di carbonio)

Tabella II. BPCO e prevalenza di diabete (%).

BIBLIOGRAFIA	N.	%
Van Manen et al.	1145	5
Mapel et al.	200	12
Sidney et al.	45.966	2
Walsh e Thomashow	3000	16
Anechino	17.091	13,5

noto e accreditato sia per la BPCO sia per il diabete mellito^{19,20}. I soggetti fumatori risultano infatti maggiormente esposti al rischio di sviluppare BPCO e diabete mellito di tipo 2, e i soggetti che

hanno smesso di fumare da più di 5-10 anni riducono in maniera significativa tale probabilità²¹. Sebbene l'asma e la BPCO sottendono un'inflammatione cronica delle vie aeree, l'associazione con il diabete è stata riscontrata esclusivamente con la BPCO e non con l'asma¹². Tali risultati possono essere correlati al differente pattern citochinico implicato nelle due patologie respiratorie. L'asma, infatti, prevede un coinvolgimento di eosinofili e linfociti Th2²², mentre l'infiltrato infiammatorio tipico della BPCO è rappresentato da neutrofili, macrofagi e linfociti Th1²³ con la presenza di mediatori quali il *Tumor Necrosis Factor* (TNF)- α , l'interleuchina (IL)-6 e l'IL-8, che sembrano giocare un ruolo determinante nello sviluppo del diabete di tipo 2²⁴. Esistono, quindi, differenti vie patogenetiche che possono correlare la BPCO e il diabete. Nu-

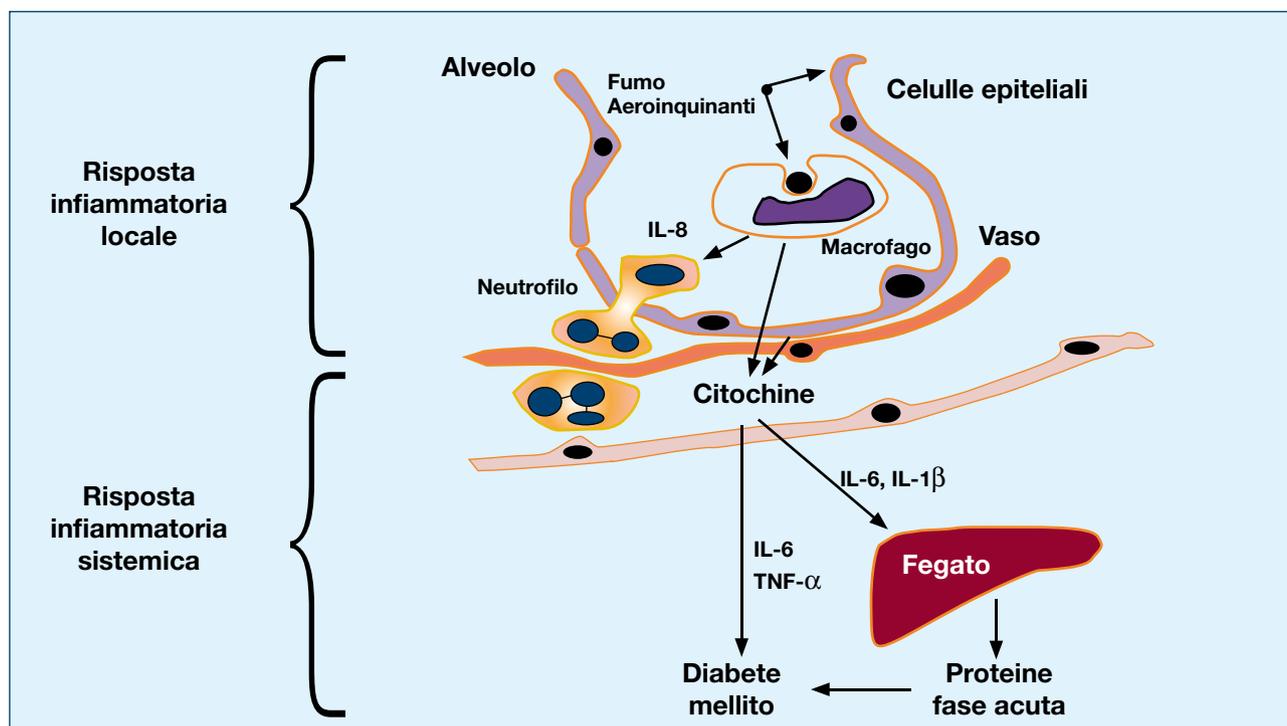


Figura 1.

Correlazioni patogenetiche tra BPCO e diabete mellito. Il processo infiammatorio tipico della BPCO è caratterizzato dalla presenza a livello polmonare di macrofagi e neutrofili. Tale pattern cellulare è mediato dalle citochine IL-8, TNF- α e IL-6 che risultano presenti anche a livello della circolazione sistemica intervenendo nella patogenesi del diabete mellito di tipo 2.

merosi marker infiammatori che risultano aumentati in corso di diabete di tipo 2 sono altamente rappresentati in corso di BPCO, suggerendo che l'infiammazione costituisca il link patogenetico tra queste due entità nosologiche (Fig. 1). Lo stato di infiammazione cronica tipico della BPCO sembra modificare il metabolismo aumentando il catabolismo proteico, con conseguente aumento della spesa energetica a riposo che provoca una deplezione della massa di grasso libero che si accompagna a un aumento dello stato di infiammazione sistemica²⁵. Molti studi hanno dimostrato una correlazione tra l'infiammazione sistemica e la perdita muscolare scheletrica nei pazienti BPCO, anche quando la perdita di peso non risulta così evidente. I livelli di TNF- α risultano aumentati nei pazienti BPCO cachettici con ipossia cronica, che rappresenta un potente stimolo all'attivazione del sistema delle citochine pro-infiammatorie. Il TNF- α , citochina chiave, è in grado di promuovere l'insorgenza della cachessia riducendo l'azione periferica dell'insulina²⁶. Lo stress ossidativo sembra essere un altro meccanismo comune alle due patologie. Nella BPCO, i radicali liberi determinano un danno a livello epiteliale, aumentano l'afflusso di neutrofili e promuovono i fattori di trascrizione (*nuclear factor-kappa B* [nf-kB]) che attivano, a livello genetico, la sintesi di TNF- α e IL-8. Lo stress ossidativo è implicato nei meccanismi che conducono all'insulino-resistenza. Le specie ossigeno-reattive (*Reactive Oxygen Species* [ROS]) interferiscono con i segnali indotti dall'insulina a vari livelli, essendo in grado di inibire la traslocazione di GLUT4 (*Glucose Transporter*) nella membrana plasmatica e di condurre all'insulino-resistenza²⁷. Inoltre, l'aumento dei valori di glucosio e insulina incrementano la produzione di fattori legati allo stress ossidativo, inducendo la comparsa di un circolo vizioso che conduce alla progressione del diabete di tipo 2. Sotto il profilo clinico, l'interesse nello studio dell'associazione tra BPCO e diabete risulta estremamente elevato in quanto la gestione terapeutica in presenza di entrambe le patologie risulta spesso complessa se si considera la necessità di praticare una terapia con corticosteroidi per via inalatoria nella fase di stabilizzazione della malattia, e per via orale o sistemica durante le riacutizzazioni, specie se associate a uno stato di insufficienza respiratoria acuta. I corticosteroidi sono in grado di modificare la tolleranza ai glucidi intervenendo su tre meccanismi patogenetici fondamentali:

1. riducendo il legame dell'insulina al suo recettore e inibendo quindi l'uptake di glucosio negli adipociti e negli epatociti;
2. aumentando la gluconeogenesi a livello epatico e renale;
3. aumentando il glucagone.

Tali effetti risultano ovviamente dipendenti dalla via di somministrazione, dalla dose utilizzata e dal metabolismo epatico di primo passaggio, essendo gli epatociti non suscettibili a meccanismi di tolleranza dell'iperglicemia indotta dai glucocorticoidi. Nella BPCO stabilizzata l'utilizzo dei corticosteroidi per via inalatoria viene raccomandato dalle linee guida in presenza di una malattia caratterizzata da frequenti riacutizzazioni (> 3 negli ultimi 3 anni) e uno stadio funzionale di malattia severo (volume espiratorio massimo al primo secondo/capacità vitale forzata [FEV₁/FVC] \leq 0,7; FEV₁ > 30 < 50%). L'impatto dei glucocorticoidi per via inalatoria sul controllo glicemico nei pazienti diabetici risulta limitato, essendo l'assorbimento

sistemico di questi farmaci estremamente contenuto. Le linee guida sulla BPCO, recentemente aggiornate, non limitano l'uso dei corticosteroidi per via inalatoria nei pazienti diabetici, sebbene esistano in letteratura singole evidenze che testimoniano la possibilità di una perdita del controllo glicemico specie se vengono somministrate alte dosi di farmaco. Studi su larga scala sarebbero necessari a caratterizzare meglio se gli effetti positivi dei glucocorticoidi per via inalatoria, in termini di mortalità e riacutizzazioni di malattia, vengano mantenuti anche pazienti BPCO affetti da diabete e se tale terapia debba essere coadiuvata da una contemporanea modifica del management del diabete stesso. Appare comunque ragionevole, nei pazienti BPCO affetti da diabete mellito in presenza di assunzione di alte dosi di steroidi, un più stretto controllo della glicemia. L'impatto della terapia con glucocorticoidi nel management del diabete mellito durante le riacutizzazioni della BPCO e gli effetti del controllo glicemico sugli outcome della patologia respiratoria costituiscono un obiettivo clinico prioritario. Purtroppo esistono pochi studi clinici in letteratura disegnati per rispondere a tali quesiti. Uno studio mirato a valutare tali outcome ha dimostrato come uno scarso controllo della glicemia durante le riacutizzazioni della BPCO ospedalizzate aumenti in maniera significativa la mortalità¹⁸. Gli effetti negativi del trattamento con corticosteroidi sistemici sul controllo glicemico nei pazienti BPCO è stato dimostrato in diversi trial clinici controllati che hanno evidenziato un'azione di causa-effetto diretta e correlabile alla dose e soprattutto alla durata del trattamento. Anche in questo ambito le linee guida del management della BPCO non evidenziano un approccio diversificato nei pazienti affetti da diabete ma certamente il management più corretto sembra essere quello caratterizzato dall'utilizzo, nei casi più severi di riacutizzazione, di cicli di corticosteroidi a dosaggi terapeutici per un periodo limitato con un più attento controllo del profilo glicemico anche mediante l'utilizzo di insulina. Studi mirati a valutare le modalità di approccio terapeutico al paziente BPCO riacutizzato diabetico sono necessari al fine di stabilire un corretto management integrato delle due patologie. La BPCO e il diabete mellito costituiscono, quindi, due patologie estremamente frequenti nella popolazione generale, specie di età superiore ai 65 anni. Riconoscendo fattori di rischio che possono essere comuni e meccanismi patogenetici che possono essere condivisi, tali patologie risultano spesso associate e interdipendenti sotto il profilo patogenetico, clinico, prognostico e terapeutico. Nel programmare quindi la gestione del paziente BPCO diabetico è necessario considerare la possibilità di questa associazione. Non è noto, allo stato attuale, se l'applicazione delle singole linee guida per la gestione delle due patologie, BPCO e diabete, interferisca con il raggiungimento degli obiettivi terapeutici di ciascuna condizione. Certamente, in futuro, la formulazione e l'implementazione di specifiche linee guida dovrà avvalersi di un contributo multidisciplinare in cui il Medico di Medicina Generale dovrà giocare un ruolo di fondamentale importanza.

Bibliografia

- 1 Girbino G, Ruggeri P. *Bronchite cronica, BPCO ed enfisema*. Milano: Elsevier 2008.
- 2 Hurd S. *The impact of COPD on lung health worldwide: epidemiology and incidence*. Chest 2000;117(Suppl.2):1-4.
- 3 Mannino DM, Buist AS. *Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends*. Lancet 2007;370:765-73.
- 4 *Lo Stato di salute secondo l'ISTAT. 2007. Indagine multiscopo "Condizioni di salute, fattori di rischio e ricorso ai servizi sanitari"*. Periodo di riferimento anno 2005. Diffusione 2 marzo 2007.
- 5 Siafakas NM, ed. *Management of chronic obstructive pulmonary disease*. Lausanne: European Respiratory Society 2006.
- 6 Chatila WM, Thomashow BM, Minai OA, Criner GJ, Make BJ. *Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease*. Proc Am Thorac Soc 2008;5:549-55.
- 7 Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. *Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030*. Diabetes Care 2004;27:1047-53.
- 8 Verleden GM, Demedts MG, Westhovens R, Thomeer M, eds. *Pulmonary manifestations of systemic diseases*. Lausanne: European Respiratory Society 2005
- 9 Lange P, Groth S, Kastrup J, Mortensen J, Appleyard M, Nyboe J, et al. *Diabetes mellitus, plasma glucose and lung function in a cross-sectional population study*. Eur Respir J 1989;2:14-9.
- 10 Walter RE, Beiser A, Givelber RJ, O'Connor GT, Gottlieb DJ. *Association between glycemic state and lung function: the Framingham Heart Study*. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:911-6.
- 11 Engstrom G, Janzon L. *Risk of developing diabetes is inversely related to lung function: a population-based cohort study*. Diabet Med 2002;19:167-70.
- 12 Rana JS, Mittleman MA, Sheikh J, Hu FB, Manson JE, Colditz GA, et al. *Chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and risk of type 2 diabetes in women*. Diabetes Care 2004;27:2478-84.
- 13 Mancini M, Filippelli M, Seghieri G, Iandelli I, Innocenti F, Duranti R, et al. *Respiratory muscle function and hypoxic ventilatory control in patients with type I diabetes*. Chest 1999;115:1553-62.
- 14 Scano G, Seghieri G, Mancini M, Filippelli M, Duranti R, Fabbri A, et al. *Dyspnoea, peripheral airway involvement and respiratory muscle effort in patients with type I diabetes mellitus under good metabolic control*. Clin Sci (Lond) 1999;96:499-506.
- 15 Wanke T, Formanek D, Auinger M, Popp W, Zwick H, Irsigler K. *Inspiratory muscle performance and pulmonary function changes in insulin-dependent diabetes mellitus*. Am Rev Respir Dis 1991;143:97-100.
- 16 Douglas NJ, Campbell IW, Ewing DJ, Clarke BF, Flenley DC. *Reduced airway vagal tone in diabetic patients with autonomic neuropathy*. Clin Sci (Lond) 1981;61:581-4.
- 17 Ozmen B, Celik P, Yorganciođlu A, Ozmen B, Ozmen D, Cok G. *Pulmonary function parameters in patients with diabetes mellitus*. Diabetes Res Clin Pract 2002;57:209-11.
- 18 Baker EH, Janaway CH, Philips BJ, Brennan AL, Baines DL, Wood DM, et al. *Hyperglycaemia is associated with poor outcomes in patients admitted to hospital with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*. Thorax 2006;61:284-9.
- 19 Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. *C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus*. JAMA 2001;286:327-34.
- 20 Chung KF. *Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease*. Eur Respir J Suppl 2001;34:50-9.
- 21 Will JC, Galuska DA, Ford ES, Mokdad A, Calle EE. *Cigarette smoking and diabetes mellitus: evidence of a positive association from a large prospective cohort study*. Int J Epidemiol 2001;30:540-6.
- 22 Renauld JC. *New insights into the role of cytokines in asthma*. J Clin Pathol 2001;54:577-89.
- 23 Majori M, Corradi M, Caminati A, Cacciani G, Bertacco S, Pesci A. *Predominant TH1 cytokine pattern in peripheral blood from subjects with chronic obstructive pulmonary disease*. J Allergy Clin Immunol 1999;103:458-62.
- 24 Grimble RF. *Inflammatory status and insulin resistance*. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2002;5:551-9.
- 25 Wouters EF. *Chronic obstructive pulmonary disease. 5. Systemic effects of COPD*. Thorax 2002;57:1067-70.
- 26 Hotamisligil GS. *The role of TNFalpha and TNF receptors in obesity and insulin resistance*. J Intern Med 1999;245:621-5.
- 27 Rosen P, Nawroth PP, King G, Moller W, Tritschler HJ, Packer L. *The role of oxidative stress in the onset and progression of diabetes and its complications: a summary of a Congress Series sponsored by UNESCO-MCBN, the American Diabetes Association and the German Diabetes Society*. Diabetes Metab Res Rev 2001;17:189-212.

1. Quali tra i seguenti effetti il diabete può determinare sull'apparato respiratorio?

- a. maggiore declino della funzione respiratoria nel tempo
- b. ridotto controllo della ventilazione allo stimolo ipossico
- c. alterata percezione del carico inspiratorio
- d. tutte le precedenti

2. In che modo i corticosteroidi possono intervenire nel modificare la tolleranza ai glucidi?

- a. riducendo il legame dell'insulina al suo recettore e inibendo quindi l'*uptake* di glucosio negli adipociti e negli epatociti
- b. aumentando la gluconeogenesi a livello epatico e renale
- c. aumentando il glucagone
- d. tutte le precedenti

3. La presenza di diabete in un paziente affetto da BPCO riacutizzata:

- a. aumenta la mortalità
- b. aumenta la possibilità di ricovero
- c. aumenta la degenza media
- d. tutte le precedenti

4. Quali tra i seguenti meccanismi possono essere implicati nell'associazione diabete-BPCO?

- a. alterazione dell'immunità cellulo-mediata
- b. presenza di un'inflammatione sistemica con interessamento dei linfociti Th2, eosinofili e IL-4
- c. presenza di un'inflammatione sistemica con interessamento dei linfociti Th1, IL-6 e TNF- α
- d. nessuna delle precedenti



La SIMG e il progetto “Entriamo in Sintonia”: per promuovere e mantenere la salute e il benessere dei cittadini

“Entriamo in Sintonia” (EIS) è un progetto finalizzato a promuovere la salute attraverso l’ottimizzazione della comunicazione medico-paziente promosso dalla Società Italiana di Medicina Generale (SIMG), da sempre impegnata attivamente sul fronte dello sviluppo e del miglioramento del lavoro del Medico di Medicina Generale (MMG) e del benessere dei cittadini.

I presupposti

Da studi condotti dalla SIMG risulta che più dell’80% della popolazione ha almeno un contatto ogni due anni con il proprio MMG e che il numero dei contatti standardizzati per mille pazienti/anno ha già subito un incremento del 50,82% passando dai 4972 del 1996 ai 7430 del 2002, mentre altre ricerche in corso d’opera dimostrerebbero un ulteriore incremento dei carichi di lavoro. A questa centralità di posizione del MMG nei confronti del cittadino segue necessariamente una ridefinizione di compiti e competenze. Le attuali evidenze scientifiche impongono infatti come prioritario un intervento sempre più precoce e aggressivo sui fattori di rischio non solo in prevenzione secondaria, ma anche e soprattutto nelle persone sane.

La Medicina Generale, nonostante il divario esistente tra *Evidence Based Medicine* (EBM) e pratica clinica, ha incrementato e sempre più affinato la propria attività di ricerca per affrontare in termini di appropriatezza, efficacia e pari opportunità di accesso, anche il tema della promozione della salute, che richiede nuove conoscenze e l’adozione di diversi modelli di intervento, incentrati sulla comunicazione efficace.

Lo sviluppo di metodi di comunicazione capaci di produrre e diffondere conoscenze, atteggiamenti e comportamenti orientati alla prevenzione delle patologie croniche e a stili di vita sani necessita della conoscenza dei diversi modelli culturali della popolazione rispetto alla salute. Secondo un’indagine condotta da Eurisko, su un campione rappresentativo della popolazione italiana, gli orientamenti e i comportamenti nei confronti della salute si organizzano intorno a due dimensioni di base: da un lato la percezione del proprio stato di salute (benessere vs. malessere), dall’altro la propensione o meno a prendersi cura attivamente della propria salute (progettualità vs. inerzia). In merito alla comunicazione esistono tre punti focali come risposta da sviluppare alle seguenti domande:

1. A chi?

La grande variabilità socioculturale della popolazione rende problematica la costruzione di un modello unico che non tenga conto delle differenti culture di salute. Si può creare un paradosso per la comunicazione: chi è più esposto ai fattori di rischio è in genere meno interessato alla prevenzione primaria e viceversa. Occorre comunicare a coloro che ne hanno meno bisogno ma sono più propensi al messaggio o a coloro che sono più esposti al rischio, ma sono meno sensibili?

2. Che cosa?

A fronte di segmenti culturali eterogenei negli orientamenti culturali e generali e sulla salute, è intuitivo ipotizzare lo sviluppo di messaggi differenziati nel lessico, nelle priorità da assegnare e nelle forme da diffondere.

Luigi Canciani
Gerardo Medea*
Raffaella Michieli**

Area Prevenzione SIMG, Udine;
* Area Metabolica SIMG Brescia;
** Segretario Nazionale SIMG,
Venezia

PAROLE CHIAVE

Benessere • Comunicazione
• Medico di Medicina Generale

CORRISPONDENZA

LUIGI CANSANI
gigidoc@tin.it

3. Come?

Quanto più un orientamento progettuale è indirizzato verso la salute tanto più ampia è la possibilità di fruire di mezzi di informazione, con lo sviluppo di sinergie tra ricerca di informazione nell'ambito di una comunicazione sociale allargata e sviluppo di consultazione sanitaria sui problemi di salute.

Dall'informazione alla comunicazione

Per condurre verso nuovi comportamenti nei confronti dei fattori considerati di rischio, non basta l'informazione in sé e la conoscenza razionale in termini di analisi costi-benefici; è necessario tenere ben presente che "c'è una grande differenza tra informare e comunicare e che non è affatto scontato che un mero e cumulativo apporto di notizie abbia conseguenze immediate o lineari sul comportamento".

Nel caso specifico della salute, l'aspetto comunicativo delle informazioni è in rapporto a diversi fattori:

- la rilevanza pratica e quella socialmente approvata dell'informazione rispetto al gruppo a cui ci si rivolge e a cui ci si aspetta che l'individuo faccia riferimento;
- la legittimità che l'individuo e i gruppi le riconoscono;
- il tipo di collocazione simbolica e culturale della fonte di informazione;
- la valutazione della sua influenza duratura sul cambiamento di un eventuale comportamento a rischio.

Per comprendere effetti duraturi di mutamento non è sufficiente prestare attenzione agli aspetti funzionali del messaggio culturale che si intende proporre. Dobbiamo saper cogliere i meccanismi interpretativi grazie ai quali lo stesso messaggio trova un significato utile per l'esperienza del singolo e della collettività, tenendo quindi sempre in debito conto l'ambiente sociale della comunicazione e i diversi modelli culturali che ne derivano.

Per comunicare a proposito di salute e malattia non basta quindi investire risorse umane e finanziarie nella ricerca di tecniche più o meno sofisticate di conquista e di persuasione dell'attenzione pubblica. Per farlo in modo efficace, su tematiche così coinvolgenti e impegnative che riguardano comportamenti prolungati nel tempo, dobbiamo intervenire su un insieme di abitudini di vita, emozioni ed esperienze consolidate con la ricerca di nuovi modelli e strategie di intervento non occasionali né predefinite, ma riconducibili a un processo integrato e permanente di comunicazione i cui presupposti sono:

- l'assunzione di un comportamento stabile nel tempo, una posta in gioco diversa dalla persuasione pubblicitaria che riguarda in genere scelte puntuali, tanto più se teniamo presente che mantenere nel tempo un cambiamento comportamentale è un obiettivo differente rispetto a dare semplicemente avvio a un mutamento;
- la conoscenza di informazioni corrette, una condizione necessaria ma non sufficiente per produrre comportamenti tesi a ridurre rischi per la salute;
- il comportamento discende in larga misura dall'interazione di diversi fattori di influenza che non riguardano solo la sfera di consapevolezza razionale;

- gli interlocutori di questa comunicazione non costituiscono un tutto unico o omogeneo, appartengono a gruppi diversi, eterogenei e con complesse relazioni tra loro; la comunicazione non costituisce quindi una pratica illusoria di persuasione e consenso, ma uno spazio complesso in cui conflitti e contraddizioni possono divenire agenti di cambiamento in positivo;
- nel contesto sociale contemporaneo le identità sociali di riferimento possono rilevare appartenenze plurali in continua reinterpretazione, con fonti di informazione concorrenti e talora contrastanti;
- i cittadini non sono semplici recettori passivi d'informazione, ma hanno rappresentazioni e conoscenze socialmente approvate che oggi forniscono mutevoli criteri selettivi di rilevanza e legittimazione, da esperienze dirette e personali ai sondaggi di opinione;
- la comunicazione sociale sulla salute per raggiungere l'efficacia necessita dell'interazione tra comunicazione massmediatica e interpersonale.

Il contesto

Uno dei temi dominanti delle politiche sanitarie è l'impegno a stabilire patti di solidarietà per la salute ampiamente concertati con le parti sociali e istituzionali (stabilire una partnership tra cittadini e servizi sanitari, cogliendo il senso dell'evoluzione in atto nella società civile e i valori che in essa si vanno affermando). Termini come equità, accessibilità, appropriatezza ed efficacia rappresentano le parole chiave di questo processo ormai destinato a trasformare il rapporto tra sistema sanitario e utenti; non più pazienti, non solo clienti, soprattutto cittadini.

Oggi, anche grazie alle associazioni di consumatori e di malati, maggiormente ascoltate e influenti a ogni livello del sistema, nel rapporto tra cittadini e servizi sanitari sono sempre meno accettabili fatalismo, paternalismo, disattenzione e disorganizzazione. Assume invece un ruolo prioritario il miglioramento della comunicazione con i cittadini a ogni livello, a garanzia dell'appropriatezza e della tenuta delle scelte che riguardano la salute e l'assistenza sanitaria, nel rispetto dei diritti individuali e nell'interesse della collettività, con un impatto positivo sulla qualità, l'accessibilità e i costi dei servizi sanitari.

Al tempo stesso, alla transizione demografica ed epidemiologica in atto negli ultimi decenni consegue il peso crescente della cronicità e della conseguente disabilità sulla salute e sulla qualità di vita della comunità nel suo complesso sostenibile solo se correlato a tutti i livelli del sistema alla promozione di stili di vita salutari.

Negli ultimi anni stiamo assistendo alla trasformazione dei bisogni di salute e all'affermazione di un approccio più dinamico alle problematiche dello star bene. Con la crescente diffusione di informazioni sanitarie si sviluppa sempre più una forma di gestione soggettiva della salute (con richiesta di personalizzazione delle cure, crescita di "saperi profani" paralleli al sapere ufficiale della scienza medica, soluzioni di problemi correlati alla salute esterne ai tradizionali percorsi di cura) e si accentuano le disuguaglianze

in termini non solo di accesso, quanto soprattutto di esito nella comunità.

Sempre più evidente, come in altri campi, è il ruolo dei mass media nell'influenzare la domanda di salute anche con pubblicità diretta a farmaci e servizi sanitari.

Il progressivo affermarsi in Medicina di nuove e sofisticate tecnologie, inoltre, alimenta un progressivo distacco dai bisogni di salute dei cittadini, per cui paradossalmente se migliora in termini oggettivi lo stato di salute della popolazione peggiora la percezione soggettiva di benessere.

Il movimento stesso della EBM, nato all'interno del mondo scientifico per fornire crescente autorevolezza all'azione dei professionisti sanitari, non a caso ha individuato nell'*empowerment* del cittadino una *conditio sine qua non* per passare a una pratica clinica più partecipata e di maggior qualità.

Alla comunicazione per la salute sono comunemente attribuiti valori positivi impliciti. Tuttavia, la comunicazione con i cittadini è tuttora scarsa e presenta diversi punti critici perché spesso non tiene conto della percezione del problema da parte degli utilizzatori, non è predisposta con la partecipazione dei soggetti interessati, non si fonda su documentazione scientificamente attendibile, non fornisce sufficienti informazioni sulla rilevanza epidemiologica, non offre indicazioni su efficacia, adeguatezza, rischi e benefici, non tiene in considerazione le incertezze scientifiche sull'argomento e le diverse opinioni.

La diffusa convinzione che informare, educare e comunicare sia comunque sempre positivo non spinge a valutare con attenzione la qualità dei progetti e a sottoporre le diverse iniziative a un'attenta misurazione dei risultati. La stessa documentazione sulle evidenze scientifiche nel campo dell'educazione alla salute non è ancora adeguatamente conosciuta, mentre è chiaramente dimostrata la rilevanza che la funzione comunicativa assume per i cittadini quando sono chiamati a valutare la qualità delle prestazioni ricevute.

Le priorità

Le priorità del progetto sono le seguenti:

- decidere cos'è necessario comunicare, perché vogliamo farlo, cosa ci proponiamo di ottenere e soprattutto individuare, misurare e successivamente valutare indicatori di processo e di esito;
- comunicare in via prioritaria solo ciò che serve (nel senso di dare risposta a bisogni primari di salute) ed è efficace (con

evidenze favorevoli rischio-beneficio) e appropriato (nel senso di coerente con il livello di erogazione più vantaggioso);

- promuovere l'*empowerment* dei pazienti quali gestori consapevoli del loro benessere;
- limitare per quanto possibile le interferenze dei Media sulla gestione della salute;
- scegliere come target prioritario "cittadini competenti" (definiti come tali perché hanno un ruolo al quale compete una determinata influenza e perché hanno bisogno di competenze per esercitarlo) quali membri di associazioni di volontariato, organizzazioni rappresentative di interesse di malati, di consumatori, ma anche insegnanti (tutti coloro che hanno compito di educare), giornalisti (che affrontano temi sanitari), componenti di organi legislativi e di governo a livello locale e regionale (è da loro che poi dipende lo sviluppo di una politica pubblica per la salute) e non ultimi gli operatori sanitari (influenzano direttamente i comportamenti e possono aprire canali comunicativi tra sanità e altre componenti sociali, politiche, economiche e ambientali).

Gli sviluppi

La prima iniziativa del progetto EIS, "Cerchiamo idee e progetti di comunicazione con l'obiettivo di realizzare strumenti adeguati a promuovere la salute nell'attività quotidiana del medico", promossa nel 2007 e conclusasi nell'ambito del 24° Congresso Nazionale SIMG, ha ottenuto un lusinghiero successo fornendo numerosi progetti e idee che ci hanno stimolato a creare "EIS Academy: Accademia di Educazione e Informazione sulla Salute". L'Accademia ha il fine istituzionale di promuovere, coordinare, integrare e diffondere le conoscenze scientifiche in materia di salute e benessere, con l'obiettivo finale di consentire il passaggio da un modello di medicina di attesa a uno di medicina di iniziativa, proattiva, in cui la promozione della salute diventi una attività primaria e imprescindibile. Attraverso l'organizzazione di corsi periodici di formazione, progetti di ricerca, campagne di comunicazione e promozione, somministrazione di questionari di *customer satisfaction* e applicazione di parametri di autovalutazione, ci proponiamo, in linea con le strategie del Ministero della Salute, di dare nel contempo una risposta ai bisogni dei cittadini e ai desideri di riorganizzazione e riaffermazione del medico.

Bibliografia a richiesta (gigidoc@tin.it)

Attività fisica e diabete tipo 2

Uno strumento terapeutico efficace ma poco utilizzato

I benefici dell'attività fisica

Più di 2300 anni fa Platone aveva intuito i rischi per la salute della sedentarietà e i benefici dell'attività motoria: "La mancanza di attività distrugge la buona condizione di qualunque essere umano; al contrario, il movimento e l'esercizio fisico metodico la conservano e la preservano". La ricerca scientifica degli ultimi decenni ha prodotto molti risultati che confermano l'intuizione del filosofo greco e dimostrano una serie di effetti protettivi dell'attività fisica aerobica soprattutto per le persone con diabete mellito di tipo 2. Gli studi di intervento nei soggetti con intolleranza ai carboidrati hanno dimostrato che l'attività fisica aerobica di moderata intensità, ad esempio camminare a passo svelto, della durata di almeno 30 minuti al giorno o 150 minuti alla settimana riduce di circa il 60% l'insorgenza del diabete di tipo 2, e che tale effetto persiste anche dopo la sospensione dell'intervento perché la maggior parte delle persone tende a mantenere il miglioramento dello stile di vita.

L'attività fisica regolare serve non solo a prevenire, ma anche a curare il diabete. Uno studio del nostro gruppo dell'Università di Perugia ha dimostrato che soggetti sedentari con diabete anche di età avanzata, se iniziano a camminare regolarmente 4-5 km al giorno, hanno importanti miglioramenti con una riduzione media della pressione arteriosa di 7-9 mmHg, del peso di 3 kg, della circonferenza vita di 4-5 cm e riduzioni significative della glicemia, dell'emoglobina glicosilata (HbA_{1c}, dello 0,6%), del colesterolo LDL (lipoproteine a bassa densità), della trigliceridemia e un aumento del colesterolo HDL (lipoproteine ad alta densità). Il rischio d'infarto cardiaco si ridurrebbe del 20% solo con la semplice attenzione di camminare per poco meno di un'ora al giorno.

Dinanzi a questi risultati nasce spontanea la domanda: *Perché l'attività fisica è così efficace o Perché l'inattività fisica è così dannosa?* La risposta è nel nostro DNA. L'attività fisica era indispensabile per la sopravvivenza dei nostri progenitori, e il patrimonio genetico della specie umana si è selezionato di conseguenza. Nella situazione ambientale attuale, in cui da un lato abbiamo grande disponibilità di cibo e dall'altro non è più necessaria l'attività fisica per lavorare o nutrirsi, si crea uno sbilancio energetico che conduce a obesità, diabete e sindrome metabolica. Dato che l'attività fisica non è più obbligatoria, dobbiamo praticarla regolarmente nel tempo libero e a tutte le età, per consentire all'organismo di tornare alle origini e valorizzare al meglio il nostro patrimonio genetico attraverso la fisiologica attivazione del metabolismo. La sedentarietà non è una condizione di normalità, ma è causa di varie patologie. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha calcolato che l'inattività fisica è causa di 2 milioni di morti all'anno nel mondo, di circa il 10-16% di casi di cancro del colon, mammella, e diabete, e di circa il 22% dei casi di cardiopatia ischemica.

Oggi più di 1,1 miliardi di adulti al mondo sono sovrappeso, e 312 milioni di essi sono obesi. Il numero delle persone con diabete è stimato aumentare da 171 milioni attuali a 366 milioni entro il 2030. L'incidenza e la prevalenza di obesità e diabete tra i bambini sta crescendo con conseguenze allarmanti. Negli Stati Uniti è stato calcolato che un nato nel 2000 ha una possibilità su tre di diventare diabetico da adulto. L'Italia, purtroppo, è il paese europeo con la percentuale più alta di bambini obesi. È indispensabile promuovere, attraverso la sensibilizzazione delle famiglie e della scuola, un cambiamento di rotta verso uno stile di vita più attivo dei nostri giovani. Bisogna far capire alle persone che la sedentarietà non è un lusso o una situazione di normalità, ma l'anticamera dell'obesità e del diabete di tipo 2. Con le attuali stime di crescita del diabete è facile concludere che non sarà possibile assicurare gli attuali livelli di assistenza se non si attua una prevenzione con opportuni

Pierpaolo De Feo
Sara Battistoni
Roberto Pippi
Natalia Piana
Cristina Fatone

Centro Universitario di Ricerca
Interdipartimentale Attività Motoria
(CURIAMO), Università di Perugia

PAROLE CHIAVE

- Relazione medico-paziente
• Costi del diabete • Obesità
• Dispendio energetico

CORRISPONDENZA

PIERPAOLO DE FEO
pierpaolodefco@gmail.com

ed efficaci interventi volti a migliorare lo stile di vita della popolazione italiana, che è fortemente sedentaria. I dati dello studio di Perugia dimostrano una significativa correlazione tra risparmio di spesa e incremento del dispendio energetico delle persone con diabete. È stato stimato che, in due anni, camminare 4 km al giorno tutti i giorni riduce i costi per farmaci di 550 euro, i costi per altre spese sanitarie di 700 euro, i costi sociali indiretti di 110 euro, i costi totali di 2000 euro/anno/paziente. Bisogna promuovere la nascita di modelli organizzativi per implementare l'attività motoria nelle persone diabetiche in cui siano presenti le competenze di più figure professionali specialisti in endocrinologia, medicina dello sport, pediatria, geriatria, psicopedagogia e laureati in scienze motorie. Il CURIAMO, acronimo del Centro Universitario di Ricerca Interdipartimentale Attività Motoria, è una struttura interdisciplinare dell'Università di Perugia organizzata in questo modo interdisciplinare che ha tra i suoi obiettivi primari quello di valutare l'efficacia e il rapporto costo/beneficio di interventi strategici sulla popolazione con obesità, diabete o sindrome metabolica mediante l'attività fisica.

La motivazione delle persone sedentarie

Uno degli ostacoli più frequenti per il diabetologo che suggerisce l'attività motoria ai suoi pazienti è la difficoltà a modificare in modo incisivo lo stile di vita di persone cronicamente sedentarie. Per essere efficaci, bisogna acquisire esperienza con il colloquio motivazionale per promuovere l'attività fisica, cioè con il counseling individuale. Il counseling viene definito come la relazione tra medico e paziente in cui il medico opera da consulente per aiutare il paziente a individuare le cause che sostengono la sua patologia e le strategie possibili da adottare in prima persona per convivere con la patologia o vincerla. La chiave del counseling è l'empatia, che può essere definita come un'interazione tra personalità che implica la capacità e la volontà del medico di calarsi umilmente nella condizione altrui. Condizione essenziale per l'empatia è l'onestà, intesa come abolizione di ogni barriera fino a una condizione di nudità psicologica, come espressione di massima apertura verso l'altro. La base dell'empatia è costituita dalla dicotomia soggetto/oggetto. Ciò implica che ci si senta nell'oggetto e che contemporaneamente si rimanga consapevoli della propria identità come altra persona. È dunque un momento di contatto, ma anche di separazione: la distinzione tra sé e l'al-

tro è necessaria per agire nella relazione d'aiuto. La personalità di colui che fa counseling è fondamentale per instaurare un vero rapporto di empatia con il paziente. Le qualità più evidenti sono sicuramente l'attenzione per la persona, la simpatia, la capacità di sentirsi a proprio agio in compagnia degli altri, e soprattutto quella di condividere esperienze, emozioni, riflessioni altrui.

La reale applicabilità della maggior parte delle teorie e modelli comportamentali proposti per indurre una modifica dello stile di vita è stata sperimentata sia in adulti normali sia in pazienti con varie patologie, inclusi diabete e obesità. Le persone possono attraversare diversi stadi attitudinali nei confronti del cambiamento dello stile di vita, e in particolare verso l'attività fisica (Tab. I).

Da una revisione critica della letteratura si deduce che le probabilità di successo di convincere il paziente si accrescono se riusciamo a promuovere la presa di coscienza dei risultati che possono derivare dalla pratica regolare dell'attività fisica e il senso di fiducia del paziente nelle sue capacità. Quindi buona parte del primo colloquio dovrà essere indirizzata per conseguire questi due obiettivi. Il primo colloquio richiede un adeguato spazio temporale, non inferiore a 30 minuti, e deve includere una discussione franca e dettagliata dei principali fattori che ostacolano la pratica dell'attività fisica. Il diabetologo dovrebbe impostare il colloquio in modo raggiungere in successione i seguenti obiettivi (Tab. II):

1. trasmettere al paziente l'importanza terapeutica che riveste per il medico la pratica dell'esercizio fisico (motivazione);
2. promuovere la fiducia del paziente sulla propria capacità di praticare l'attività fisica (autoefficacia);
3. dare consigli pratici sul tipo di attività (piacere);
4. facilitare l'individuazione di possibili compagni (supporto);
5. capire se il paziente è cosciente dei benefici derivanti dalla pratica dell'attività fisica (consapevolezza);
6. capire se esistono per il paziente impedimenti maggiori alla pratica dell'attività fisica (assenza di impedimenti);
7. diario dell'attività fisica.

Dopo il primo colloquio a distanza di 10-15 giorni è meglio rivedere il paziente per fare il punto della situazione e degli inevitabili problemi iniziali. Se il paziente è soddisfatto, si può anche limitare il secondo colloquio a una conversazione telefonica. Gli intervalli ottimali per i colloqui successivi possono variare tra i 30 e i 60 giorni in base alle caratteristiche e alla risposta del paziente. In occasione di queste visite o contatti telefonici bisogna dimostrare

Tabella I. Gli stadi del cambiamento nei confronti dell'attività fisica e le strategie di counseling appropriate per ciascuno stadio.

STADIO	DEFINIZIONE	STRATEGIA APPROPRIATA
Pre-contemplativo	Sedentario, non intende cambiare nei successivi 6 mesi	Informazioni e consigli sui rischi della condizione di sedentarietà e sui benefici dell'attività motoria
Contemplativo	Sedentario, ma pensa di diventare attivo nei successivi 6 mesi	Bilancio decisionale (analisi dei pro e dei contro della modifica). Colloquio motivazionale
In preparazione	Ha già fatto qualche tentativo per diventare attivo	Programmare degli obiettivi realistici e stabilire il supporto
In azione	Attivo, ma da meno di 6 mesi	Rinforzo dei risultati e dei benefici ottenuti. Consigli sul superamento di eventuali ostacoli
Mantenimento	Attivo da più di 6 mesi	Prevenzione delle ricadute, di infortuni e proposta di attività alternative

Tabella II. Counseling individuale attività fisica.

Trasmettere al paziente l'importanza terapeutica che riveste per il medico la pratica dell'esercizio fisico (presa di coscienza)
Promuovere la fiducia del paziente sulla propria capacità di praticare l'attività fisica (autoefficacia)
Dare consigli pratici sul tipo di attività (piacere)
Sensibilizzare l'ambiente familiare e facilitare l'aggregazione (supporto)
Capire se il paziente è cosciente dei benefici derivanti dalla pratica dell'attività fisica (consapevolezza)
Capire se esistono per il paziente impedimenti maggiori alla pratica dell'attività fisica (assenza di impedimenti)
Diario

il massimo interesse per i progressi conseguiti, ed è di sicura efficacia chiedere la paziente di compilare un diario in cui è riportata l'attività fisica giornaliera svolta (questo vale almeno per i primi tre mesi dall'inizio del programma). Infatti, questo è il periodo più a rischio per eventuali abbandoni; dopo, a meno di problemi contingenti, il paziente finisce per apprezzare i benefici derivanti dall'attività fisica ed è difficile che ne interrompa la pratica.

L'adesione a lungo termine

L'adesione a lungo termine alla pratica regolare dell'attività fisica si basa sulla percezione da parte dei pazienti di un miglioramento della qualità della vita promosso dal passaggio dalla sedentarietà a uno stile di vita più attivo. In questo senso, l'immediata sensazione di benessere psicofisico che si percepisce dopo aver praticato l'attività fisica ha un ruolo fondamentale. È probabile che questa sensazione, che ha caratteristiche ancestrali, sia dovuta al rilascio di endocannabinoidi a livello del sistema nervoso centrale, ed è documentato che essa è in diretta relazione all'intensità e alla durata dello sforzo, soprattutto quando esso viene coronato dal raggiungimento dell'obiettivo. Ma oltre a questa gratificazione psicologica immediata, esistono altri effetti più obiettivi dell'attività fisica su cui il medico può far leva per mantenere e aumentare l'adesione a lungo termine (Tab. III). I benefici ottenuti nel controllo glicemico, la riduzione del rischio cardiovascolare, il minore uso di farmaci per la cura del diabete, dislipidemie, ipertensione arteriosa sono facilmente riscontrabili. I miglioramenti estetici per alcuni soggetti hanno, da un punto di vista psicologico, un ruolo più importante rispetto a quelli metabolici. È importante sottolineare e documentare la riduzione della circonferenza vita oltre che del peso corporeo. Se disponibile, anche la grossolana stima della composizione corporea che si può effettuare in ambulatorio con l'impedenziometria ha un significato, in quanto genera dei numeri confrontabili nel corso del programma. I miglioramenti dimostrabili con dei fattibili test da campo sono descritti dopo. È fondamentale verificare se è migliorata l'autostima del paziente e la sua relazione con gli altri.

Un'efficace strategia di gruppo per esplorare questi aspetti che abbiamo sperimentato con successo con il progetto "Io Muovo la Mia

Tabella III. Elementi da sottolineare per promuovere l'adesione a lungo termine.

Miglioramenti metabolici
Miglioramenti estetici
Miglioramenti dei sistemi cardiovascolare e respiratorio
Miglioramenti nella relazione con se stesso (autostima)
Miglioramenti nella relazione con gli altri

Vita" è stata l'autobiografia narrativa. L'approccio narrativo-autobiografico, finora utilizzato per favorire l'accettazione di una condizione patologica (ad es. pazienti con neoplasie), nel progetto "Io Muovo la Mia Vita" è stato utilizzato per permettere un rafforzamento ulteriore degli scopi del progetto stesso: conoscenza, consapevolezza, azione e, infine, cooperazione. La persona, scrivendo di sé, raggiunge una maggiore consapevolezza della sua condizione psicofisica, potendo esprimere e fissando sulla carta la propria esperienza. Nella sua apparente semplicità, il fatto di scrivere di sé e ascoltare le storie e i vissuti degli altri genera apprendimenti significativi e permette di "fissare" i cambiamenti in corso condividendoli con altre persone che vivono e attraversano la stessa esperienza. In ogni incontro di gruppo avviene che ciascuno, attraverso la narrazione e la scrittura, dona una piccola parte di sé agli altri, favorendo la conoscenza reciproca e la condivisione dei vissuti e delle emozioni legate all'esperienza del progetto "Io Muovo la Mia Vita", quali paura, inadeguatezza, entusiasmo, pessimismo, sofferenza. Questo crea una grandissima solidarietà. La consapevolezza di essere un gruppo fa sì che "l'essere insieme" non venga mai meno, che ciascuno si prenda cura di sé ma anche dell'altro, che l'ottimismo, ma anche la fatica e la paura di non farcela diventino patrimonio collettivo da affrontare e gestire insieme. In "Io Muovo la Mia Vita" la scrittura autobiografica da esperienza di riflessività e raccoglimento personale si fa dunque narrazione da leggere e condividere in gruppo, fino a diventare testimonianza collettiva. La forza di questo strumento educativo è proprio quella di fissare con la scrittura le tappe del percorso, per valorizzarlo, per non dimenticare, per testimoniare anche al di fuori e oltre l'obiettivo specifico che cambiare è possibile, e che questo cambiamento può migliorare la propria vita. Per approfondire questi aspetti e le dinamiche psicologiche alla base dell'adesione all'attività fisica si suggerisce la lettura del libro *Io Muovo la Mia Vita* (scrivi a iomuovolamiamivita@forumservice.net). Il progetto, promosso dal Gruppo Attività Fisica (inter-associativo SID-AMD [Società Italiana di Diabetologia - Associazione Medici Diabetologi]), ha portato, dopo un anno di allenamento, persone con obesità, diabete tipo 2 e i loro diabetologi a correre la distanza di maratona (42 km e 195 m) con notevoli benefici in termini di miglioramento della patologia e della qualità della vita.

La valutazione dello stato di forma fisica delle persone con diabete tipo 2

La valutazione dello stato di forma fisica è compito del medico specialista in Medicina dello Sport. Tuttavia, è utile che il diabetologo possa eseguire una valutazione generica in modo da far percepire al paziente il suo stato di partenza e gli eventuali migliora-

menti nel corso del trattamento. A questo fine vengono riportate alcune definizioni utili alla gestione dell'attività fisica nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 e dei pratici test da campo.

VO_{2max}

È la massima quantità di ossigeno che un atleta è in grado di utilizzare nell'unità di tempo (minuto) per ogni kg di peso corporeo. Si misura in ml·kg⁻¹·min⁻¹. Identifica la massima potenza aerobica e dipende principalmente dalla gittata cardiaca e, in misura minore, dalla differenza artero-venosa di ossigeno e dall'efficienza del sistema di trasporto e di utilizzazione dell'ossigeno. La VO_{2max} è una caratteristica del patrimonio genetico degli individui (numero di fibre rosse e di mitocondri), si migliora con l'allenamento aerobico e tende a ridursi fisiologicamente con l'età. Nei pazienti obesi sedentari la VO_{2max} è ridotta e si aggira tra 10 e 25 ml·kg⁻¹·min⁻¹. In un quarantenne sedentario normopeso la VO_{2max} è intorno a 40 ml·kg⁻¹·min⁻¹, mentre negli atleti elite di fondo (maratoneti, sciatori fondisti, ciclisti) si arriva a circa 90 ml·kg⁻¹·min⁻¹.

MET

È l'equivalente metabolico del consumo di ossigeno in condizioni di riposo stimato pari a 3,5 ml·kg⁻¹·min⁻¹. Può essere usato sia per esprimere la capacità di forma fisica al posto della VO_{2max}, sia come misura del dispendio energetico. In questo caso viene descritta come METs-ora/settimana che rappresentano la somma dei minuti di attività fisica settimanale moltiplicata per l'intensità richiesta da tipo e modalità dell'esercizio fisico praticato. Maggiore è l'intensità dell'esercizio fisico, maggiore sarà il consumo di ossigeno e quindi il numero di METs espressi. Gli atleti riescono a mantenere per un'ora un'intensità pari a 20-25 METs, un soggetto sedentario di 40 anni circa 10-12 METs, gli obesi di pari età sedentari 3-7 METs. Ai fini della stima del dispendio energetico è possibile convertire i METs in calorie con la seguente formula: 1 MET = 1 cal/kg/ora. Quindi, se un soggetto di 100 kg pratica in maniera costante un esercizio fisico a un'intensità di 4 METs si può stimare che ha consumato circa 400 cal.

Calcolo della FC_{max}

Questo valore si può ottenere con un test da sforzo massimale o stimare sottraendo a 220 l'età del soggetto. Dato che esiste una linearità tra FC e VO_{2max}, in teoria un lavoro svolto al 40-60% della VO_{2max} dovrebbe corrispondere a una FC compresa tra il 40-60% della FC_{max}. Tuttavia, nei soggetti sedentari obesi, in scadente forma fisica, spesso la FC basale è uguale o superiore al 50% della FC_{max}, perciò è necessario tenere conto della FC di riserva e si usa per questo la formula di Karvonen, che considera la FC a riposo.

Calcolo della FC da mantenere durante l'esercizio fisico

Il calcolo della FC da mantenere durante l'esercizio fisico (intensità 40-60% VO_{2max}) si esegue con la formula di Karvonen: [(FC_{max} - FC_{bas}) x 40-60%] + FC_{bas}. Ad esempio, se il nostro paziente ha 50 anni, e una FC a riposo di 70 bpm: [(170-70) x 0,4-0,6] + 70 = 110-130 bpm durante un esercizio fisico condotto a un'intensità compresa tra il 40 e 60% della VO_{2max}. Dato che con

l'allenamento la FC basale si riduce, la tolleranza allo sforzo e la VO_{2max} aumentano, nel corso dei mesi successivi il paziente sarà in grado di sostenere andature più veloci (incrementa i METs) a parità di FC e, quindi, di aumentare il dispendio energetico nell'unità di tempo. Per avere una quantificazione della percezione dello sforzo da parte del paziente si può utilizzare un questionario con la scala di Borg; da un punto di vista pratico si può stimare che un'intensità inferiore al 60% della VO_{2max} è compatibile con il poter parlare senza avvertire affanno durante l'esercizio. Diversi pazienti apprezzano la possibilità di controllare la FC mediante un cardiofrequenzimetro. Attualmente, anche i modelli economici di cardiofrequenzimetri sono dotati di sistemi di programmazione con allarme sopra o sotto obiettivo di FC e riportano il tempo di esercizio trascorso nell'intervallo di FC programmata. I modelli più costosi consentono, sulla base delle variazioni della FC, di stimare il consumo energetico totale della seduta di attività fisica e/o il consumo di lipidi in grammi.

Stima del dispendio energetico

In pianura, in modo approssimativo, si può stimare che spostandosi a piedi si consumano 0,9 kcal x kg di peso x km (un soggetto di 100 kg, per spostarsi di 10 km a piedi, consuma circa 900 kcal) e in bicicletta 20 kcal per km percorso. Ovviamente, in salita il dispendio energetico aumenta perché bisogna spostarsi anche contro la forza di gravità, e la velocità raggiunta sarà non solo in funzione della potenza dell'individuo, ma del rapporto potenza/peso. Oggi abbiamo a disposizione anche degli strumenti per monitorare la spesa energetica con l'attività fisica. Il più diffuso è il *SenseWear Armband*, un monitor multisensore indossabile a fascia sul tricipite destro. Mediante l'utilizzo di 5 sensori, stima:

- spesa energetica totale (calorie);
- durata e quantificazione dell'attività fisica (intensità in MET);
- spesa energetica con l'attività fisica;
- numero dei passi;
- posizione del corpo (in piedi o supino);
- efficienza e durata del sonno.

Da un punto di vista pratico, il *SenseWear Armband* può essere usato in pazienti con diabete tipo 2 per ottenere informazioni sullo stato di forma fisica del soggetto mediante registrazione del picco di MET a cui arriva durante attività fisica intensa e, ovviamente, dei consumi energetici. Gli ultimi modelli consentono al paziente di controllare su un display da polso se nel corso della giornata vengono raggiunti gli obiettivi di consumo energetico prefissati, e anche di registrare le glicemie effettuate con alcuni reflattometri (Accu-Chek, Roche Diagnostics - Smart Pix®). I risultati del monitoraggio con *SenseWear Armband* possono essere discussi con il paziente al fine di valutare se i target prefissati di attività fisica sono stati raggiunti, pianificare lo step successivo con lo scopo di arrivare allo scopo prefissato, e incrementare l'adesione a lungo termine quando viene prescritta una certa attività fisica.

Test per valutare lo stato di forma fisica

Vengono proposti tre semplici test che possono essere eseguiti in ambulatorio o nei pressi dell'ambulatorio senza attrezzatura particolare per valutare lo stato di forma fisica dei pazienti obesi e i miglioramenti conseguiti con il programma di allenamento.

Margaria Power Test

Nel 1966 Margaria et al. hanno proposto un test per valutare la massima potenza anaerobica degli arti inferiori. Il test è stato validato nei soggetti obesi da Alessandro Sartorio et al. ed è di semplice esecuzione, necessitando di un cronometro e una rampa di scale il cui dislivello totale sia compreso tra 1,8 e 2,0 metri. Questo dislivello può essere calcolato dal prodotto dell'altezza di un gradino per il numero totale dei gradini. Il paziente viene invitato a salire la rampa di scale dopo aver preso una rincorsa di circa 5 metri, alla sua massima capacità e, quindi, nel minor tempo possibile. Lo start va preso nel momento in cui il paziente tocca con il piede il primo gradino e lo stop quando il piede è sull'ultimo gradino. La stima della potenza anaerobica massima degli arti inferiori espressa in W viene ricavata con la seguente formula:

$$P \text{ (peso in kg)} \times D \text{ (dislivello in metri)} \times g \text{ (forza di gravità } 9,81) \\ \text{---} \\ T \text{ (secondi)}$$

Rockport Fitness Walking Test per la stima della VO_{2max}

L'errore della misurazione è ± 5 ml/kg/min. È necessario avere a disposizione un percorso (anche circolare) ben misurato e pianeggiante o fornire al paziente le seguenti istruzioni: cammina per 1,6 km più velocemente che puoi; annota il tempo impiegato (in minuti e sec. come frazione di 60); stima la tua frequenza cardiaca subito dopo la camminata.

Con la seguente formula si stima la VO_{2max} :

132,853 ml/kg/min

-0,1692 x peso in kg

-0,3877 x età in anni

+6,3150 x sesso (f = 0; m = 1)

-3,2649 x tempo impiegato (min)

-0,1565 x frequenza cardiaca raggiunta

Esempio pratico: un paziente di sesso maschile impiega 20 minuti e 30 secondi per percorrere 1,6 km e a fine percorso ha un frequenza cardiaca di 168 bpm. La $VO_{2max} = 32,853$:

-0,1692 x 85 kg

-0,3877 x 48 anni

+6,3150 x 1

-3,2649 x (20 + 30/60)

-0,1565 x 168

= 13 ml/kg/min ± 5 ml/kg/min

Rate of Perceived Exertion (RPE o scala di Borg)

Si tratta di un questionario che nella versione più utilizzata (*category/ratio scale*) classifica l'intensità avvertita di fatica durante esercizio da 0 (nessuna sensazione) a 10 (la massima sensazione di fatica possibile) che può essere proposto ai pazienti richiedendo la massima obiettività durante un test da sforzo incrementale. Un punteggio di 7/8 (sensazione di parecchia fatica) corrisponde al raggiungimento della soglia anaerobica. Con l'allenamento il paziente noterà come a parità di prestazione (W erogati) avverte meno fatica (migliora la VO_{2max}).

Conclusioni

L'attività fisica è uno strumento di prevenzione e terapia estrema-

mente efficace nel diabete di tipo 2. Bisogna impegnarsi tutti a utilizzarlo meglio e in modo capillare. Il diabetologo che si impegna in questo settore potrà apprezzare la gratitudine dei pazienti a cui avrà migliorato lo stile di vita, perché essi si sentiranno al centro del loro percorso terapeutico e protagonisti della sfida contro il diabete e l'obesità. Per avere successo in questo settore è fondamentale costruire un team entusiasta che coinvolga il personale infermieristico, alcuni pazienti leader (promotori di attività motorie organizzate) e stia in stretto contatto con i Medici di Medicina Generale.

Bibliografia di riferimento

- Becher MH, Maiman LA. *Sociobehavioural determinants of compliance with health care and medical care recommendations*. Medical Care 1975;13:10-24.
- Chief Medical Office. *At least five a week: Evidence of the impact of physical activity and its relationship to health*. Waterloo, UK: Department of Health 2004.
- De Feo P, Stocchi V. *Physical activity for the treatment and prevention of metabolic syndrome*. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2007;17:327-31.
- De Feo P, Di Loreto C, Lucidi P, Murdolo G, Parlanti N, De Cicco A, et al. *Metabolic response to exercise*. J Endocrinol Invest 2003;26:851-4.
- Di Loreto C, Fanelli C, Lucidi P, Murdolo G, De Cicco A, Parlanti N, et al. *Validation of a counseling strategy to promote the adoption and the maintenance of physical activity by type 2 diabetic subjects*. Diabetes Care 2003;26:404-8.
- Di Loreto C, Fanelli C, Lucidi P, Murdolo G, Cicco A, Parlanti N, et al. *Make your diabetic patients walk: Long term impact of different amounts of physical activity on Type 2 diabetes*. Diabetes Care 2005;28:1295-302.
- Diabetes Prevention Program Research Group. *Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin*. N Engl J Med 2002;346:393-403.
- Diabetes Prevention Program Research Group. *The Diabetes Prevention Program (DPP). Description of life-style intervention*. Diabetes Care 2002;25:2165-71.
- Hossain P, Kavar B, El Nahas M. *Obesity and diabetes in the developing world: a growing challenge*. N Engl J Med 2007;356:213-5.
- Kirk A, De Feo P. *Strategies to enhance compliance to physical activity for patients with insulin resistance*. Appl Physiol Nutr Metab 2007;32:549-56.
- Laaksonen DE, Lindström J, Lakka TA, Eriksson JG, Niskanen L, Wikström K, et al.; Finnish diabetes prevention study. *Finnish diabetes prevention study. Physical activity in the prevention of type 2 diabetes: the Finnish diabetes prevention study*. Diabetes 2005;54:158-65.
- Orchard TJ, Tempresa M, Goldberg R, Haffner S, Ratner R, Marcovina S, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. *The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial*. Ann Intern Med 2005;142:611-9.
- Pate R, Pratt M, Blair S, Haskell W, Macera C, Bouchard C. *Physical activity and public health: a recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine*. JAMA 1995;273:402-7.
- Santeusano F, Di Loreto C, Lucidi P, Murdolo G, De Cicco A, Parlanti N, et al. *Diabetes and exercise*. J Endocrinol Invest 2003;26:937-40.
- Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al.; Finnish Diabetes Prevention Study Group. *Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance*. N Engl J Med 2001;344:1343-50.

Lo studio DECOR: audit, governo clinico e appropriatezza gestionale del diabete di tipo 2 in Medicina Generale

Giampiero Mazzaglia
Gerardo Medea¹
Umberto Valentini²
Iacopo Cricelli³
Patrizia DiBlasi⁴
Ovidio Brignoli⁵
Claudio Cricelli⁶

Responsabile Servizi Epidemiologici
Health Search, SIMG Firenze;

¹ Responsabile Area Metabolica
SIMG, Brescia; ² Responsabile U.O.
Diabetologia, Spedali Civili, Brescia;

³ Genomedics Srl, Firenze;

⁴ Sviluppo Medico, GSK Verona;

⁵ Vicepresidente Nazionale SIMG,
Firenze; ⁶ Presidente Nazionale
SIMG, Firenze

PAROLE CHIAVE

Diabete mellito tipo 2

- Medico di Medicina Generale • Audit
- Clinical Governance

CORRISPONDENZA

GIAMPIERO MAZZAGLIA
mazzaglia.giampiero@simg.it

Premessa e razionale

In Italia, i dati di uno studio condotto in Medicina Generale hanno riportato, nel corso del 2003, una prevalenza di pazienti diabetici pari al 6% della popolazione adulta¹. Tale evidenza stima in circa 2,5 milioni i pazienti diabetici diagnosticati, valore destinato a salire nei prossimi anni con una previsione per il 2025 di almeno 5 milioni di persone affette da diabete solo nel nostro paese². Gli studi di economia sanitaria hanno dimostrato un aumento dei costi associato ai pazienti diabetici di tre volte superiore rispetto a quanto stimato nei non diabetici^{3,4}. In particolare, lo studio CODE-2 (*Costs Of Diabetes in Europe - type 2*) ha dimostrato che il costo medio di un paziente diabetico di tipo 2 è di 3135,93 euro/anno tra costi diretti, indiretti e intangibili. Tuttavia, ben il 60% di questa spesa è assorbita dai ricoveri ospedalieri a causa delle complicanze acute e croniche e "solo" il 22% dal consumo di farmaci.

Un aumento della sorveglianza sul diabete è stata pertanto riconosciuta come elemento necessario all'ottimizzazione delle risorse sanitarie nel diabete. Ad esempio, i dati dello studio UKPDS (*UK Prospective Diabetes Study*) hanno inequivocabilmente dimostrato che il miglioramento del controllo glicemico e pressorio nei pazienti diabetici di tipo 2 è in grado di ridurre l'incidenza e la gravità delle complicanze e quindi i costi della malattia grazie soprattutto alla diminuzione dei ricoveri ospedalieri⁵. D'altra parte, alcune evidenze dimostrano che i pazienti che seguono un regolare programma di follow-up hanno un miglior controllo metabolico, con una riduzione dell'incidenza e della gravità delle complicanze acute e croniche del diabete mellito⁶.

Pertanto, il corretto approccio della malattia diabetica comprende la prevenzione primaria, la diagnosi precoce, controlli clinici periodici anche attraverso il coinvolgimento attivo del paziente, una terapia appropriata, la prevenzione/diagnosi precoce delle complicanze acute e croniche. Per raggiungere tali obiettivi un ruolo importante è rappresentato dalla collaborazione tra il Medico di Medicina Generale (MMG) e il centro diabetologico⁷. In questo contesto, il MMG ha un ruolo centrale nella gestione del paziente diabetico. Infatti, almeno il 50% dei pazienti in carico ai MMG si trova in una condizione clinica che potrebbe essere gestita con controlli periodici e con una bassa intensità di intervento.

I MMG, pertanto, devono migliorare le loro competenze in ambito diabetologico, sia per l'esplosione epidemiologica della malattia sia perché, nel sistema "integrato" di gestione delle patologie croniche, il loro ruolo viene considerato sempre più determinante. Se tra le componenti chiave di un processo di clinical governance rientrano anche lo sviluppo, l'applicazione e la valutazione dell'attività professionale (audit clinico), è molto interessante allora verificare se i MMG – lavorando per obiettivi, avendo come punto di riferimento le migliori evidenze cliniche e indicatori e standard di qualità, attuando innovative procedure di audit – possono migliorare l'appropriatezza e l'efficacia nell'assistenza ai pazienti diabetici di tipo 2.

Lo studio DECOR (*Diabetes and Evaluation of Care: Observational Research*) nasce sulla base di queste evidenze e con l'obiettivo di valutare se un processo di audit sistematico (singolo e in gruppo), attuato mediante l'analisi periodica di dati estratti dalla cartelle cliniche informatizzate, migliora alcuni indicatori di processo ed esito intermedio nei pazienti diabetici tipo 2

assistiti dai MMG. Come già descritto in un precedente rapporto, DECOR si propone di reclutare 6000 pazienti diabetici tipo 2, di età > 18 anni, che (previo consenso informato) saranno monitorati per 3 anni nella normale pratica clinica del setting della Medicina Generale.

Metodologia dello studio DECOR

Popolazione dei MMG

I MMG coinvolti nello studio sono circa 210, omogeneamente distribuiti in 21 province italiane che utilizzano il software Millewin per la gestione della pratica clinica. Trattandosi di studio meramente osservazionale, essi non hanno alcun vincolo o obbligo relativamente alla gestione clinica del paziente. Pertanto, qualunque intervento diagnostico-terapeutico si basa esclusivamente su decisioni legate allo stesso medico in base alle esigenze del singolo caso, di concerto con il diabetologo di riferimento, sulla base delle linee guida nazionali e internazionali⁸. Il protocollo dello studio, tuttavia, richiede al medico di registrare puntualmente tutti i dati del paziente nella cartella clinica elettronica Millewin, specificamente a problematiche correlate al diabete, come descritto in Tabella I.

Criteri di selezione dei pazienti

I pazienti vengono arruolati dal MMG con metodo opportunistico. Nel caso in cui il metodo opportunistico non fosse sufficien-

te per il raggiungimento del numero minimo di pazienti previsto dal protocollo ($n = 30$), il MMG può contattare direttamente i pazienti diabetici per proporre un loro eventuale coinvolgimento. Per essere eleggibili allo studio i pazienti devono: 1) avere una diagnosi clinica di diabete mellito di tipo 2; 2) avere un'età > 18 anni; 3) avere almeno un anno di storia clinica registrata all'interno del database del MMG; 4) essere disponibili a firmare il consenso informato per il trattamento dei dati. Sono esclusi dall'osservazione i soggetti con diabete mellito di tipo 1, diabete da gravidanza e in gravidanza. Sono inoltre esclusi i soggetti che hanno condizioni cliniche tali da compromettere la corretta gestione della malattia, nonché i soggetti con gravi complicanze evolutive del diabete (insufficienza renale cronica, cecità o retinopatia proliferante mono o bilaterale, scompenso cardiaco di classe NYHA [*New York Heart Association*] III e IV, chetoacidosi).

Strumenti di audit

Ogni MMG partecipante allo studio ha a disposizione un software (DECOR) che utilizzando le informazioni relative ai pazienti arruolati nello studio permette di svolgere in tempo reale le seguenti operazioni:

- estrarre l'elenco dei pazienti diabetici reclutati nello studio;
- elaborare un report nel quale vengono analizzati gli aspetti concernenti la gestione del paziente diabetico relativamente a indicatori di processo, esito intermedio, e appropriatezza (Tab. II), sia sull'intera coorte sia sul singolo paziente;

Tabella I. Dati clinici da registrare nella cartella clinica Millewin e relativi allo studio DECOR.

NUMERO DI ACCESSI
DIAGNOSI DI DIABETE TIPO 2 (ICD-9: 250.00)
DATI DI LABORATORIO Emoglobina glicosilata Microalbuminuria/macroalbuminuria Assetto lipidico (colesterolo HDL, trigliceridi colesterolo totale e LDL calcolato) Creatinina Pressione arteriosa
DIAGNOSTICA STRUMENTALE E VISITE SPECIALISTICHE Fondo oculare e/o visite oculistiche ECG e/o visita cardiologica Visite diabetologiche
ESAME OBIETTIVO Indice di massa corporea Abitudine al fumo
TUTTE LE TERAPIE FARMACOLOGICHE
RICOVERI
COMORBIDITÀ (ICD-9) Ictus/attacco ischemico transitorio (435.9, 436) Angina/infarto (410-4) Amputazione da diabete (785.4) Tumori mammella (174-175.9), colon (153), fegato (155), stomaco (151), polmone (162), pancreas (157), prostata (185, 233.4) Insufficienza renale cronica (585)

Tabella II. Indicatori e standard di qualità per le procedure di audit del progetto DECOR.

INDICATORI	STANDARD DI QUALITÀ
Indicatori primari di processo	
% pazienti con registrazioni di emoglobina glicosilata	Almeno 2 registrazioni/anno
% pazienti con registrazione di microalbuminuria	Almeno 1 registrazione/ultimi 13 mesi
% pazienti con registrazione di assetto lipidico	Almeno 1 registrazione/ultimi 13 mesi
% pazienti con registrazione del fondo oculare	Almeno 1 registrazione/ultimi 18 mesi
% pazienti con registrazione di ECG/visita cardiologica	Almeno 1 registrazione/ultimi 18 mesi
% pazienti con visite dal MMG	Almeno 4 visite/anno
% pazienti con registrazione valori pressori	Almeno 3 registrazioni/anno
% pazienti con indice di massa corporea registrato	
% pazienti in autocontrollo della glicemia	
Indicatori primari di esito intermedio	
Emoglobina glicosilata (media/anno nel follow-up)	< 7,0%
Pressione arteriosa (media valori registrati negli ultimi 6 mesi e ultimo valore registrato in assoluto)	< 130/80 mmHg
Indicatori secondari di processo	
Incidenza di infarto-angina, amputazioni diabetiche, attacco ischemico transitorio/ictus	Scostamento rispetto all'atteso
Micro-macroalbuminuria	Scostamento rispetto all'atteso
Insufficienza renale cronica	Scostamento rispetto all'atteso
Neoplasie maligne	Scostamento rispetto all'atteso
Ricoveri	Scostamento rispetto all'atteso
Indicatori secondari di esito intermedio	
% pazienti con profilo lipidico ottimale	LDL < 100 mg/dl in prevenzione primaria e < 70 mg/dl in prevenzione secondaria
Indicatori secondari di appropriatezza	
Uso di antidiabetici in relazione al profilo di emoglobina glicosilata	Scostamento rispetto alle indicazioni cliniche
Prevalenza di visite diabetologiche in base ai valori di emoglobina glicosilata e alle potenziali complicanze cardiovascolari	Scostamento rispetto all'atteso

- inviare periodicamente (ogni 6 mesi) via internet tutte le informazioni su tale coorte di pazienti per l'elaborazione complessiva delle informazioni.

Con questa procedura è pertanto possibile attuare due tipi strategie di audit:

1. *audit interno*, attuato mediante l'analisi da parte di ciascun MMG dei report individuali e relativi ai dati clinici dei propri pazienti diabetici (questa valutazione viene attuata almeno ogni 3-6 mesi, anche se in realtà è praticabile anche quotidianamente, grazie al software che consente un'analisi molto rapida dei dati registrati);
2. *audit esterno*, attuato mediante l'analisi da parte dei gruppi locali/provinciali di MMG, dei report semestrali relativi ai dati clinici dell'intera coorte di pazienti diabetici. Questa valutazione viene attuata una volta l'anno, supportata dalla consulenza di un diabetologo.

Analisi statistica

Per l'intero campione di soggetti osservati e, quando applicabile, per sottogruppi dello stesso, i risultati sono stati sintetizzati mediante statistiche descrittive. Il valore di baseline per le variabili quantitative è rappresentato dalla media dei valori registrati precedenti alla *data indice* (data di arruolamento del paziente): un anno per l'emoglobina glicosilata (HbA_{1c}) e sei mesi per la pressione arteriosa (PA). Successivamente è stata valutata la percentuale di pazienti con HbA_{1c} ≤ 7% e PA ≤ 130/80 mmHg. Il valore di baseline per le variabili qualitative è rappresentato dalla percentuale di pazienti con valutazione ottimale dei gold standard descritti nella Tabella II. Dato l'obiettivo primario dello studio, la valutazione quantitativa dell'efficacia dell'intervento viene considerata calcolando il cosiddetto *effect size*, ovvero la differenza tra baseline e i diversi follow-up nella proporzione di pazienti che rientra nei gold standard definiti nella Tabella II.

Risultati

L'analisi delle informazioni di baseline indica che sui 210 MMG previsti, 190 hanno provveduto all'invio dei dati relativi a 5595 pazienti diabetici. La media (DS) per MMG è risultata pari a 29,4 (13,2) pazienti. La Tabella III descrive le principali caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti osservati nel corso del ba-

seline. L'età media dei pazienti arruolati si aggira intorno ai 66,6 anni, con una percentuale di ultra 65enni pari al 56,7% e una proporzione di pazienti di sesso femminile pari al 47,8%. Complessivamente, i pazienti mostrano una prevalenza di patologie cardiovascolari pari al 2,0% per angina, 4,2% per infarto miocardico acuto, 1,7% per attacco ischemico transitorio e 0,4% per *stroke*. Mentre i valori pressori diastolici sono risultati al di sotto

Tabella III. *Principali caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti diabetici selezionati a baseline.*

CARATTERISTICHE	NUMERO PAZIENTI (N = 5595)	% SU TOTALE
Demografiche		
Media (DS) età	66,6 (10,7)	–
Età > 65	3175	56,7%
Femmine	2673	47,8%
Comorbidità		
Angina pectoris	114	2,0%
Infarto del miocardio	236	4,2%
Attacco ischemico transitorio	94	1,7%
Stroke	23	0,4%
Amputazioni arti	4	0,1%
Carcinoma della mammella	102	1,8%
Carcinoma del colon	54	1,0%
Carcinoma epatico	7	0,1%
Carcinoma polmonare	10	0,2%
Carcinoma del pancreas	19	0,3%
Carcinoma della prostata	3	0,1%
Insufficienza renale cronica	139	2,5%
Media (DS) BMI	29,8 (5,7)	–
Media PAS/PAD*	140,1/79,9	–
Media (DS) glicemia a digiuno†	148,4 (44,9)	
Media (DS) HbA _{1c} ‡	7,3 (1,5)	
Media (DS) colesterolo totale‡	193,5 (39,4)	
Colesterolo LDL‡	114,5 (35,8)	
Colesterolo HDL‡	50,9 (14,6)	
Trigliceridi‡	145,5 (80,4)	
Uso di farmaci		
<i>Antidiabetici</i>	4219	75,4%
Metformina	2249	40,2%
Sulfaniluree	1410	25,2%
Metformina + sulfaniluree	1276	22,8%
Acarbose	55	1,0%
Glitazoni	129	2,3%
Metformina + glitazoni	55	1,0%
Glinidi	355	6,3%
Insulina	510	9,1%
<i>Iperensione e scompenso (C02, C03, C07-C09)</i>	4036	72,1%
<i>Antiaggreganti</i>	2344	41,9%
<i>Nitrati</i>	428	7,6%
<i>Statine</i>	2157	38,6%
<i>Antiarritmici</i>	121	2,2%

BMI = indice di massa corporea; PAS = pressione arteriosa sistolica; PAD = pressione arteriosa diastolica; HbA_{1c} = emoglobina glicosilata.

* 6 mesi precedenti dalla data di arruolamento; † 12 mesi precedenti dalla data di arruolamento; ‡ 13 mesi precedenti dalla data di arruolamento.

Tabella IV. Analisi sugli indicatori primari di processo ed esito intermedio nel primo anno di follow-up e scostamento rispetto al baseline.

INDICATORI	BASELINE (N = 5595)	1 FU (N = 5817)	2 FU (N = 5283)	Δ% 2 FU vs. baseline
Indicatori primari di processo % pazienti con almeno n. registrazioni:				
2 per anno di emoglobina glicosilata*	45,0%	50,0%	48,9%	+8,7%
1 ultimi 13 mesi di microalbuminuria	6,0%	7,7%	6,6%	+10,0%
1 ultimi 13 mesi di colesterolo totale	72,3%	76,4%	77,1%	+6,6%
1 ultimi 13 mesi di colesterolo LDL	43,5%	52,1%	53,4%	+22,8%
1 ultimi 18 mesi del fondo oculare	30,7%	38,8%	40,5%	+31,9%
1 ultimi 18 mesi di ECG/visita cardiologica	38,9%	49,0%	51,9%	+33,4%
4 visite/anno dal MMG	82,8%	89,3%	91,9%	+11,0%
3 registrazioni/anno di valori pressori	30,5%	33,3%	32,3%	+5,9%
Indicatori primari di esito intermedio % pazienti con:				
Emoglobina glicosilata ≤ 7,0% [†]	63,8%	64,7%	65,9%	+3,3%
Pressione arteriosa ≤ 130/80 mmHg [‡]	12,4%	16,3%	14,0%	+11,4%

FU = follow-up; * con e senza referto registrato; † media/anno nel follow-up; ‡ media valori registrati negli ultimi 6 mesi e ultimo valore registrato in assoluto.

del cut-off i valori medi pressione sistolica sono stati pari a 140,1 mmHg. L'HbA_{1c} è risultata pari a 7,3%, mentre l'assetto lipidico mostra dei valori medi a target (colesterolo totale: 193,5 mg/dl; colesterolo LDL [lipoproteine a bassa densità]: 114,5 mg/dl; colesterolo HDL [lipoproteine ad alta densità]: 50,9 mg/dl).

Oltre il 75% dei pazienti arruolati ha ricevuto un trattamento con antidiabetici, in particolare metformina (40,2%), sulfaniluree (25,2%), oppure l'associazione di metformina e sulfaniluree (25,2%). Parallelamente, oltre il 70% dei pazienti ha avuto una prescrizione di farmaci per l'ipertensione e scompenso e il 38,6% di statine.

La Tabella IV descrive la performance dei MMG relativamente a un set di indicatori di processo ed esito intermedio, a baseline e nel corso del follow-up. Complessivamente, per tutti gli indicatori descritti si osserva un miglioramento della performance, quando si confronta il baseline con l'ultimo monitoraggio effettuato (2 anni di follow-up). Per gli indicatori di processo aumenta la quota di pazienti con almeno 2 registrazioni di HbA_{1c}/anno (+8,7%), sebbene oltre il 50% dei pazienti non raggiunga tale gold standard. Un aumento rilevante è stato osservato riguardo alla registrazione del colesterolo LDL (+22,8%), dell'esame del fondo oculare (+31,9%), e dell'ECG (+33,4%). Infine, è interessante riscontrare sia il lieve aumento nella proporzione di pazienti a target glicemico (+3,3%), sia la bassa prevalenza di pazienti a target pressorio che nell'intero periodo di osservazione non supera il 16% dei pazienti arruolati.

Conclusioni

L'analisi preliminare dello studio DECOR mostra un sostanziale miglioramento nel monitoraggio dei pazienti arruolati, che ha

come effetto anche un lieve miglioramento nel controllo glicemico. Oltre il 50% dei diabetici non riesce nel tempo a seguire correttamente le prescrizioni; tale risultato dimostra l'importanza di adesione da parte del paziente alla terapia e, più in generale, al processo di cura. Sebbene esistano ampi margini di miglioramento dell'attività assistenziale del paziente diabetico, tali risultati mostrano la potenziale efficacia delle attività di audit promosse nell'ambito del presente progetto.

Ringraziamenti

Si ringraziano vivamente tutti i Medici di Medicina Generale italiani che stanno partecipando allo studio DECOR. Senza la loro disponibile dedizione non sarebbe possibile eseguire questo studio.

Si ringrazia inoltre GlaxoSmithKline Italia per il supporto economico dato alla realizzazione di questo progetto.

Bibliografia

- Mazzaglia G, Yurgin N, Boye KS, Trifiroli G, Cottrell S, Allen E, et al. *Prevalence and antihyperglycemic prescribing trends for patients with type 2 diabetes in Italy: a 4-year retrospective study from national primary care data*. Pharmacol Res 2008;57:358-63.
- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. *Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030*. Diabetes Care 2004;27:1047-53.
- Lucioni C, Garancini M, Massi-Benedetti M, Mazzi S, Serra G. *Il costo sociale del diabete di tipo 2 in Italia: studio CODE-2*. PharmacoEconomics 2000;2:1-21.
- Kangas T, Aro S, Koivisto VA, Salinto M, Laakso M, Reunanen A. *Structure and costs of health care of diabetic patients in Finland*. Diabetes Care 1996;19:494-7.

- ⁵ King P, Peacock I, Donnelly R. *The UK prospective diabetes study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes*. Br J Clin Pharmacol 1999;48:643-8.
- ⁶ Weingarten SR, Henning JM, Badamgarav E, Knight K, Hasselblad V, Gano A Jr, et al. *Interventions used in disease management programmes for patients with chronic illness - which ones work? Meta-analysis of published reports*. BMJ 2002;325:1-8.
- ⁷ AMD, SID, SIMG. *Linee Guida. L'assistenza al paziente diabetico. Raccomandazioni cliniche e organizzative di AMD-SID-SIMG. Dall'assistenza integrata al team diabetologico e al disease management del diabete*. Il Diabete 2001;13:81-99.
- ⁸ American Diabetes Association. *Standards of medical care in diabetes - 2006*. Diabetes Care 2006;29(Suppl.1):4-42.

La gestione ambulatoriale del paziente diabetico iperteso

Giulia Regolini,
Marco A. Comaschi

U.O.C. Medicina Interna,
Dipartimento di Emergenza
e Accettazione, Azienda Ospedaliera
Universitaria "San Martino", Genova

PAROLE CHIAVE

Diabete mellito • Ipertensione
• Rischio cardiovascolare

CORRISPONDENZA

GIULIA REGOLINI
giulia.regolini@hsanmartino.it

I risultati di numerosi studi clinici condotti negli ultimi anni sul trattamento dell'ipertensione arteriosa e le loro metanalisi hanno indotto la *European Society on Hypertension* (ESH) e la *European Society of Cardiology* (ESC) a elaborare una nuova versione delle linee guida europee¹ per il trattamento dell'ipertensione arteriosa pubblicate nel 2003.

Come nella precedente edizione² la classificazione e le indicazioni al trattamento del paziente iperteso non si basano su soglie rigide di valori pressori, bensì su una stratificazione del rischio cardiovascolare globale³⁻⁵ che tiene in considerazione sia la presenza e il numero di altri fattori di rischio cardiovascolare, sia il riscontro di danno d'organo subclinico, di diagnosi di diabete e di eventuale patologia cardiovascolare o renale⁶. Ne deriva per esempio che un paziente diabetico o un paziente con pregresso infarto del miocardio sia candidato alla terapia anti-ipertensiva già in presenza di valori di pressione normale-alta. Tale impostazione permette di identificare i pazienti esposti a maggior rischio di eventi cardiovascolari e di instaurare una terapia caratterizzata da un ottimo rapporto costo-efficacia.

Le nuove linee guida segnalano inoltre che il calcolo del rischio assoluto (stimato come la probabilità di sviluppare un evento cardiovascolare nei successivi 10 anni) può talvolta portare a sottovalutare il rischio, soprattutto nei pazienti più giovani, avendo l'età un peso rilevante nel calcolo del rischio cardiovascolare assoluto al quale gli organismi regolatori fanno spesso riferimento per autorizzare un trattamento considerato costo-efficace. L'intervento terapeutico nei più giovani rischia pertanto di essere rinviato nel tempo fino a quando la lunga esposizione ai fattori di rischio non abbia determinato l'insorgenza di un danno d'organo subclinico o di un evento cardiovascolare che assegni ufficialmente il paziente alla categoria a rischio elevato, ma a prezzo di un danno spesso irreversibile. Per superare questo limite, le nuove linee guida propongono di prendere in considerazione, almeno nel paziente giovane, anche il rischio relativo, rapportato cioè a quello "medio" della popolazione di confronto, e comunque sconsigliano l'impiego di soglie rigide di rischio per giustificare o autorizzare un intervento terapeutico. In conclusione, si dovrebbe usare una classificazione basata su "appropriati valori" di pressione del sangue senza ricorrere al termine "ipertensione", ancora utilizzato per ragioni pratiche, ma con la riserva che la vera soglia dell'ipertensione deve essere considerata flessibile, in rapporto al rischio cardiovascolare di ciascun individuo (Tab. I).

L'ipertensione nel diabete di tipo 2 rappresenta il fattore di rischio cardiovascolare più rappresentato.

Secondo la *European Association for the Study of Diabetes* (EASD), diabete e malattia cardiovascolare possono essere considerate le due facce di una stessa moneta: il diabete mellito è stato considerato un potenziale di malattia coronarica e, analogamente, molti pazienti con malattia coronarica manifesta soffrono di diabete o di un suo pre-stadio.

L'elevato rischio cardiovascolare globale del diabete di tipo 2 è in massima parte sostenuto proprio dal fattore pressorio. L'associazione diabete di tipo 2 e ipertensione, oltre che frequente, è deleteria. Infatti, l'impatto della coesistenza delle due condizioni sulla prognosi è impressionante: il rischio di morte aumenta di 7,2 volte e, se coesistono segni di nefropatia, di 37 volte⁵.

Pertanto il paziente diabetico o potenzialmente diabetico merita un'attenzione particolare nello screening dell'ipertensione.

Tabella I. Stratificazione prognostica del rischio secondo le linee guida ESC-ESH 2007.

PRESSIONE ARTERIOSA (MMHG)					
FATTORI DI RISCHIO, DANNI D'ORANO O MALATTIE	NORMALE: PAS 120-129 OPPURE PAD 80-94	NORMALE-ALTA: PAS 130-139 OPPURE PAD 85-89	GRADO 1: PAS 140-159 OPPURE PAD 90-99	GRADO 2: PAS 160-179 OPPURE PAD 100-109	GRADO 3: PAS 180 OPPURE PAD 110
Nessun altro fattore di rischio	Rischio nella media	Rischio nella media	Rischio aggiuntivo basso	Rischio aggiuntivo moderato	Rischio aggiuntivo alto
1 o 2 fattori di rischio	Rischio aggiuntivo basso	Rischio aggiuntivo basso	Rischio aggiuntivo moderato	Rischio aggiuntivo moderato	Rischio aggiuntivo molto elevato
3 o più fattori di rischio o danno d'organo o diabete mellito	Rischio aggiuntivo moderato	Rischio aggiuntivo elevato	Rischio aggiuntivo elevato	Rischio aggiuntivo elevato	Rischio aggiuntivo molto elevato
Condizioni cliniche associate	Rischio aggiuntivo elevato	Rischio aggiuntivo molto elevato	Rischio aggiuntivo molto elevato	Rischio aggiuntivo molto elevato	Rischio aggiuntivo molto elevato

PAS = pressione arteriosa sistolica; PAD = pressione arteriosa diastolica.

Le attuali linee guida, mentre confermano nella valutazione routinaria dell'iperteso il controllo di glicemia a digiuno, colesterolemia totale, HDL (lipoproteine ad alta densità), LDL (lipoproteine a bassa densità), trigliceridemia, uricemia, creatininemia, Na e K plasmatici, emoglobina ed ematocrito, per l'individuazione del paziente a rischio attribuiscono estrema importanza all'attenta ricerca di un subclinico danno d'organo mediante ecocardiogramma, eco-color Doppler arterie carotidi e femorali, proteina C reattiva, microalbuminuria (essenziale nel diabetico), proteinuria quantitativa, esame del fondo dell'occhio; "in particolare lo screening per la microalbuminuria deve essere oggi considerato una procedura di routine non solo in tutti i pazienti ipertesi ma anche in soggetti con sindrome metabolica normotesi"⁷⁻¹⁰.

L'obiettivo primario del trattamento del paziente iperteso è quello di ottenere la massima riduzione del rischio cardiovascolare globale a lungo termine. Sono perciò richiesti il trattamento di tutti i fattori di rischio reversibili identificati e una gestione appropriata delle condizioni cliniche associate, oltre al trattamento dell'ipertensione.

Analisi di trial retrospettivi hanno dimostrato che la riduzione della proteinuria e dell'ipertrofia ventricolare sinistra farmaco-indotta sono accompagnate da una riduzione nell'incidenza di eventi cardiovascolari, insegnando che la valutazione del danno d'organo è importante non solo nell'individuazione precoce dei soggetti a rischio, ma anche per monitorare la protezione indotta dal trattamento.

Studi comparati sull'impiego di differenti classi di farmaci (studio ASCOT [Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial]: calcio antagonisti vs. diuretici tiazidici e beta-bloccanti; studio LIFE [Losartan Intervention For Endpoint] e VALUE [Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation trial]: antagonisti del recettore dell'angiotensina vs. altri farmaci)¹¹⁻¹³ hanno dimostrato che per riduzioni simili di valori pressori le differenze nell'incidenza di morbilità e mortalità cardiovascolare tra differenti classi di farma-

ci sono modeste, confermando che il beneficio è in relazione alla riduzione pressoria fine a se stessa.

D'altro canto, in altri studi e relative metanalisi¹⁴⁻¹⁵ è stata osservata una minore protezione dei calcio-antagonisti nei confronti dell'associazione diuretici/beta-bloccanti, ACE-inibitori e antagonisti del recettore dell'angiotensina nella prevenzione dell'insorgenza di scompenso cardiaco, indipendentemente da possibili differenze dei valori pressori relativi ai differenti trattamenti.

Treatmento anti-ipertensivo nel diabetico

Modifiche dello stile di vita (abolizione del fumo, calo ponderale, esercizio fisico, dieta iposodica, riduzione nell'introito di grassi totali alimentari) sono sempre raccomandabili, quando possibile. La renoprotezione si può migliorare nel diabete tipo 1 con ACE-inibitori e nel diabete tipo 2 con gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina di tipo 1 (AT1).

La presenza di microalbuminuria, a prescindere dalla pressione arteriosa, è indicazione all'uso di farmaci bloccanti il sistema renina-angiotensina.

Nel paziente con diabete tipo 2 c'è una solida evidenza di una minore incidenza di complicanze macro e microvascolari, mortalità e stroke per una maggiore rispetto a una minore riduzione dei valori di pressione arteriosa (studi HOT [Hypertension Optimal Treatment], UKPDS [UK Prospective Diabetes Study], ABCD [Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes])¹⁶⁻¹⁸.

Il target pressorio nel diabetico iperteso è stato reso noto: pressione uguale o inferiore a 130/80 mmHg in assenza di complicanze; inferiore a 125/75 se presente nefropatia o danno d'organo.

La grande sfida nel trattamento dell'ipertensione nel diabete, stanti gli attuali livelli da raggiungere, è il superamento delle diffi-

coltà che pone la polifarmacologia: è infatti unanime in letteratura la convinzione che nella maggior parte dei casi sia necessario l'uso di almeno 3 farmaci.

Il paziente reagisce spesso negativamente all'aumento del numero di compresse da assumere, in quanto lo percepisce come una misura della gravità della malattia.

Esistono precise segnalazioni che l'aumento delle compresse da assumere peggiora nettamente l'aderenza al trattamento del diabetico.

In quest'ottica, le terapie di associazione che cumulano nella stessa compressa farmaci di due o più classi sono particolarmente vantaggiose, in quanto contribuiscono a ridurre il carico di formulazioni da assumere.

L'associazione AT1 antagonisti e diuretici tiazidici a basse dosi, riunendo efficacia antipertensiva e attività di contrasto alla disfunzione endoteliale, alla microalbuminuria e all'ipertrofia miocardica, si presenta pertanto come un'arma terapeutica di eccezionale utilità nella prevenzione globale di pazienti con ipotolleranza glicidica.

A tale riguardo, lo studio VAST (*Valsartan/HCTZ versus Amlodipine in Stage II Trial*)¹⁹, rapportato col precedente studio VALUE¹³, in cui si concludeva che la terapia a lungo termine con valsartan come AT1 antagonista recettoriale era sovrapponibile al trattamento con amlodipina nella riduzione di morbilità e mortalità cardiovascolare, ha dimostrato, nel gruppo di pazienti studiati con ipertensione moderata e un fattore di rischio cardiovascolare aggiuntivo, maggiori effetti anti-ipertensivi, minori effetti collaterali e miglioramento dei marker vascolari nel gruppo trattato con l'associazione valsartan-idroclorotiazide rispetto al gruppo trattato con amlodipina.

La potente inibizione del sistema renina-angiotensina attuata dal valsartan induce un lieve aumento della potassiemia, che beneficia sensibilmente del lieve effetto di riduzione della stessa compiuto dall'idroclorotiazide.

L'annosa diffidenza verso l'utilizzazione di un diuretico tiazidico negli ipotolleranti glicidici oggi non ha più motivo di esistere. Infatti, per la maggior parte, gli studi di intervento con anti-ipertensivi per la prevenzione cardiovascolare nel diabete sono stati effettuati con diuretici: non esiste un solo studio di questo tipo che abbia evidenziato influenze negative sulla morbilità o sulla mortalità²⁰, né esiste una linea guida attuale che segnali di non usare i diuretici nel diabete, anzi, review autorevoli recenti li indicano come di prima scelta²¹ o li mettono sullo stesso piano, in termini di efficacia, di altre classi di farmaci^{22 23} e smitizzano la reale importanza clinica degli effetti metabolici negativi²⁴ definiti dagli autori "insignificanti sul piano clinico", di fronte al beneficio che si ottiene in termini di riduzione del rischio cardiovascolare. In conclusione, è possibile contrastare efficacemente, e senza effetti collaterali, i problemi dell'ipertensione e del rischio cardiovascolare, della prevenzione del danno renale e della possibile propensione allo sviluppo dell'ipertrofia miocardica con due molecole, il valsartan e l'idroclorotiazide. Il poterle facilmente associare nella stessa compressa presenta rilevanti vantaggi per quanto riguarda la compliance terapeutica del paziente.

Al di là delle precedenti considerazioni scientifiche, che ormai sono assolutamente univoche nelle indicazioni, sia di intensità dell'approccio terapeutico, finalizzata all'ottenimento degli obiettivi

pressori, sia di tipologia preferenziale dei farmaci da utilizzare, la gestione ambulatoriale del paziente diabetico iperteso non può prescindere da qualche considerazione di stampo organizzativo. Quale figura è deputata al controllo, al monitoraggio e alla gestione della terapia e del follow-up? È davvero necessario che questi pazienti vengano avviati a consulenze o addirittura a prese in carico di specialisti? Quali specialisti? E come gli specialisti possono partecipare attivamente alla gestione di un paziente tanto complesso, ma nello stesso tempo così frequente e comune?

Ancora una volta si ripropone la questione dell'integrazione tra cure primarie e livello secondario: come per il diabete, l'ottimalità sta nella costruzione di una rete comunicante tra i due livelli di assistenza, ma nel caso del controllo dell'ipertensione si potrebbe addirittura affermare che il ruolo della Medicina Generale è ancora più rilevante, e il Medico di Medicina Generale (MMG) rappresenta il vero *hub* della rete, con compiti assolutamente autonomi nel controllo, monitoraggio e prescrizione delle adeguate terapie. Il ruolo degli specialisti è decisamente più marginale e consulenziale, e deve limitarsi al supporto relativo all'individuazione precoce di problematiche avanzate, come il danno d'organo, o l'eventualità di diagnosi differenziali con ipertensioni secondarie. È pur vero, tuttavia, che la quotidianità del lavoro del MMG lo porta spesso a sottostimare colpevolmente l'atto medico del controllo dei valori pressori, che diventa una condizione routinaria spesso svolta malvolentieri e con metodologie inadeguate. Condizioni e abitudini che devono assolutamente essere evitate e abbandonate. Un importantissimo ruolo può essere invece assunto dall'infermiere dell'ambulatorio, che assume rapporti personali molto importanti con i pazienti, e che può essere un idoneo *care manager* della persona affetta da ipertensione e diabete, anche attraverso adeguati sistemi di richiamo personale dei pazienti alla regolarità delle misurazioni e delle visite. Insomma, a lato delle conoscenze e competenze scientifiche, che sono indispensabili e vanno costantemente aggiornate, esiste, come sempre nella cura delle cronicità, un importantissimo ruolo della comunicazione interpersonale e della fiducia, che si può e deve tradurre in un contratto di cura tra operatori sanitari e pazienti.

Bibliografia

- 1 Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al.; Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. *2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)*. *J Hypertens* 2007;25:1105-87.
- 2 Cifkova R, Erdine S, Fagard R, Farsang C, Heagerty AM, Kiowski W, et al.; ESH/ESC Hypertension Guidelines Committee. *Practice guidelines for primary care physicians: 2003 ESH/ESC hypertension guidelines*. *J Hypertens* 2003;21:1779-86.
- 3 Kannel WB. *Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study*. *Am J Hypertens* 2000;13(Suppl.1):3-10.
- 4 Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. *Joint effects of systolic blood pressure and serum cholesterol on cardiovascular disease in the Asia Pacific region*. *Circulation* 2005;112:3384-90.

- ⁵ Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Relationship between baseline risk factors and coronary heart disease and total mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group.* Prev Med 1986;15:254-73.
- ⁶ D'Agostino RBS, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. *Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation.* JAMA 2001;286:180-7.
- ⁷ De Leeuw PW, Ruijter LM, Palmer CR, Brown MJ, Castaigne A, Mancia G, et al. *Clinical significance of renal function in hypertensive patients at high risk: results from the INSIGHT trial.* Arch Intern Med 2004;164:2459-64.
- ⁸ Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al.; Hope Study Investigators. *Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and non diabetic individuals.* JAMA 2001;286:421-6.
- ⁹ Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, et al. *Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study.* Ann Intern Med 2003;139:901-6.
- ¹⁰ Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ, et al.; Prevention of Renal, Vascular End Stage Disease (PREVEND) Study Group. *Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population.* Circulation 2002;106:1777-82.
- ¹¹ Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al.; ASCOT Investigators. *Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial.* Lancet 2005;366:895-906.
- ¹² Fossum E, Moan A, Kjeldsen SE, Devereux RB, Julius S, Snapinn SM, et al.; LIFE Study Group. *The effect of losartan versus atenolol on cardiovascular morbidity and mortality in patients with hypertension taking aspirin: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in hypertension (LIFE) study.* J Am Coll Cardiol 2005;46:770-5.
- ¹³ Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al.; VALUE trial group. *Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial.* Lancet 2004;363:2022-31.
- ¹⁴ Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials.* Lancet 2003;362:1527-35.
- ¹⁵ Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus. Results of prospectively designed overviews of randomized trials.* Arch Intern Med 2005;165:1410-9.
- ¹⁶ Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al. *Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial.* HOT Study Group. Lancet 1998;351:1755-62.
- ¹⁷ Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. *Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study.* BMJ 2000;321:412-9.
- ¹⁸ Havranek EP, Esler A, Estacio RO, Mehler PS, Schrier RW; Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes Trial. *Differential effects of antihypertensive agents on electrocardiographic voltage: results from the Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes (ABCD) trial.* Am Heart J 2003;145:993-8.
- ¹⁹ Ruijter LM, Malacco E, Khder Y, Kandra A, Bönner G, Heintz D. *Efficacy and tolerability of combination therapy with valsartan plus hydrochlorothiazide compared with amlodipine monotherapy in hypertensive patients with other cardiovascular risk factors: the VAST study.* Clin Ther 2005;27:578-87.
- ²⁰ Rahman M, Pressel S, Davis BR, Nwachuku C, Wright JT Jr, Whelton PK, et al.; ALLHAT Collaborative Research Group. *Cardiovascular outcomes in high risk hypertensive patients stratified by baseline glomerular filtration rate.* Ann Intern Med 2006;144:172-80.
- ²¹ Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. *Antihypertensive therapy in diabetic hypertensive patients.* Am J Hypertens 2001;14:12-6.
- ²² MacLeod MJ, McLay J. *Drug treatment of hypertension complicating diabetes mellitus.* Drugs 1998;56:189-202.
- ²³ Parving HH. *Controlling hypertension in diabetes.* Acta Diabetol 2002;39(Suppl.2):35-40.
- ²⁴ Marshall SM. *Blood pressure control, microalbuminuria and cardiovascular in type 2 diabetes mellitus.* Diabet Med 1999;16:358-72.

BPCO: terapia cortisonica nei pazienti diabetici

La difficile riacutizzazione bronchitica di Andrea

**Paolo Ruggeri
Umberto Alecci*
Giuseppe Girbino**

Dipartimento di Scienze
Cardiovascolari e Toraciche,
Clinica Malattie Respiratorie,
Università di Messina;
** Medico di Medicina Generale,
SIMG Messina

OBIETTIVI

1. Evidenziare la frequente associazione tra diabete e BPCO.
2. Sottolineare l'importanza del controllo del diabete durante le riacutizzazioni della BPCO.
3. Fornire indicazioni per il trattamento farmacologico con corticosteroidi nei pazienti affetti da BPCO stabile e riacutizzata.

CORRISPONDENZA

PAOLO RUGGERI
plrugg@unime.it

Raccordi anamnestici

Andrea, 78 anni, è sposato con due figli maschi. Attualmente in pensione, è stato in precedenza muratore, attività che ha svolto per circa 40 anni. Fumatore di circa 20 sigarette al dì dall'età di 18 anni, riferisce, dall'età di 40 anni circa, la comparsa di tosse con espettorato prevalentemente nelle ore mattutine che ha sempre tenuto in poca considerazione associandolo al suo status di fumatore. Prevalentemente nei mesi invernali, si sono manifestati episodi di bronchite caratterizzati da febbre, dispnea, tosse con espettorazione giallastra e talvolta verdastra.

All'età di 60 anni gli è stato diagnosticato il diabete di tipo 2 ed è stata prescritta terapia con metformina e glibenclamide. Qualche anno dopo, la comparsa di ipertensione arteriosa, trattata con un valsartan 160 mg una cps/die, simvastatina 40 mg una cps/die, acido acetilsalicilico 160 mg/die, che dichiara di assumere saltuariamente.

Negli ultimi anni riferisce un peggioramento della dispnea con riacutizzazioni sempre più ravvicinate e non più stagionali. In occasione delle riacutizzazioni, Andrea riferisce che la sua glicemia non risulta più sotto controllo, nonostante assuma regolarmente la terapia prescritta. A causa della mancata volontà di smettere di fumare, nonostante le ripetute insistenze del suo Medico di Medicina Generale (MMG), Andrea non si è mai recato da uno specialista pneumologo per eseguire approfondimenti diagnostici al fine di stabilire il suo stato disfunzionale respiratorio. Autonomamente, durante le crisi di dispnea, che si presentano in concomitanza delle riacutizzazioni bronchitiche, pratica terapia cortisonica per via intramuscolare traendone, a suo dire, immediato beneficio. Inoltre, Andrea pratica saltuariamente una terapia di associazione inalatoria corticosteroidica (fluticasone 500 µg) - broncodilatatore long acting (salmeterolo 50 µg) per via inalatoria riferendo di trarne uno scarso beneficio.

Caso clinico: 1° step

Andrea si reca dal suo MMG riferendo da circa una settimana la nuova comparsa di una sintomatologia caratterizzata da rialzo termico (temperatura corporea 37,5°C) e tosse con espettorato giallo-verdastro associata a sete intensa con poliuria. A un esame fisico generale il paziente si presenta lievemente dispnoico a riposo, la cute appare secca e le mucose aride. L'esame fisico evidenzia un torace con configurazione a botte, ipomobile con gli atti del respiro. Alla palpazione l'espansibilità risulta ridotta, soprattutto nei campi medio-basali, con un fremito vocale tattile ridotto su tutto l'ambito respiratorio. Alla percussione si rileva un'iperfonesi plessica diffusa con abbassamento delle basi polmonari che risultano, inoltre, ipomobili con gli atti del respiro. All'auscultazione sono apprezzabili molteplici rumori patologici aggiunti, tra cui sibili di fine espirazione associati a rantoli inspiratori che si modificano in timbro e intensità sotto i colpi di tosse. Interrogato sull'andamento del profilo glicemico, Andrea risponde di non aver più controllato da qualche settimana la glicemia avendo riposto la propria attenzione sulla tosse che non lo fa riposare durante la notte e la dispnea che lo accompagna quando cammina. Il MMG misura ad Andrea la saturazione di ossigeno me-

dante un pulsossimetro che rileva, in aria ambiente, valori dopo una stabilizzazione del segnale pari al 94%, con una frequenza cardiaca di 95 bpm. La pressione arteriosa risulta pari a 140/85 e la temperatura corporea 36,9°C. In considerazione del quadro anamnestico e clinico attuale di Andrea, vengono prescritti gli esami ematochimici di routine, compresa la determinazione dell'emoglobina glicosilata, e viene iniziata una terapia antibiotica con ceftriaxone 1 g per via intramuscolare 1 fl al di per 7 giorni. Il medico raccomanda, inoltre, di praticare con costanza l'associazione corticosteroidi/broncodilatatore precedentemente prescritta e di controllare giornalmente i valori di glicemia assumendo sempre i farmaci antidiabetici orali.

Domande

1. È frequente l'associazione tra broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e diabete?
2. Come si spiega l'associazione tra BPCO e diabete?
3. Qual è l'effetto del diabete sul decorso della BPCO riacutizzata?
4. Continuare l'associazione metformina/glibenclamide è stata una scelta terapeutica idonea?

Risposte

1. I pazienti con BPCO hanno un rischio all'incirca due volte superiore (rischio relativo [RR] 1,8; intervallo di confidenza [IC] 1,1-2,8) rispetto ai controlli sani di sviluppare il diabete, e il sesso femminile sembrerebbe più coinvolto rispetto a quello maschile¹. Studi epidemiologici su larga scala hanno dimostrato una prevalenza di diabete in corso di BPCO che varia dall'1,6 al 16%². Dati italiani ottenuti da uno studio condotto su 17.000 pazienti circa hanno evidenziato una prevalenza di diabete che si attesta a valori del 13%³.

2. I fattori responsabili dell'associazione tra BPCO e diabete non sono del tutto noti. Sembrerebbe che l'infiammazione sistemica, in particolare legata al rilascio in circolo di *Tumor Necrosis Factor* (TNF)- α e interleuchina (IL)-6 possa rappresentare il link patogenetico che legherebbe le due patologie. Oltre allo stato infiammatorio, anche lo stress ossidativo sembrerebbe contribuire allo sviluppo e progressione delle due condizioni morbose^{4,5}.
3. La presenza di diabete come comorbidità rappresenta un fattore di rischio nella storia naturale della BPCO, specie se in fase di riacutizzazione. Il diabete si è dimostrato in grado di aumentare la mortalità dei pazienti affetti da BPCO riacutizzata, la probabilità di ospedalizzazione e la durata media dei ricoveri⁶.
4. No. Andrea risulta essere diabetico da 18 anni, riferendo di utilizzare da diverso tempo, in occasione delle frequenti riacutizzazioni di BPCO, corticosteroidi per via parenterale. In più del 70% dei casi i soggetti trattati con metformina + sulfonilurea da più di 10 anni vanno incontro a un fallimento terapeutico che risulta ancora più probabile se il paziente assume farmaci in grado di interferire con il metabolismo glicidico come i corticosteroidi. Sarebbe stato quindi più opportuno prevedere un trattamento sostitutivo con insulina secondo uno schema multi-iniettivo intensivo.

Caso clinico: 2° step

Dopo 7 giorni di trattamento, Andrea torna dal suo medico curante riferendo solo un lieve miglioramento delle sue condizioni. Riferisce la persistenza della tosse associata a espettorazione francamente verdastra e dispnea che adesso si presenta anche a riposo. Gli esami di laboratorio, riportati nella Tabella I, mettono in evidenza un

Tabella I. Esami ematochimici di Andrea.

PARAMETRO	RISULTATO	VALORI DI NORMALITÀ
Globuli rossi	5.200.000	4.800.000-5.600.000/mmc
Globuli bianchi	11.500	4.000-9.000/mmc
Piastrine	350.000	150.000-400.000/mmc
Emoglobina	15	14-18 g/100 ml
Neutrofili	84	55-65%
Linfociti	15	20-35%
Eosinofili	1	0-3%
Basofili	0	0-2%
Monociti	0	3-7%
Azotemia	45	10-50 mg/dl
Creatininemia	1,2	0-1,5 mg/dl
Glicemia	190	100-110 mg/dl
GOT	43	40-45 U/L
GPT	38	10-40 U/L
GGT	38	7-33 U/L
VES 1 h	60	2-10 mm/ora
PCR	5	< 1 mg/L
Emoglobina glicosilata	10	3-6%

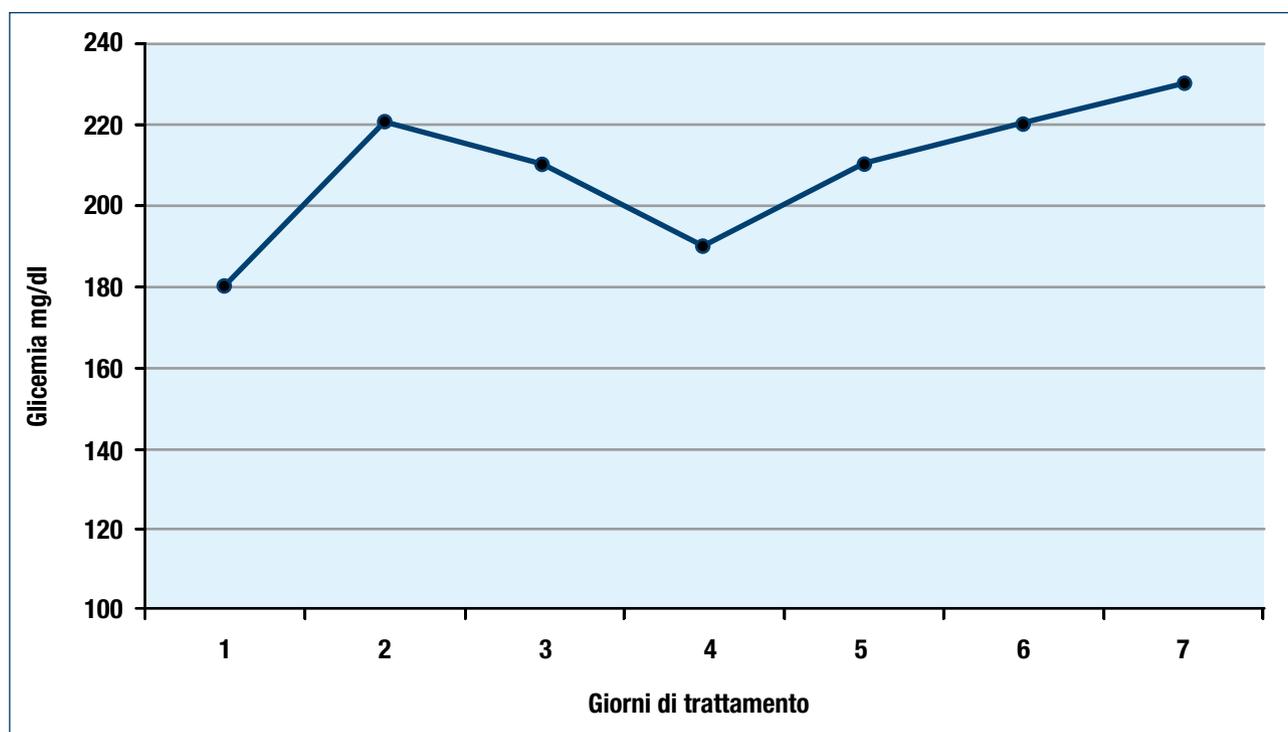


Figura 1.
Profilo glicemico di Andrea.

modico incremento dei valori dei globuli bianchi (11.500) con neutrofilia (84%) e aumento degli indici di flogosi (velocità di eritrosedimentazione [VES] 1h 60; proteina C reattiva [PCR] 5). Il profilo glicemico nei sette giorni di trattamento eseguito a digiuno al mattino viene riportato nella Figura 1. La determinazione dell'emoglobina glicosilata evidenzia valori elevati a testimoniare lo scarso controllo glicemico nel tempo (10%). L'obiettività toracica di Andrea a 7 giorni di trattamento risulta immutata. La determinazione della saturazione in ossigeno rileva valori che si attestano intorno al 91-92%. Sulla scorta dei dati riscontrati, il medico propone ad Andrea di eseguire un ricovero presso la divisione di Pneumologia più vicina. Data la persistenza della sintomatologia, il paziente accetta e decide di ricoverarsi. Durante il ricovero, Andrea pratica prima di tutto un esame emogasanalitico che dimostra la presenza di uno stato di insufficienza respiratoria acuta (pH 7,36; pressione parziale dell'ossigeno nel sangue $[PaO_2]$ 55 mmHg; pressione parziale dell'anidride carbonica nel sangue $[PaCO_2]$ 51 mmHg; indice di saturazione di ossigeno [Sat] 89%) per cui vengono posizionati degli occhiali nasali con ossigenoterapia a bassa flusso (1,5 l/min). L'esame microbiologico dell'espettorato mette in evidenza (dopo sette giorni dall'invio al laboratorio di microbiologia) la presenza di colonie di *Pseudomonas aeruginosa* resistenti al ceftriaxone. La radiografia del torace eseguita nelle due proiezioni standard risulta negativa per lesioni pleuro-polmonari con caratteri di attività, evidenziando comunque i segni diretti e indiretti della BPCO (appiattimento degli emifreni, slargamento e orizzontalizzazione delle coste, aumento dello spazio aereo retrosternale e retrocardiaco, aumento trama peribroncovascolare). Prima di ottenere i risultati dell'esame microbiologico dell'espettorato, viene intrapresa una

terapia antibiotica empirica di seconda linea con levofloxacina e piperacillina/tazobactam, associata a un terapia corticosteroidica per via orale (predinsone 25 mg) eseguita per 7 giorni. Sulla scorta dei recenti valori glicemici e della necessità di intraprendere una terapia con corticosteroidi, la terapia antidiabetica orale con metformina e glibenclamide è stata sostituita con insulina, sulla scorta di una consulenza endocrinologica specialistica. È stata così instaurata una somministrazione di insulina aspart ai pasti, avendo cura di aumentare il dosaggio dell'insulina del pranzo, essendo lo scompenso indotto dagli steroidi prevalente a carico della glicemia post-prandiale, e insulina premiscelata aspart + aspart protamino-cristallizzata 30/70 a cena.

Domande

1. È indicato il trattamento con corticosteroidi per via orale nei pazienti diabetici affetti da BPCO riacutizzata?
2. Quali fattori vanno tenuti in considerazione nello stabilire una terapia antibiotica empirica nei pazienti BPCO diabetici?
3. Com'è possibile controllare il diabete durante le riacutizzazioni della BPCO?
4. È possibile utilizzare gli antidiabetici orali nel paziente diabetico affetto da BPCO severa caratterizzata da frequenti riacutizzazioni?

Risposte

1. Il trattamento con glucocorticoidi durante le riacutizzazioni della BPCO risulta a tutt'oggi controverso. Diversi trial clinici controllati hanno dimostrato l'efficacia sotto il profilo clinico e

funzionale di un trattamento con cortisonici che deve comunque essere breve e a dosaggi non troppo elevati ⁷. In corso di diabete mellito, il trattamento con corticosteroidi determina un elevato rischio di peggioramento del controllo glicemico (RR 5,88; 95% IC 2,40-14,41) ⁸. Risulta quindi necessario valutare attentamente il rapporto rischio/benefico di questo trattamento, riservandolo ai casi più severi di riacutizzazione e avendo cura di monitorare attentamente il profilo glicemico durante il trattamento. Le linee guida sulla gestione della BPCO non affrontano in dettaglio questa problematica, sebbene il numero di pazienti BPCO affetti da diabete mellito sia considerevole e non trascurabile. Studi clinici disegnati specificatamente su questa popolazione sono necessari al fine di individuare percorsi terapeutici efficaci e sicuri.

2. I pazienti affetti da BPCO e da diabete rappresentano una popolazione a rischio di sviluppare, specie se vengono riferite frequenti riacutizzazioni di malattia o in presenza di un quadro funzionale notevolmente compromesso (volume di aria espirata nel corso del primo secondo [FEV₁] < 50%), infezioni da germi non comuni. Va sempre presa in considerazione un'infezione da *Pseudomonas aeruginosa* di fronte a un paziente che riferisce diabete scompensato, utilizzo incongruo di corticosteroidi, frequenti riacutizzazioni di BPCO, espettorato con connotazioni verdastre. Questo germe in genere risulta resistente alle comuni penicilline e cefalosporine, e prevede un trattamento di associazione possibilmente modificato sulla scorta di un antibiogramma ⁹.
3. Durante una riacutizzazione severa di malattia e in presenza di diabete mellito scompensato a causa della necessità di praticare una terapia con corticosteroidi, la terapia con insulina sembra la scelta più ragionevole. Un attento controllo dei valori glicemici nei pazienti ospedalizzati si è dimostrato in grado di migliorare in modo significativo la mortalità intra e post-ospedaliera, con riduzione significativa della degenza media ¹⁰.
4. L'utilizzo degli antidiabetici orali nel paziente diabetico affetto da BPCO di grado severo, caratterizzata da frequenti riacutizzazioni, e in presenza della necessità di utilizzare una terapia con corticosteroidi, anche se di breve durata, non sembra la scelta terapeutica più opportuna. Instaurare una terapia insulinica intensiva multi-iniettiva risulta necessario e indispensabile in presenza di elevati valori di emoglobina glicosilata e di scompenso metabolico-acidosico, spesso presenti durante la fase di riacutizzazione. Se il paziente presenta, inoltre, una storia di diabete prolungata e con scarso controllo glicemico, passare a una terapia insulinica continuativa risulta la scelta terapeutica più appropriata.

Caso clinico: 3° step

Dopo l'inizio del trattamento il paziente è andato progressivamente migliorando, con una risoluzione della tosse e miglioramento significativo della dispnea. L'andamento della glicemia è andato inizialmente peggiorando, tale da richiedere una modifica della posologia dell'insulina, con un graduale ritorno dei valori nei limiti di norma dopo la sospensione del trattamento corticosteroidico. Il persistere di valori ottimali di glicemia ha consentito di passare nuovamente al trattamento orale mediante farmaci ipoglicemizzanti. Al termine della riacutizzazione è stata effettuato un esame di funzionalità respiratoria che ha messo in evidenza un quadro di ostruzione bronchiale di grado severo scarsamente reversibile dopo assunzione di salbutamolo, per cui è stata confermata la terapia inalatoria con corticosteroidi/broncodilatatore ed è stato consigliato di eseguire una nuova spirometria a un mese di trattamento.

Domanda

Nei pazienti BPCO diabetici è possibile utilizzare con sicurezza farmaci corticosteroidi per via inalatoria?

Risposta

I farmaci corticosteroidi per via inalatoria vengono utilizzati e raccomandati nella BPCO di grado moderato/severo in presenza di frequenti riacutizzazioni, in quanto si sono dimostrati in grado di ridurre in modo significativo la mortalità e la frequenza delle riacutizzazioni. Recentemente il limite per poter utilizzare questi farmaci, almeno per quanto riguarda il fluticasone, è stato consigliato per valori di FEV₁ inferiori al 60% del valore predetto ¹¹. Essendo tutti gli steroidi inalatori assorbiti dal polmone, il rischio di scarso controllo dei valori glicemici nei pazienti diabetici dipende dalla dose, dalla potenza, dalla biodisponibilità, dall'assorbimento a livello intestinale, dalla percentuale metabolizzata al primo passaggio nel fegato e dall'emivita della frazione assorbita (dal polmone e dall'intestino) nel circolo sistemico. La biodisponibilità sistemica di tali farmaci dopo somministrazione per via inalatoria viene riportata nella Tabella II. Le linee guida, comunque, consigliano, in presenza di elevati dosaggi di corticosteroidi per via inalatoria, un attento monitoraggio del paziente al fine di valutare il rapporto rischio/beneficio.

Considerazioni conclusive

La BPCO rappresenta un'entità nosologica complessa, interessando le fasce di età più avanzata. Spesso si associa a frequenti

Tabella II. Biodisponibilità sistemica dei corticosteroidi dopo somministrazione per via inalatoria.

CORTICOSTEROIDE	BIODISPONIBILITÀ %
Fluticasone	5-11
Beclometasone dipropionato (pro farmaco)	2%
Beclometasone 17-monopropionato (metabolita attivo)	62%
Budesonide	49%

e diversificate comorbidità, tra cui il diabete mellito risulta una delle più frequenti. BPCO e diabete risultano embricate sotto il profilo etiopatogenetico, clinico e della necessità di un attento approccio terapeutico integrato. In presenza di tale associazione, specie durante la fase di riacutizzazione della BPCO, è necessario valutare attentamente il programma terapeutico riservando la terapia corticosteroidica nei casi più gravi con una durata che deve essere comunque non prolungata. Nella fase di stabilizzazione, in presenza di frequenti riacutizzazioni e con un'importante compromissione funzionale, il trattamento con corticosteroidi inalatori, sempre somministrati in associazione ai broncodilatatori a lunga durata di azione, va perseguito avendo cura di non raggiungere dosaggi troppo elevati e controllando attentamente, specie nelle fasi iniziali del trattamento, il profilo glicemico. In presenza di una BPCO di grado severo il trattamento insulinico garantisce un migliore controllo del profilo glicemico.

Bibliografia

- 1 Rana JS, Mittleman MA, Sheikh J, Hu FB, Manson JE, Colditz GA, et al. *Chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and risk of type 2 diabetes in women*. *Diabetes Care* 2004;27:2478-84.
- 2 Chatila WM, Thomashow BM, Minai OA, Criner GJ, Make BJ. *Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease*. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:549-55.
- 3 Anecchino C, Rossi E, Fanizza C, De Rosa M, Tognoni G, Romero M; Working Group ARNO Project. *Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and pattern of comorbidities in a general population*. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007;2:567-74.
- 4 Majori M, Corradi M, Caminati A, Cacciani G, Bertacco S, Pesci A. *Predominant TH1 cytokine pattern in peripheral blood from subjects with chronic obstructive pulmonary disease*. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:458-62.
- 5 Grimble RF. *Inflammatory status and insulin resistance*. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002;5:551-9.
- 6 Baker EH, Janaway CH, Philips BJ, Brennan AL, Baines DL, Wood DM, et al. *Hyperglycaemia is associated with poor outcomes in patients admitted to hospital with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*. *Thorax* 2006;61:284-9.
- 7 Singh JM, Palda VA, Stanbrook MB, Chapman KR. *Corticosteroid therapy for patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review*. *Arch Intern Med* 2002;162:2527-36.
- 8 Quon BS, Gan WQ, Sin DD. *Contemporary management of acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis*. *Chest* 2008;133:756-66.
- 9 Murphy TF, Brauer AL, Eschberger K, Lobbins P, Grove L, Cai X, et al. *Pseudomonas aeruginosa in chronic obstructive pulmonary disease*. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:853-60.
- 10 American Diabetes Association. *Standards of medical care in diabetes - 2008*. *Diabetes Care* 2008;31(Suppl.1):S12-54.
- 11 Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al.; TORCH investigators. *Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease*. *N Engl J Med* 2007;356:775-89.

68° Congresso ADA

Vito Borzi

I Divisione di Medicina,
Azienda Ospedaliera Universitaria
"Vittorio Emanuele, Ferrarotto,
S. Bambino", Catania

San Francisco, culla della rivoluzione dei fiori che nel 1965 cambiò nel mondo lo stile di vita, la musica e la cultura in generale, ha ospitato il 68° Congresso ADA (*American Diabetes Association*). Più di 14.000 tra medici, ricercatori, infermieri, dietisti, farmacisti e psicologi sono convenuti in questa splendida città della West Coast per scoprire le ultime novità in tema di prevenzione e terapia del diabete. Il programma di quest'anno includeva otto grandi aree tematiche che andavano dalla ricerca di base (biologia dell'insula, segnale e azione insulinica ecc.), all'epidemiologia, alla genetica, per arrivare alla clinica (terapia, nutrizione, approccio educativo ecc.). Per ognuna di queste aree erano previsti dei simposi con i maggiori esperti sull'argomento e la presentazione di comunicazioni orali. Ogni giorno era prevista una lettura magistrale, tra le quali la *Banting Lecture* e la *Award Lecture* sono state le più seguite. Molto affollata è stata inoltre la sala poster, con più di 1400 poster rigorosamente selezionati e in cui, in prestabilite ore della giornata, si poteva assistere alla presentazione degli stessi da parte degli autori. E infine, più di 200 espositori riempivano un'enorme sala del Moscone Center, pronti a fornire informazioni sugli ultimi prodotti e servizi destinati a migliorare il management del paziente diabetico.

Il rapporto tra controllo glicemico intensivo e complicanze cardiovascolari, problema dibattuto ormai da anni, continua a restare insoluto, anche alla luce di tre grossi trial presentati a questo congresso e che hanno catalizzato l'attenzione di tutti i partecipanti.

Lo studio ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease*), che ha arruolato 11.140 pazienti, si poneva come target del gruppo a terapia intensiva un'emoglobina glicosilata (HbA_{1c}) < 6,5%, mentre lo studio ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*), che ha arruolato 10.250 pazienti, si poneva come target una HbA_{1c} < 6,0%. Approssimativamente un terzo dei pazienti in entrambi gli studi avevano avuto un evento cardiovascolare come infarto miocardico acuto o stroke, mentre il resto della corte, per la presenza di fattori di rischio o di malattia subclinica, si poteva considerare ad alto rischio cardiovascolare. Gli studi hanno usato differenti strategie terapeutiche e hanno dimostrato che ognuno può raggiungere i target preposti, anche se con differenti rischi e benefici. Nello studio ADVANCE, la riduzione dell' HbA_{1c} da 7,5 a 6,5% nel corso di 5 anni di trattamento intensivo ha ridotto il rischio di nefropatia del 21% rispetto al gruppo di controllo che manteneva una HbA_{1c} di 7,3%. Questi dati confermano quelli già conosciuti da altri studi, come riferito dalla dott.ssa Anushka Patel dell'Università di Sydney in Australia. Il trattamento intensivo non modificava però in maniera significativa l'incidenza di infarto miocardico acuto, stroke o morti cardiovascolari, anche se si poteva intravedere un trend alla riduzione di questi outcome. Nello studio ACCORD si è invece assistito a un incremento del 22% della mortalità per cause cardiovascolari, mentre gli eventi cardiovascolari fatali e non fatali non mostravano differenze significative. E proprio per questo motivo il trial è stato interrotto 18 mesi prima della sua naturale scadenza dei 5 anni. Il dott. Hertzl Gerstein, ricercatore capo del trial e professore di medicina alla McMaster University, Hamilton, Ontario, ha fatto notare che una subanalisi ha evidenziato che il trattamento intensivo riduceva gli eventi cardiovascolari nei soggetti senza precedente evento cardiovascolare, così come non c'erano differenze negli eventi cardiovascolari tra chi praticava rosiglitazone (ampiamente utilizzato in questo trial) e chi utilizzava altre terapie, contrariamente a quan-

CORRISPONDENZA

VITO BORZI
vitoborzi@interfree.it

to pubblicato precedentemente. Il dott. John Buse dell'Università della North Carolina a Chapel Hill e vice-capo dell'*ACCORD steering committee* ha concluso che nel trattamento dei pazienti diabetici di tipo 2 ad alto rischio bisogna focalizzarsi sui lipidi, sull'abbassamento dei valori pressori, sul fumo e sul raggiungimento di una HbA_{1c} di circa 7%. Anche il *Veteran Affairs Diabetes Trial*, che ha studiato 1791 pazienti anziani, ha avuto praticamente conclusioni simili, anche se i dati sono ancora preliminari (verranno presentati quelli definitivi all'EASD [European Association for the Study of Diabetes] di Roma in settembre). In questo trial i pazienti erano quasi tutti uomini, di età > 60 anni, e avevano un buon controllo della pressione arteriosa e dell'assetto lipidico, come ha detto il dott. Abaira del Miami Veterans Affairs Medical Center, cochair del *VA Diabetes Trial*. L'HbA_{1c} nel gruppo intensivo scendeva a valori di 6,9%, ma questo non ha comportato una riduzione significativa degli eventi cardiovascolari, probabilmente perché si aveva un buon controllo degli altri fattori di rischio, come ben evidenziato dal dott. William C. Duckworth, anche lui cochair del trial e direttore del *Diabetes Research* al Veterans Affairs Medical Center di Phoenix. Sono stati identificati come fattori di rischio per eventi cardiovascolari solamente l'ipoglicemia e la durata del diabete. Un endpoint secondario di questo studio era valutare la *safety* del rosiglitazone, e lo statistico Thomas E. Moritz dell'Hynes Veterans Affairs Hospital (Illinois) ha presentato dei dati che assolvevano totalmente il rosiglitazone dal causare aumento di eventi cardiovascolari.

Parlando davanti a una platea di 6000 persone, Ralph A. De Fronzo, professore di Medicina e capo di Diabetologia all'Università del Texas, nonché premio Banting di quest'anno, ha proposto un nuovo paradigma per il trattamento del diabete di tipo 2 che differisce dall'algoritmo che è possibile trovare negli *Standards of Medical Care 2008*. Il suo approccio alternativo stabilisce un target di HbA_{1c} < 6% e sostiene che le modifiche dello stile debbano essere considerate insieme a un'iniziale triplice terapia a base di metformina, tiazolidinedioni ed exenatide, per correggere le alterazioni fisiopatologiche del diabete di tipo 2. Al momento della diagnosi, più dell'80% delle beta-cellule è perduta, e in un soggetto con intolleranza glucidica manca circa il 50% delle cellule; per cui De Fronzo sostiene che bisogna intervenire il più precocemente possibile. I due farmaci antidiabetici orali più prescritti, la metformina e le sulfoniluree, non hanno un effetto protettivo sulle beta-cellule. Vi dovrebbe essere una maggiore consapevolezza che la progressiva insufficienza delle beta-cellule è la prima alterazione patogenetica, responsabile dell'evoluzione verso il diabete manifesto, ha continuato De Fronzo; e solamente i tiazolidinedioni e gli analoghi del GLP-1 (*Glucagon-Like Peptide-1*) hanno dimostrato poter preservare la funzione beta-cellulare. Ha quindi stressato il concetto che la terapia del diabete si deve basare sulle alterazioni fisiopatologiche, e non solo sulla riduzione dell'HbA_{1c}, e che deve essere iniziata il più precocemente possibile, se vogliamo prevenire il progressivo deterioramento della secrezione insulinica. Una standing ovation ha salutato la frase "quando una cosa è nuova, naturalmente non è così. E quando

è poi dimostrata, non è più nuova", con la quale ha concluso la sua splendida relazione.

Un altro interessante e seguito simposio è stato quello sulla validità dell'automonitoraggio glicemico. Oliver Schnell, professore di Medicina all'Università di Monaco, ha evidenziato come l'autocontrollo glicemico migliori il controllo metabolico anche nei diabetici di tipo 2. Ma l'automonitoraggio, da solo, non è sufficiente se non è incorporato in un programma di management che insegna al paziente come comportarsi nelle varie situazioni in cui si potrebbe trovare.

"Più del 50% dei diabetici muore per un evento cardiovascolare, e il diabete si può considerare un equivalente di una malattia coronarica", ha detto Markku Laakso, professore all'Università di Kuopio in Finlandia, nella sua lettura dal titolo "Le malattie cardiovascolari nel diabete di tipo 2. Dalla popolazione all'uomo. Dall'associazione al meccanismo". E oltre ai singoli e ormai noti fattori di rischio, altri meccanismi entrano nella patogenesi delle complicanze cardiovascolari: l'iperglicemia di per sé downregola le vie della fosfatidilinositolo-3-chinasi e upregola la via della MAP-chinasi, per cui, ha aggiunto, le complicanze micro e macrovascolari hanno una comune "anima". Inoltre, lo stress ossidativo, presente inizialmente a volte solo nelle fasi post-prandiali, può facilitare il processo aterosclerotico; da qui la necessità del controllo glicemico, oltre a quello dei fattori di rischio, per ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari.

Numerosi simposi sono stati dedicati ai farmaci in fase di studio e ai nuovi farmaci già in commercio, come le incretine e gli inibitori dell'enzima dipeptidil-peptidasi 4. Sono stati presentati interessanti dati sull'efficacia dell'exenatide in somministrazione settimanale, dopo tre anni di terapia, così come la sua efficacia sull'HbA_{1c}, che risulta indipendente dalla riduzione del peso corporeo; inoltre, sono stati presentati i risultati con la liraglutide (LEAD [*Liraglutide Effect and Action in Diabetes*] trial) sia in monoterapia sia in associazione a metformina, tiazolidinedioni o sulfaniluree.

Numerosi altri argomenti meriterebbero di essere riportati in questa rubrica; il congresso ADA offre una miriade di spunti di riflessione e aggiornamento, e io lo reputo forse il congresso più completo perché sa ben armonizzare tematiche prettamente biologiche con problematiche cliniche. E quelle rare volte che ho lasciato il congresso per andare un po' in giro a godere la magica atmosfera di San Francisco, della sua baia, delle sue strade e della sua gente, devo riconoscere che un leggero senso di colpa mi assaliva, perché sapevo che stavo forse perdendo qualcosa di particolare.

E mentre dall'aereo che mi riportava a casa ammiravo il panorama del Golden Gate e di Alcatraz, le note di "If you are going to San Francisco" di Scott McKenzie mi ritornavano alla mente. Era questo l'inno dei figli dei fiori, la foto di una generazione che credeva nell'avvento di una nuova era, che predicava amore e pace contro la guerra in Vietnam.

Il prossimo anno ci vedremo a New Orleans, dove il jazz del Quartiere Francese, la cucina creola e "Katrina" si mescoleranno alle ultime novità della diabetologia!

Dalle linee guida EASD/ESC all'associazione ezetimibe/simvastatina

Congresso SID 2008

Carlo B. Giorda

Servizio Dipartimentale di Malattie
Metaboliche e Diabetologia,
ASL Torino 5, Regione Piemonte

Nel 1997 *Lancet* pubblicava un supplemento speciale dedicato alla pandemia diabete e malattia cardiovascolare. La comorbidità delle due condizioni era quanto mai rilevante: la maggior parte dei diabetici moriva di malattia cardiovascolare e una consistente parte dei soggetti con eventi cardiovascolari sviluppava il diabete. In un'ottica di sanità pubblica si rilevava la necessità di intervenire. Le linee guida (LG) congiunte dell'ESC/EASD (*European Society of Cardiology/European Association for the Study of Diabetes*) rappresentano il punto di arrivo del cambiamento culturale iniziato in quegli anni, caratterizzato dalla presa di coscienza del profondo legame esistente tra metabolismo e malattia cardiovascolare. È ormai assodato che il fattore di rischio è rappresentato non tanto dal diabete ma dall'alterazione metabolica complessiva che, pur con differenze fenotipiche importanti, agisce come vero e proprio motore dell'aterosclerosi.

La lesione aterosclerotica può precedere di anni l'infarto miocardico in quanto è sostenuta dalla resistenza insulinica, ovvero lo stesso fenomeno che sta alla base del diabete. Inoltre, con la comparsa del diabete franco, dovuto al deficit insulinico beta-cellulare, si ha l'aumento della glicemia che con il suo effetto ossidativo peggiora ulteriormente il danno endoteliale.

È proprio il procedere di pari passo dell'ipotolleranza glucidica e dell'aterosclerosi che sta alla base della scelta di definire queste LG per diabete e pre-diabete.

Molto efficacemente la loro stesura sembra rispettare un ordine logico: la prima parte analizza la definizione delle alterazioni metaboliche che fanno capo al diabete e alle condizioni di pre-diabete, con un evidente messaggio rivolto agli specialisti cardiovascolari (cardiologi, ma anche neurologi e angiologi), la seconda prende in esame la diagnosi e il trattamento delle vasculopatie rivolgendosi più espressamente a diabetologi ed esperti di metabolismo.

Valutazione dei pazienti con diabete e patologie cardiovascolari

Un aspetto particolarmente interessante delle LG ESC/EASD è l'approccio per appaiamento dei pazienti con patologia cardiovascolare e diabete in cui la diagnostica deve procedere secondo due linee parallele ben schematizzate nella Figura 1.

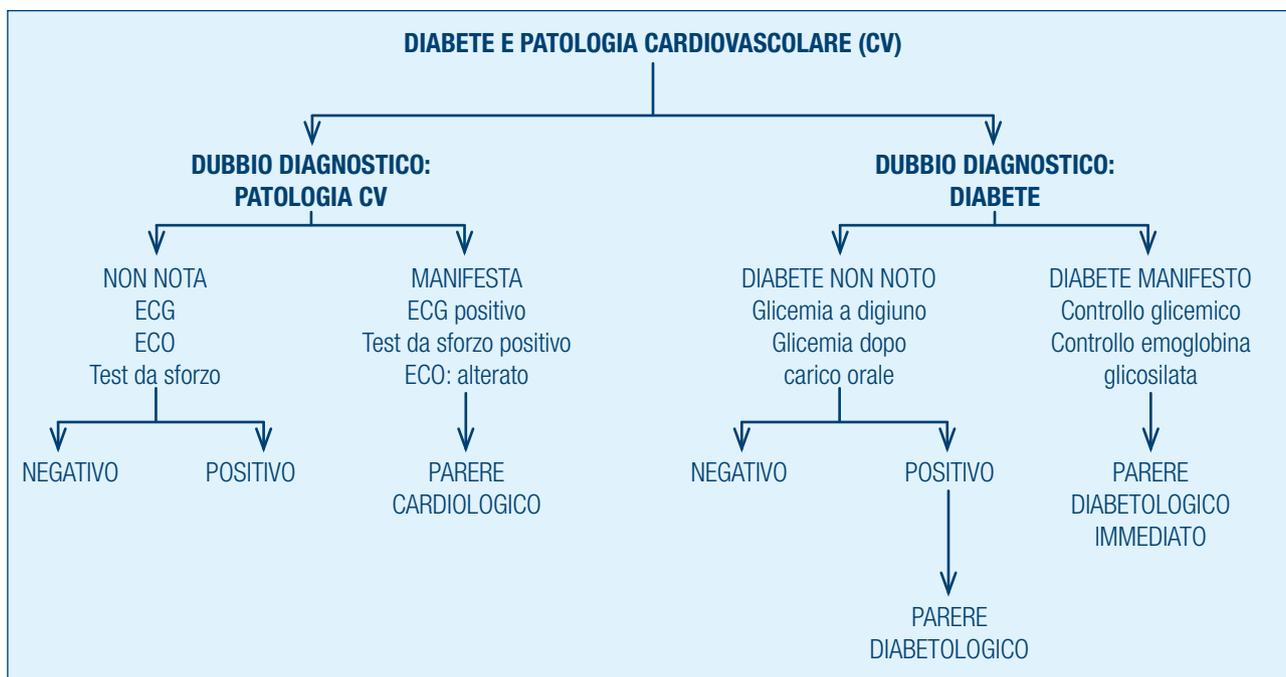
Di fronte al dubbio diagnostico di patologia cardiovascolare in un paziente diabetico, e quindi in presenza di segni o sintomi (condizione ben diversa dallo screening asintomatico), l'ecocardiogramma (ECG) e il test da sforzo sono strumenti fondamentali per la diagnosi di patologia coronarica in atto. È noto che in presenza di dolore toracico sospetto o ECG dubbio, la sensibilità del test da sforzo nel diabetico è sovrapponibile a quella dei pazienti non diabetici. Per contro, nello screening dei soggetti asintomatici la situazione è sostanzialmente diversa in quanto la sensibilità del test da sforzo scende al 50%, mentre assume particolare valore la scintigrafia miocardica (sensibilità intorno al 75%).

Di fronte invece a un paziente con storia di patologia cardiovascolare, lo schema di flusso diagnostico procede secondo le linee diagnostiche con glicemia a digiuno o curva da carico.

Il messaggio chiave di queste LG è quello di non fare le cose a metà, di non procedere per compartimenti stagni. Il cardiologo si ponga il sospetto di diabete o pre-diabete, il diabetologo di patologia vascolare in atto.

CORRISPONDENZA

CARLO B. GIORDA
giordaca@tin.it

**Figura 1.**

Flow chart diagnostica diabete e patologia cardiovascolare delle linee guida EASD/ESC.

Il trattamento dei lipidi nel diabete e pre-diabete

Il trattamento dei lipidi è un cardine del trattamento del diabete anche per l'efficacia dei mezzi attualmente disponibili.

Il capitolo relativo, tra quelli trattati dalle LG ESC/EASD, è certamente uno dei più delicati essenzialmente per due motivi:

1. il peso che ha il controllo di questo aspetto metabolico (buona parte degli studi di prevenzione cardiovascolare farmacologica ha utilizzato ipolipemizzanti e, nella quasi totalità dei casi, la risposta al trattamento in termini di mortalità e riduzione degli eventi è stata convincentemente positiva);
2. la grande pressione esistente sugli obiettivi terapeutici da raggiungere che sembrano di anno in anno assestarsi su valori sempre di più bassi e teorici.

Il tema viene affrontato in maniera completa, tenendo anche conto di osservazioni fisiopatologiche quali l'iperlipemia post-prandiale.

Si può con buona ragione affermare che pochi farmaci sono stati studiati, sperimentati e valutati nella farmacovigilanza post marketing come le statine. Numerosi studi di intervento hanno dimostrato che esse riducono il rischio cardiovascolare sia in prevenzione primaria sia in prevenzione secondaria, nella popolazione a basso rischio e ancor più nei soggetti ad alto rischio, come gli ipertesi e i diabetici. Forti evidenze dimostrano che questo effetto è mediato totalmente o in gran parte dall'azione ipocolesterolemizzante delle stesse. Il contributo di altri effetti (antinfiammatori, antiossidanti e su altri marker cardiovascolari non lipidici) all'azione protettiva cardiovascolare di questi farmaci è ancora da dimostrare con studi di intervento nell'uomo e, comunque, sembra abbastanza inscindibile dall'effetto sul coleste-

rolo. Senza dubbio, altri possibili effetti additivi rispetto a quelli ipocolesterolemizzanti, attualmente più che consolidati, sarebbero auspicabili, perché significherebbero un'arma in più nella prevenzione cardiovascolare.

A proposito dei livelli di trattamento cui mirare, la posizione delle LG è molto equilibrata in quanto prevede in prevenzione primaria un LDL (lipoproteine a bassa densità) < 100 mg/dl (trattamento da avviare alla soglia di un LDL ≥ 135 mg/dl) e in secondaria un LDL obiettivo < 70 mg/dl. Quest'ultimo valore, in linea con analoghe posizioni del NCEP-ATP III (*National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III*) e dell'*American Heart Association*, è un atto dovuto di fronte al rischio elevato di recidiva che presentano i diabetici affetti da malattia cardiovascolare. Nel raggiungimento di tali livelli un'arma terapeutica da considerare, in quei pazienti per i quali la statina da sola non è sufficiente, è l'associazione statine + ezetimibe.

Dall'inibizione della proteina NPC1L1 alla doppia inibizione del colesterolo

Il capostipite della nuova classe di farmaci CAI (*Cholesterol Absorption Inhibitors*), l'ezetimibe, inibisce selettivamente l'assorbimento intestinale del colesterolo dietetico e biliare a livello dell'orletto a spazzola delle cellule intestinali, agendo sulla proteina *Niemann-Pick C1-Like 1* (NPC1L1). Il farmaco si lega agli enterociti con elevate affinità e specificità; infatti, tale legame non si instaura in topi in cui l'espressione della proteina NPC1L1 è stata soppressa. Questa specificità d'azione è ribadita dal fatto che l'ezetimibe non inibisce l'attività di enzimi pancreatici, non sequestra acidi biliari e colesterolo, non influenza né l'attività di

esterificazione né quella delle lipasi gastrointestinali e non interferisce con l'assorbimento di trigliceridi, estrogeni e progestinici, ma impedisce, in ultima analisi, il trasferimento del colesterolo dal lume intestinale all'enterocita, favorendone l'escrezione fecale.

Nell'uomo l'ezetimibe inibisce l'assorbimento del colesterolo del 54%, riduce il colesterolo LDL (-20%), quello totale (-15%), i trigliceridi (-7%) e aumenta il colesterolo HDL (lipoproteine ad alta densità) (2,7%). La minor diminuzione del colesterolo LDL rispetto all'effetto indotto sull'assorbimento del colesterolo è dovuta a un aumento omeostatico della sintesi endogena del colesterolo. Secondo un principio noto in farmacologia, il potenziamento ottenuto con l'uso di due farmaci, con meccanismo d'azione diverso tra loro, usati in associazione, può condurre a un risultato finale più soddisfacente rispetto all'uso di uno solo di essi. È il caso dell'associazione di ezetimibe con simvastatina, che permette di ottenere un più marcato effetto sulla colesterolemia attraverso un'inibizione dell'assorbimento intestinale del colesterolo e un'inibizione della sintesi epatica dello stesso ("doppia inibizione"). Si ottiene così lo scopo di limitare la nota autoregolazione dell'organismo nell'omeostasi del colesterolo.

Dato che le concentrazioni plasmatiche del colesterolo sono determinate dalle componenti endogena ed esogena, l'approccio mirato al controllo di questi due contributi risulta non solo il più efficace, ma soprattutto il più razionale. Infatti, il trattamento con statine determina un aumento dell'assorbimento del colesterolo, per una risposta omeostatica dell'organismo; mentre la monoterapia con ezetimibe, pur diminuendo l'assorbimento del colesterolo, ne aumenta la sintesi endogena. Per questi motivi, la duplice inibizione operata dall'ezetimibe nell'enterocita e dalla statina nell'epatocita esalta le proprietà farmacodinamiche e gli effetti ipolipidizzanti dei due farmaci, mediante un meccanismo additivo e cooperativo rispetto alla monoterapia. La combinazione ezetimibe/statina, oltre a diminuire ulteriormente le concentrazioni del C-LDL, ottimizza l'effetto ipocolesterolemizzante e diminuisce i possibili effetti di tossicità. Per quanto riguarda sicurezza e tollerabilità, le percentuali di effetti collaterali dell'associazione ezetimibe/statine sono sostanzialmente sovrapponibili a quelle della monoterapia con statine dal momento che, come già indicato, l'ezetimibe non ne modifica la cinetica.

Vari studi clinici hanno riportato gli importanti benefici della duplice inibizione, non solo sulla colesterolemia, ma anche su altri importanti parametri, quali la funzionalità endoteliale e la proteina C reattiva, mentre altri sono in corso e saranno completati a breve.

Nello studio EASE (*Ezetimibe Add-on to Statin for Effectiveness*) è stata valutata l'efficacia di un trattamento di 6 settimane con ezetimibe 10 mg/die/statina in 3030 pazienti a diverso rischio cardiovascolare, con elevato C-LDL, secondo le linee guida NCEP-ATP III. I 1010 pazienti trattati solo con placebo hanno ottenuto una riduzione aggiuntiva (rispetto al precedente trattamento con statina) delle LDL del 2,7%. Nei 2020 pazienti trattati con ezetimibe/statina, la riduzione ulteriore (aggiunta di ezetimibe alla terapia statinica in atto) delle LDL è stata invece del 25,8%. Le concentrazioni di C-LDL raccomandate dalle linee guida NCEP-ATP III sono state raggiunte nel 71% dei pazienti trattati con ezetimibe/statina, mentre solo nel 21% del gruppo cui è stata somministrata esclusivamente la statina. Nel gruppo a più alto rischio cardiovascolare tali percentuali si sono attestate rispettivamente al 69 e al 17%.

Il confronto dell'efficacia dell'associazione ezetimibe (10 mg)/simvastatina (a diversi dosaggi) rispetto alla monoterapia con atorvastatina a dosaggi corrispondenti è stato effettuato su 788 pazienti, divisi in tre gruppi e trattati per 24 settimane con 4 diversi periodi di sei settimane ciascuno, così differenziati:

- A: atorvastatina 10, 20, 40 e infine 80 mg;
- B: ezetimibe 10 mg (dose fissa)/simvastatina 10, 20, 40 e 80 mg;
- C: ezetimibe 10 mg/simvastatina 20 mg, poi 10/40 per due periodi, e infine 10/80 mg.

In tutti i periodi, l'associazione ezetimibe/simvastatina a tutti i dosaggi è stata più efficace nel ridurre il C-LDL rispetto alla monoterapia con atorvastatina, innalzando in modo più significativo, sempre rispetto al corrispondente dosaggio di atorvastatina, il C-HDL, permettendo un maggior raggiungimento degli obiettivi del C-LDL (< 70 o < 100 mg/dl secondo le popolazioni) (Fig. 2).

Lo studio SEAS (*Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis*) ha previsto il coinvolgimento di 1873 pazienti a elevato rischio coronarico (stenosi aortica asintomatica), trattati con simvastatina 40 mg/ezetimibe 10 mg o placebo, per esaminare la progressione della stenosi e soprattutto la prevenzione degli eventi cardiovascolari.

Uno studio condotto in pazienti con insufficienza renale cronica (ad alto rischio di complicanze cardiovascolari) ha confermato il vantaggio di una terapia combinata simvastatina 20 mg/ezetimibe 10 mg nella riduzione delle LDL, ed è stato propedeutico per lo studio SHARP (*Study of Heart and Renal Protection*), in pazienti nefropatici cronici trattati con le stesse modalità, per valutare l'effetto della combinazione ezetimibe/simvastatina nei confronti di eventi cerebro- e cardiovascolari maggiori.

Nello studio IMPROVE-IT (*Indices to Measure Performance Relating Outcomes, Value and Expenditure from Information Technology*) si confronterà l'efficacia dell'associazione ezetimibe 10 mg/simvastatina 40 mg rispetto alla monoterapia con simvastatina 40 mg, in 18.000 pazienti con sindrome coronarica acuta, nel ridurre morte, infarto del miocardio e riospedalizzazione per sindrome coronarica acuta o rivascolarizzazione.

Infine, l'associazione ezetimibe/simvastatina è stata contemplata anche in un braccio dello studio COURAGE (*Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive drug Evaluation*), effettuato in pazienti con ischemia miocardica e patologia coronarica conclamata, per valutare il potenziale effetto benefico sul parametro mortalità e comparsa di infarto miocardico da parte di un intervento di stent coronarico in aggiunta a diversi trattamenti farmacologici.

Nello studio ENHANCE (*Ezetimibe and simvastatin in Hypercholesterolemia enhances atherosclerosis regression*) è stata valutata l'efficacia di ezetimibe 10 mg/simvastatina 80 mg vs. simvastatina 80 mg in 725 soggetti con ipercolesterolemia familiare eterozigote sulla progressione dello spessore medio-intimale carotideo. I risultati dello studio ENHANCE sono stati pubblicati nell'aprile del 2008. In questa particolare popolazione di soggetti, a fronte di una riduzione più marcata del colesterolo LDL ottenuta con l'associazione ezetimibe/simvastatina, non si è osservata una riduzione dello spessore medio-intimale carotideo. I valori sono al limite della significatività e, nonostante la notevole eco che lo studio ha prodotto sulla stampa divulgativa, le considerazioni del mondo scientifico su questi risultati sono state molto guardinghe. La particolare tipologia di soggetti in studio,

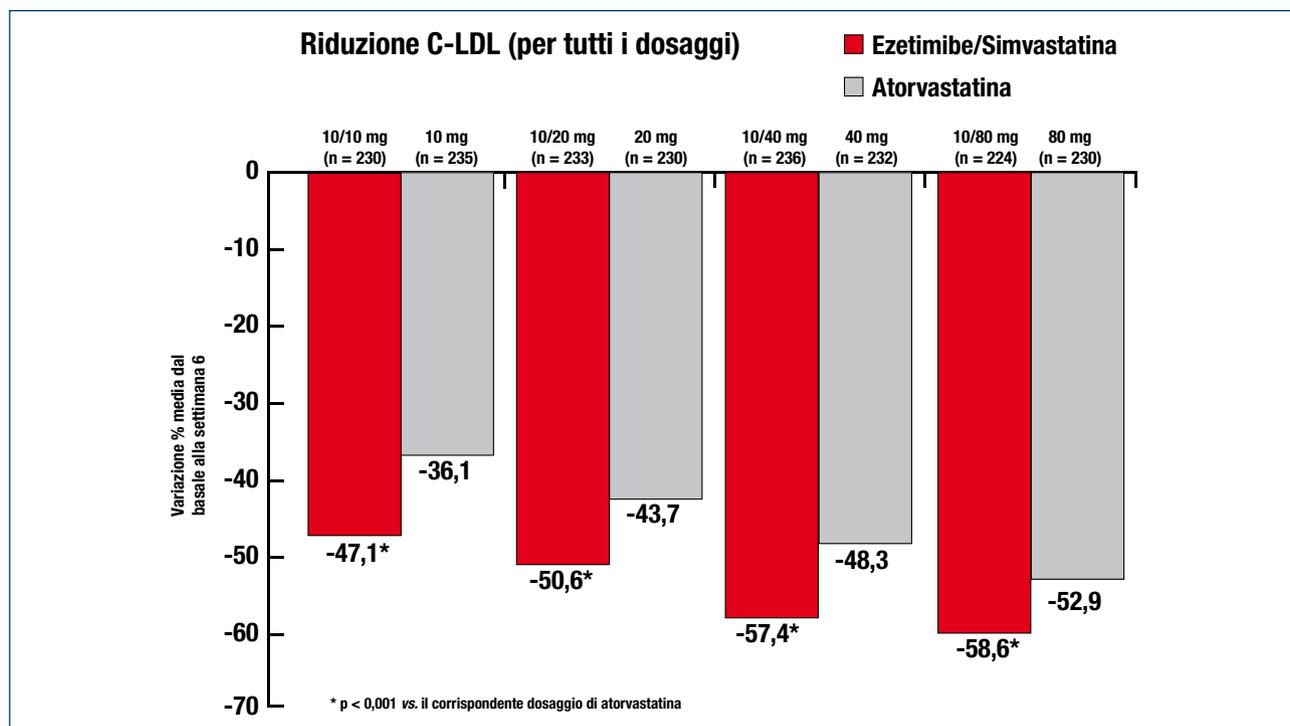


Figura 2.

Studi clinici con l'associazione ezetimibe/simvastatina. Studio vs. atorvastatina.

trattati da decenni con ipolipemizzanti (e con spessore dell'intima media carotidea di partenza inferiore a quello che si riscontra nei sani), impone qualche riflessione sul risultato: difficilmente si sarebbe potuto ottenere un miglioramento. Peraltro, lo studio conferma come l'associazione sia in grado di ottenere una riduzione di colesterolo LDL più marcata della statina da sola e ad alto dosaggio conservando un buon profilo di tollerabilità dopo 2 anni di trattamento. Alla luce di queste evidenze cliniche e sperimentali, ne consegue come la combinazione di farmaci con meccanismi complementari, ovvero la "doppia inibizione", rappresenti un approccio terapeutico innovativo e ottimale per il controllo dell'ipercolesterolemia in pazienti ad alto rischio cardiovascolare in cui il goal terapeutico da raggiungere è complesso.

Bibliografia di riferimento

- Altmann SW, Davis HR, Zhu LJ, Yao X, Hoos LM, Tetzloff G, et al. *Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption*. Science 2004;303:1201-4.
- Ballantyne CM, Blazing MA, King TR, Brady WE, Palmisano J. *Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with simvastatin compared with atorvastatin in adults with hypercholesterolemia*. Am J Cardiol 2004;93:1487-94.
- Ballantyne CM, Lipka LJ, Sager PT, Strony J, Alizadeh J, Suresh R, et al. *Long-term safety and tolerability profile of ezetimibe and atorvastatin coadministration therapy in patients with primary hypercholesterolemia*. Int J Clin Pract 2004;58:653-8.
- Davidson MH, Ballantyne CM, Kerzner B, Melani L, Sager PT, Lipka L, et al. *Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with statins: randomized, placebo-controlled, blinded experience in 2382 patients with primary hypercholesterolemia*. Int J Clin Pract 2004;58:746-55.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *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 (Adult Treatment Panel III)*. JAMA 2001;285:2486-97.
- Garcia-Calvo M, Lisnock J, Bull HG, Hawes BE, Burnett DA, Braun MP, et al. *The target of ezetimibe is Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1)*. Proc Natl Acad Sci USA 2005;102:8132-7.
- Goldberg AC, Sapre A, Liu J, Capece R, Mitchel YB. *Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Mayo Clin Proc 2004;79:620-9.
- Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, Clark LT, Hunninghake DB, et al. *Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines*. Circulation 2004;110:227-39.
- Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwiderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF, et al.; ENHANCE Investigators. *Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia*. N Engl J Med 2008;358:1431-43.
- Kosoglou T, Statkevich P, Johnson-Levonas AO, Paolini JF, Bergman AJ, Alton KB. *Ezetimibe: a review of its metabolism, pharmacokinetics and drug interactions*. Clin Pharmacokinet 2005;44:467-94.
- Pearson TA, Denke MA, McBride PE, Battisti WP, Brady WE, Palmisano J. *A community-based, randomized trial of ezetimibe added to statin therapy to attain NCEP ATP III goals for LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients: the ezetimibe add-on to statin for effectiveness (EASE) trial*. Mayo Clin Proc 2005;80:587-95.
- Shepherd J. *Combined lipid lowering drug therapy for the effective treatment of hypercholesterolemia*. Eur Heart J 2003;24:685-9.

L'assistenza al diabete in Europa

Marco A. Comaschi

U.O. Medicina Interna, Dipartimento di Emergenza e Accettazione, Azienda Ospedale Università "S. Martino", Genova

http://www.psy.it/normativa/normativa_ue/france/sistema_sanitario.html

Un sito in italiano per l'informazione puntuale sul sistema sanitario francese.

http://www.has-sante.fr/portail/jcms/j_5/accueil

La home page della *Haute Autorité de la Santé* (HAS), l'organismo francese di regolazione del sistema sanitario. Vi si trovano tutti i documenti in pdf relativi alle linee guida francesi destinate agli operatori e ai pazienti.

http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_419389/ald-n8-prise-en-charge-du-diabete-de-type-2

All'interno del portale della HAS, uno specifico sito dedicato al diabete. In questa pagina le regole per la "presa in carico" del paziente diabetico di tipo 2.

http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_5237/affections-de-longue-duree?cid=c_5237

Tutte le malattie croniche codificate dal sistema sanitario francese. Per le principali sono scaricabili le linee guida di comportamento.

<http://www.tatsachen-ueber-deutschland.de/it/societa/main-content-08/riforma-del-sistema-sanitario.html>

Un sito in italiano relativo alla riforma del sistema sanitario tedesco.

http://www.med-kolleg.de/german-health-system_e.html

Un sito in inglese dove viene accuratamente descritto il sistema sanitario tedesco.

<http://www.civitas.org.uk/pdf/cs17.pdf>

Un bellissimo documento di due esperti britannici, che studiano e valutano pregi e difetti dei modelli sanitari francese e tedesco.

<http://www.diabetesconference.at/>

Il sito ufficiale della conferenza di Vienna del febbraio 2006 sulla posizione europea sul diabete.

http://ec.europa.eu/health/ph_information/dissemination/diseases/diabetes_en.htm

Si trovano qui le linee della politica sanitaria della Comunità Europea sull'assistenza al diabete.

<http://www.nafdm.de/>

È il sito ufficiale dell'Associazione del Diabete Tedesca.

CORRISPONDENZA

MARCO A. COMASCHI
marco.comaschi@hsanmartino.it

Attività fisica e diabete: consigli per il paziente!

Perché fare attività fisica?

Uno stile di vita sano, la pratica regolare di attività fisica e un'alimentazione equilibrata ci aiutano a preservare il nostro stato di salute e a difenderci da tante malattie. Una vita attiva è essenziale per la prevenzione e la terapia di malattie cardiovascolari e cerebrovascolari (ictus cerebri), dell'ipertensione, dell'ipercolesterolemia, dell'obesità e il sovrappeso, del diabete di tipo 2, dell'osteoporosi, dell'ansia, della depressione e dell'insonnia, di alcuni tumori (carcinoma del colon e della mammella). Uno stile di vita attivo, insomma, ci rende più forti nel fisico e nella mente.

È stato dimostrato che circa il 70% della popolazione dei paesi occidentalizzati non ha un livello di attività sufficiente a mantenere uno stato di salute e un peso ottimali; per questo, malattie come il diabete, che vedono nell'obesità e nella sedentarietà due fattori di rischio egualmente importanti, stanno avendo una diffusione e una crescita incontrollate, tanto da essere definite "epidemia del nuovo millennio"!

Chi può fare attività fisica? Come e quando può iniziare?

Chiunque, in qualsiasi momento, può decidere di "mettersi in moto", superando quegli ostacoli (problemi di tempo, impegni di lavoro e familiari e... la cara amica pigrizia!) che per anni lo hanno immobilizzato e gli hanno permesso di giustificare la propria sedentarietà e magari il proprio sovrappeso e le glicemie poco controllate. Basta avere fiducia in se stessi, nelle proprie doti e capacità fisiche, qualità che probabilmente da tempo sono in letargo, ma che se risvegliate e rimesse in uso possono sorprendere per la loro ottimale funzionalità e infallibile efficacia. E se infine ci piace la compagnia, non dimentichiamo che la ricerca di un supporto (familiari, amici o colleghi) può essere uno stimolo determinante nel dare il via alla "nostra avventura", e quindi mantenerla nel tempo.

Generalmente, "il mettersi in moto" non cambia gli impegni già presi con il nostro diabete e il nostro diabetologo: è bene continuare a controllare regolarmente la glicemia (a digiuno e/o dopo 2 ore dall'inizio dei pasti) e l'emoglobina glicosilata (HbA_{1c}), così come le complicanze della malattia diabetica (la funzione del rene, degli occhi, del sistema nervoso autonomo e periferico e dei vasi). Ma se si ha il diabete da più di 10 (nel diabete di tipo 2) o 15 anni (nel diabete di tipo 1) o si superano i 35 anni di età, e magari si decide di iniziare a praticare uno sport in maniera strutturata e con un preciso programma di allenamento, è consigliato valutare alcuni organi, prima di intraprendere il percorso: in primis il cuore (pressione arteriosa, elettrocardiogramma, e magari una prova da sforzo); gli occhi, se già sappiamo di avere una retinopatia che potrebbe aggravarsi con gli sforzi; e infine i piedi che, in presenza di neuropatia, potrebbero essere esposti durante l'attività fisica a sollecitazioni eccessive (microtraumi, scarpe scomode, caldo, sudorazione).

Pierpaolo De Feo
Sara Battistoni
Roberto Pippi
Natalia Piana
Cristina Fatone

Centro Universitario di Ricerca
Interdipartimentale Attività Motoria
(CURIAMO), Università di Perugia

CORRISPONDENZA

PIERPAOLO DE FEO
pierpaolodefco@gmail.com

Quali attività praticare? E con quali modalità?

Regola fondamentale: l'attività fisica scelta deve piacere, non deve essere noiosa e vista come un sacrificio. Il nostro sport preferito, l'attività che più soddisfa i nostri gusti, i nostri desideri e le nostre reali possibilità, è quello più consigliato. Il divertimento è il primo obiettivo da raggiungere ed è alla base dell'efficacia di un programma di attività fisica.

Pur esistendo centri e palestre organizzati per gestire programmi di allenamento strutturato, supervisionato e personalizzato, è possibile muoversi tutti i giorni o quasi, senza per forza abbonarsi a palestre moderne o dover comprare attrezzature sofisticate. L'attività fisica scelta, che può variare in funzione dell'età, deve essere un'attività aerobica, o anche detta di resistenza: podismo, marcia, ciclismo (bici o cyclette), ginnastica, nuoto, sci di fondo, canoa, danza... attività cioè che possono impegnarci per una o due ore e che, essendo aerobiche e praticabili a tutte le età, consentono un attivo allenamento cardiovascolare e contribuiscono a un ottimale controllo della glicemia. Si possono anche praticare diversi tipi di attività, per minimizzare l'aspetto noioso e ripetitivo ed essere più gratificati.

Dei limiti, invece, vengono posti per la pratica di attività anaerobiche o prevalentemente anaerobiche (caratterizzate da esercizi di forza che durano pochi minuti), a meno che non siano supervisionate, per gli sport da combattimento (che prevedono un contatto fisico come la boxe), per il pilotaggio e per l'attività subacquea (attività in cui l'eventuale ipoglicemia potrebbe costituire un reale pericolo, per la riduzione della lucidità e prontezza di riflessi) (Tab. I).

Lo svolgimento dell'attività fisica, qualsiasi essa sia, dovrebbe durare, a parte i primi gironi, almeno 30 minuti (meglio se 45-60); si consiglia di non superare i 90 minuti se si è in terapia con insulina o sulfoniluree. È ottimale, inoltre, la pratica quotidiana o a giorni alterni (3-4 volte a settimana), per ottenere tutti i benefici dell'attività fisica, ricordando che l'attività occasionale non dà alcun beneficio.

E se non è possibile praticare quotidianamente uno sport si possono sfruttare le occasioni che la nostra vita quotidiana, lavorativa e non, ci propone per riuscire a incrementare il nostro livello di movimento. È bene utilizzare la forza fisica per svolgere alcune

attività domestiche: pulire la casa, lavare i piatti, fare il bucato, fare le scale e non prendere l'ascensore, spostarsi preferibilmente a piedi o in bicicletta (o non potendo fare a meno dell'auto, parcheggiare a una certa distanza dal luogo di destinazione e proseguire a piedi), scendere dall'autobus alcune fermate prima dell'arrivo, portare regolarmente a spasso il cane (o magari prenderne uno in affitto).

E quando si parte "da zero"?

Non dimentichiamo mai che il nostro obiettivo non è diventare atleti professionisti e famosi!

Ognuno di noi, all'inizio della sua avventura, dovrà chiedersi: "Quale sforzo massimo posso compiere in questo momento (esempio: 10 minuti di marcia a passo svelto)?" Bene, quello sarà il suo punto di partenza, una piccola prestazione fisica che nel tempo crescerà gradualmente (ad es. aumentando di 5 minuti ogni 2 settimane il tempo di marcia) per raggiungere un traguardo ben lontano dalle nostre aspettative iniziali (ad es. un'ora di marcia a passo svelto dopo 6 mesi, senza fatica!). E questo vale per qualsiasi sport decidiamo di iniziare a praticare: la gradualità e i piccoli incrementi dello sforzo fisico esercitato sono i trucchetti che ci permettono di sentirci sempre all'altezza della situazione e di apprezzare personalmente i miglioramenti realizzati nel tempo.

Nella Tabella II viene illustrata una semplice modalità con cui, da zero, si può raggiungere l'obiettivo di correre 30 minuti senza particolare fatica.

Infine ... facciamo delle precisazioni per le persone che hanno un diabete di tipo 1 oppure di tipo 2

Nelle persone che hanno un diabete di tipo 1 (un diabete cioè insulino-dipendente fin dalla diagnosi e che di solito insorge in gio-

Tabella I. Attività aerobiche e anaerobiche.

ATTIVITÀ AEROBICHE	ATTIVITÀ ANAEROBICHE
Marcia/camminare	Sollevamento pesi
Danza aerobica	Calcio
Jogging	Tennis
Pattinaggio	Pallavolo
Corsa lenta	Basket
Sci di fondo (lento)	Sci alpino
Nuoto (lento)	Body building
Ciclismo (lento in pianura)	Ciclismo su pista

Tabella II. Modalità con la quale raggiungere l'obiettivo di correre senza fatica per 30 minuti.

Prima settimana	Alternare 1 min a passo svelto, 1 min di corsa per un totale di 20 min
Seconda settimana	1 min a passo svelto, 2 min di corsa per un totale di 20 min
Terza settimana	1 min a passo svelto, 3 min di corsa per un totale di 20 min
Quarta settimana	1 min a passo svelto, 5 min di corsa per un totale di 23 min
Quinta settimana	1 min a passo svelto, 10 min di corsa per un totale di 22 min
Sesta settimana	20 min di corsa
Settima settimana	25 min di corsa
Ottava settimana	30 min di corsa

vane età), l'attività fisica non è essenziale, con i mezzi terapeutici attuali, per il raggiungimento di un buon compenso glicemico. Diversi studi dimostrano però che la pratica regolare di attività fisica aerobica, come parte integrante del programma terapeutico, oltre a migliorare il controllo metabolico riduce il rischio di complicanze del diabete e di morte da tutte le cause, migliorando inoltre la qualità della vita. Sono regole fondamentali:

1. eseguire un controllo metabolico prima di praticare attività fisica e:
 - non fare attività fisica se la glicemia è $> 250-300$ mg/dl, soprattutto se sappiamo di aver fatto poca insulina, rispetto alle nostre usuali necessità, nelle ore precedenti;
 - introdurre una piccola quota di carboidrati se la glicemia è < 100 mg/dl per evitare l'ipoglicemia (ad es. frutta, pane, fette biscottate);
2. portare con sé:
 - alimenti, fonti di carboidrati a rapido assorbimento e utilizzo (succhi di frutta, miele, caramelle);
 - cartellino/braccialetto che, in caso di necessità, permetta di riconoscere che siamo affetti da diabete;

- un refllettometro, soprattutto se si prevede di fare attività per più di un'ora;
3. fare attenzione a segni/sintomi di ipoglicemia durante l'esercizio e per diverse ore dopo;
 4. assumere sempre quantità adeguata di liquidi prima, durante e dopo l'esercizio.

È comunque estremamente importante imparare a conoscersi. Praticando regolarmente il nostro sport preferito ci sarà sempre più facile capire come esso interagisca con il nostro diabete. Diventerà quindi semplice e spontaneo rispettare i dovuti accorgimenti e prendere opportuni provvedimenti se sarà necessario. Nelle persone con diabete di tipo 2 che fanno uso di insulina o sulfoniluree, valgono le raccomandazioni sopra definite per il tipo 1; nei pazienti che invece sono in terapia con metformina, con le nuove incretine o semplicemente modifica dello stile di vita, è bene ricordare che la pratica regolare di attività fisica è uno strumento di prevenzione primaria (previene il diabete in persone in soprappeso o obese e con forte familiarità per il diabete), secondaria (in chi ha il diabete previene la comparsa di complicanze grazie a un buon controllo metabolico) e terziaria (riduce il rischio di ammalarsi e di morte).

Fisiopatologia del sistema delle incretine

Edoardo Mannucci

Sezione di Diabetologia,
Cardiologia Geriatrica
Azienda Ospedaliero-Universitaria
Careggi, Firenze

Il più potente stimolo fisiologico alla secrezione di insulina è il glucosio. È noto da molto tempo che la somministrazione di glucosio per via orale, a parità di glicemia ottenuta, determina una secrezione di insulina maggiore rispetto a quella indotta con l'iniezione endovenosa di glucosio¹. Questo fenomeno, noto come "effetto incretinico" (*incretin effect*) è responsabile di almeno la metà della secrezione insulinica indotta dal glucosio. L'effetto incretinico è dovuto alla secrezione, da parte dell'intestino, di alcuni ormoni peptidici, indicati complessivamente con il nome di incretine, che aumentano la secrezione di insulina, rendendo le cellule beta pancreatiche maggiormente sensibili allo stimolo fisiologico del glucosio.

Il *Gastric Inhibitory Polypeptide* (GIP) è la prima incretina identificata, in ordine di tempo. Noto come ormone intestinale capace di inibire la secrezione acida gastrica (da cui il nome), questo peptide è capace anche di stimolare la secrezione insulinica indotta dal glucosio²; per questo motivo, gli si è attribuito anche il nome di *Glucose-dependent Insulinotropic Peptide*, che ha il vantaggio di mantenere lo stesso acronimo. Successivamente, si è visto che un ruolo ancora maggiore nella regolazione della secrezione insulinica è attribuibile a un secondo ormone intestinale, il *Glucagon-Like Peptide-1* (GLP-1), il cui nome deriva dall'omologia strutturale (ma non funzionale) con il glucagone³.

Regolazione della secrezione di incretine

Il GLP-1 è un prodotto del gene del proglucagone: deriva da un processing del proglucagone alternativo a quello da cui deriva il glucagone. La produzione di GLP-1 avviene a livello delle cellule L dell'intestino, localizzate prevalentemente nell'ileo. Il principale stimolo alla secrezione è rappresentato dal pasto: in fase post prandiale, le concentrazioni di GLP-1 aumentano di 2-3 volte rispetto al basale⁴. Sia il glucosio sia, in misura minore, gli acidi grassi liberi sono in grado di stimolare la secrezione di GLP-1⁵. Oltre ai nutrienti presenti nel lume intestinale, anche stimoli nervosi (vagali) ed endocrini (compreso, forse, il GIP) provenienti dallo stesso apparato digerente contribuiscono alla stimolazione della secrezione di GLP-1 nella fase post prandiale precoce. La secrezione di GLP-1 è inoltre stimolata dalla leptina e inibita da insulina, somatostatina e galanina⁴.

Il GIP viene prodotto dalle cellule K, rappresentate soprattutto nel duodeno e nella parte prossimale del digiuno. Anche in questo caso, lo stimolo efficace è rappresentato dal pasto, che aumenta le concentrazioni circolanti di GIP di 3-5 volte. Tra i vari nutrienti, i lipidi sembrano essere ancora più efficaci del glucosio nella stimolazione della secrezione di GIP⁴.

Cellule produttrici GLP-1 si trovano anche nel sistema nervoso centrale, in particolare nell'ipotalamo e nel nucleo del tratto solitario, ove il peptide viene utilizzato quale neuromediatore da alcune popolazioni di neuroni. La produzione di GIP è stata invece segnalata a livello dell'ippocampo. La regolazione della secrezione di GLP-1 e GIP nel sistema nervoso centrale è stata poco studiata fino ad oggi.

CORRISPONDENZA

EDOARDO MANNUCCI
edoardo.mannucci@unifi.it

Il metabolismo delle incretine: la dipeptidil-peptidasi 4

Le due forme attive circolanti del GLP-1 sono il GLP-1(7-36)amide e il GLP-1(7-37); la forma amidata è la più rappresentata delle due. L'ormone circolante viene rapidamente inattivato per eliminazione dei due residui aminoacidici N-terminali, con la formazione di GLP-1(9-36)amide e GLP-1(9-37), ambedue inattivi; peraltro, anche uno dei due metaboliti, GLP-1(9-36)amide, potrebbe avere alcune azioni biologiche ⁴. La degradazione del GLP-1 attivo avviene in maniera assai rapida, con un'emivita (dopo iniezione endovenosa) inferiore ai 2 minuti ⁶.

La degradazione del GLP-1 e del GIP avviene principalmente ad opera della dipeptidil-peptidasi 4 (DPP-4), un ormone presente nel plasma ed espresso alla superficie delle cellule endoteliali e di numerosi altri tipi cellulari. La DPP-4 è presente anche alla superficie di cellule immunocompetenti, ove prende il nome di CD26 ⁴. Questo enzima è in grado di inattivare anche numerosi altri peptidi, tra i quali NPY e PYY; peraltro, la grande maggioranza di questi peptidi è substrato anche di numerose altre peptidasi. In condizioni fisiologiche, la DPP-4 sembra avere un ruolo fondamentale nella clearance delle incretine e una funzione invece del tutto secondaria nel metabolismo degli altri suoi substrati potenziali ⁷. Alla degradazione del GLP-1, oltre alla DPP-4, contribuiscono anche altri enzimi, come la NEP-24.11, il cui ruolo sembra essere però quantitativamente più limitato.

La forma attiva del GIP ha anch'essa un'emivita breve (circa 5

minuti) e viene rapidamente inattivata ad opera della DPP-4, per eliminazione di un dipeptide N-terminale, con formazione del metabolita inattivo GIP(3-42) ⁸.

Azioni pancreatiche delle incretine

Le azioni pancreatiche del GLP-1 sono riassunte nella Tabella I. Questo ormone stimola la secrezione di insulina e inibisce quella di somatostatina in maniera glucosio-dipendente, cioè con effetti che sono pienamente evidenti in condizioni di iperglicemia ma che scompaiono quando la glicemia è ai limiti inferiori della norma ⁹. Questa azione è importante nel mantenimento dell'omeostasi glicemica in fase post prandiale, anche in condizioni fisiologiche; infatti, in volontari sani, la somministrazione di antagonisti recettoriali del GLP-1 provoca un deficit di secrezione insulinica post prandiale con iperglicemia ¹⁰. Analogamente, il GIP induce un incremento glucosio-dipendente della secrezione insulinica ⁴. Il GLP-1 e il GIP possiedono anche un'importante azione trofica a livello beta-cellulare; inibendo l'apoptosi e stimolando la proliferazione da precursori indifferenziati presenti nel sistema dei dotti pancreatici, il GLP-1 e il GIP determinano infatti, in modelli animali, un aumento della massa beta-cellulare ¹¹.

Azioni extrapancreatiche delle incretine

Come ricordato in precedenza, il GLP-1 viene utilizzato come neuromediatore da alcune popolazioni di neuroni ipotalamici e

Tabella I. Azioni biologiche delle incretine.

SEDE	GLP-1	GIP
Azioni pancreatiche		
Cellule beta	Aumento secrezione insulinica (glucosio-dipendente) Inibizione apoptosi Stimolazione proliferazione	Aumento secrezione insulinica (glucosio-dipendente) Inibizione apoptosi Stimolazione proliferazione
Cellule alfa	Inibizione secrezione glucagone	—
Cellule delta	Aumento secrezione somatostatina	—
Azioni extra-pancreatiche		
Sistema gastrointestinale	Inibizione secrezione gastrica Ritardo svuotamento gastrico	Inibizione secrezione gastrica
Sistema cardiovascolare	Aumento pressione e frequenza Aumento funzione cardiaca Miglioramento funzione endoteliale	—
Sistema nervoso	Anoressizzante Azione trofica neuronale Miglioramento memoria (?)	?
Fegato	Riduzione gluconeogenesi	—
Muscolo	Insulino-sensibilizzante (?)	—
Tessuto adiposo	Insulino-sensibilizzante (?)	Azione anabolizzante
Tessuto osseo	—	Stimolazione osteogenesi

del tronco encefalico. Almeno in alcune sedi, il GLP-1 a livello centrale ha una potente azione anoressizzante. È bene ricordare che l'ormone è in grado di passare la barriera ematoencefalica e che, almeno in alcune specie, tra cui probabilmente l'uomo, l'incremento delle concentrazioni circolanti di GLP-1 determina anche una stimolazione di recettori ipotalamici, con un'azione anoressizzante centrale diretta⁴. Peraltro, dati sperimentali nell'animale indicano che il GLP-1 possiede anche delle azioni trofiche neuronali e che stimola le funzioni mnesiche, aprendo interessanti prospettive di ricerca⁴. Sono invece poco note le funzioni del GIP a questo livello, pur essendo stati identificati neuroni secernenti GIP nell'ippocampo, e recettori per l'ormone nello stesso ippocampo, nella corteccia e nei bulbi olfattivi.

Il GLP-1 inibisce la secrezione e la motilità gastrica, ritardando lo svuotamento dello stomaco in fase post prandiale¹². Il ritardo dello svuotamento gastrico contribuisce all'azione anoressizzante e, tramite il successivo rallentamento dell'assorbimento dei nutrienti, al controllo dell'iperglicemia post prandiale. Al contrario, il GIP, nonostante il nome (*Gastric Inhibitory Polypeptide*), sembra avere azioni rilevanti sulla secrezione e sulla motilità gastrica soltanto a concentrazioni sovralfisologiche¹³.

Le azioni cardiovascolari del GLP-1, sinora studiate soprattutto su modelli animali, comprendono un aumento della frequenza e della pressione arteriosa, un miglioramento della funzione endoteliale¹⁴ e della funzione cardiaca. È stato osservato che l'infusione continua di GLP-1, in pazienti con infarto del miocardio, determina un incremento della funzione cardiaca e un miglioramento della prognosi¹⁵.

I recettori del GIP sono ben rappresentati a livello osseo, ove l'ormone stimola l'osteoblastogenesi e la deposizione di matrice osteogena, aumentando la densità ossea.

Recettori per il GLP-1 sono presenti anche a livello epatico, ove il GLP-1 sopprime la gluconeogenesi, potenziando l'effetto dell'insulina. L'effetto insulino-sensibilizzante del GLP-1 e del GIP a livello adiposo e muscolare, dimostrato in modelli animali, è ancora controverso nell'uomo. È stata invece dimostrata un'azione anabolizzante (lipogenetica) del GIP a livello del tessuto adiposo⁴.

Le incretine nell'obesità e nel diabete

Nei pazienti obesi, è stato riportato un modesto deficit di GLP-1, attribuibile forse al fenomeno della leptino-resistenza e alla conseguente inadeguata stimolazione della secrezione dell'ormone gastrointestinale da parte della leptina^{16,17}. Il GIP potrebbe invece essere addirittura aumentato nell'obesità, anche se ciò resta controverso¹⁸.

Più interessanti sono le alterazioni dell'asse incretinico nel diabete di tipo 2. È noto da molti anni che l'effetto incretinico è ridotto nel diabete: i pazienti diabetici di tipo 2, cioè, mostrano una differenza tra la risposta insulinica al glucosio orale e quella al glucosio endovenoso meno pronunciata rispetto al normale. In linea teorica, ciò può essere dovuto a una ridotta sensibilità beta-cellulare alle incretine, oppure a ridotti livelli di incretine in fase post prandiale. Per quanto concerne il GLP-1 attivo, i suoi livelli post prandiali sono effettivamente ridotti nel diabete di tipo 2^{19,20}; al contrario, la risposta del GIP al pasto sembra essere conservata²⁰. Allo stesso tempo, però, sembra essere presente una (relativa) resistenza beta-cellulare al GIP, mentre la sensibilità al GLP-1 è conservata²¹.

Il deficit post prandiale di GLP-1 sembra essere il principale difetto a carico dell'asse incretinico nei pazienti con diabete di tipo 2. Questo difetto potrebbe essere dovuto a un deficit di secrezione, oppure a un aumento della degradazione, o a entrambi. L'iperglicemia cronica di grado sostenuto è in grado di determi-

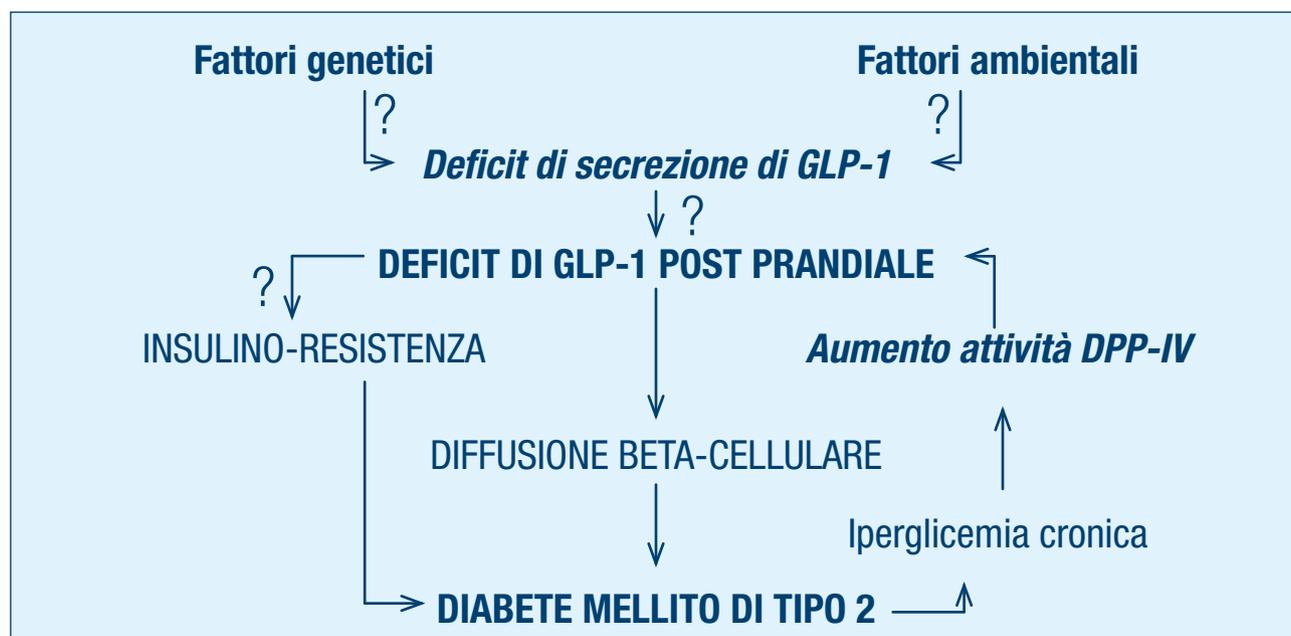


Figura 1.

Ruolo del sistema delle GLP-1 nella patogenesi del diabete mellito di tipo 2.

nare, nell'uomo, un aumento dell'espressione e dell'attività circolante della DPP-4, cui potrebbe conseguire un aumento della degradazione del GLP-1^{22,23}; peraltro, un deficit di GLP-1 è evidente anche per alterazioni relativamente modeste della glicemia, che non comportano aumento dell'attività DPP-4²³. È quindi verosimile che il difetto principale sia a carico della secrezione del GLP-1, e che questo contribuisca alla patogenesi del deficit di secrezione insulinica e dell'iperglicemia nella fase post prandiale, caratteristica del diabete di tipo 2; quando si sia stabilita l'iperglicemia cronica, in condizioni di scompenso, l'esposizione all'alto glucosio induce l'espressione della DPP-4, aggravando il deficit e instaurando un circolo vizioso (Fig. 1).

Le incretine come possibile target terapeutico

Considerando l'insieme degli effetti biologici delle incretine sopra descritti e l'esistenza di difetti specifici a carico di questo asse nel diabete di tipo 2, l'impiego di strumenti terapeutici che agiscano sul sistema incretinico appare suggestivo.

Tra i farmaci disponibili in commercio, la metformina aumenta i livelli circolanti di GLP-1, almeno in parte attraverso l'inibizione della DPP-4²⁴; questo effetto è però quantitativamente debole, e non tale da contribuire in maniera rilevante all'azione ipoglicemizzante del farmaco. Vista l'impossibilità di somministrare direttamente il GLP-1 a causa della sua brevissima emivita, si sono sviluppate due possibili strategie terapeutiche: la somministrazione di agonisti recettoriali del GLP-1 resistenti alla DPP-4, e quindi a lunga emivita, oppure l'inibizione della DPP-4, che determina un incremento delle concentrazioni circolanti delle incretine endogene²⁵.

Agonisti del GLP-1

Gli agonisti del GLP-1 sviluppati ad oggi sono exenatide e liraglutide. Si tratta di peptidi abbastanza diversi tra loro, somministrati

a dosi tali da raggiungere una stimolazione ampiamente sovra-fisiologica dei recettori del GLP-1, determinando un incremento della secrezione di insulina e una soppressione della secrezione di glucagone, ambedue glucosio-dipendenti. Il risultato è una riduzione efficace della glicemia e dell'emoglobina glicosilata, con un rischio assai basso di ipoglicemia (almeno quando gli agonisti del GLP-1 vengono usati in monoterapia o in combinazione con soli farmaci insulinico-sensibilizzanti). Oltre a migliorare il compenso glico-metabolico, i due farmaci inducono anche un rilevante calo ponderale, tanto che se ne è iniziato lo studio come possibili agenti anti-obesità in pazienti non diabetici. Il principale effetto collaterale è rappresentato dalla nausea, mentre non sono stati sinora segnalati altri fenomeni tossici di rilievo. Gli agonisti del GLP-1 devono essere somministrati per via sottocutanea (due volte al giorno exenatide, una volta al giorno liraglutide).

Inibitori della DPP-4

Le molecole sviluppate in questa classe sono sitagliptin e vildagliptin. Ambedue somministrabili per via orale (una volta al giorno sitagliptin, due volte vildagliptin), provocano un incremento delle concentrazioni circolanti di GLP-1 e, in minor misura, di GIP, inibendone la degradazione. Da ciò deriva, nei pazienti diabetici di tipo 2, una riduzione della glicemia, sia post prandiale sia a digiuno, e dell'emoglobina glicosilata, con un rischio trascurabile di ipoglicemia (a meno che non vengano somministrati in associazione a insulino-secretagoghi). Gli studi disponibili indicano un profilo di tollerabilità eccezionalmente favorevole, in virtuale assenza di effetti collaterali; il trattamento non provoca né aumento né riduzione del peso corporeo.

L'insieme degli studi clinici disponibili sugli agonisti del GLP-1 è riportato nella Tabella II. La gran parte dei trial sinora pubblicati riguarda l'exenatide, ma sono disponibili anche dati sulla

Tabella II. Trial sugli agonisti del GLP-1.

TRIAL	DOSE	DURATA (SETT.)	COMBINAZIONE CON	N	CONFRONTO CON	RIDUZIONE HBA _{1c} (%)
Exenatide						
Buse 2004	5-10 µg BID	30	Sulfaniluree	377	Placebo	0,6-1,0
DeFronzo 2005	5-10 µg BID	26	Metformina	336	Placebo	0,5-0,9
Kendall 2005	5-10 µg BID	30	SU + metformina	733	Placebo	0,8-1,0
Zinman 2007	10 µg BID	16	TZD + metformina	233	Placebo	1,0
Heine 2005	10 µg BID	26	SU + metformina	551	Glargine	1,1 (glarg. 1,1)
Nauck 2007	10 µg BID	26	SU + metformina	501	Aspart 30/70 BID	1,0 (asp. 0,9)
Davis 2007	10 µg BID	16	Vari (pazienti prec. insulinotr.)	49	Insulina	+0,3 (ins. -0,1)
Exenatide LAR						
Kim 2007	0,8-2 mg	15	Metf./nessuna	45	Placebo	1,8-2,1
Liraglutide						
Madsbad 2004	0,045-0,75 mg	12		193	Placebo	0,2-0,7
Vilsvoll 2007	0,65-1,9 mg	14		165	Placebo	1,3-1,7
Feingloss 2005	0,045-0,75 mg	12	Pazienti già in monoterapia	210	Metformina 2 g	+1,3/-0,3 (met. -0,1)

liraglutide, per la quale è disponibile la monosomministrazione giornaliera. Ancora scarsi, ma incoraggianti, i dati sulla formulazione ritardo (LAR) di exenatide, che può essere somministrata una volta alla settimana. La maggior parte degli studi su exenatide riguarda però pazienti in fallimento alla terapia combinata (in particolare, con metformina e sulfaniluree), nei quali il farmaco sembra essere una valida alternativa all'insulina. Rispetto alla terapia insulinica, exenatide ha il vantaggio di provocare una minor incidenza di ipoglicemie e di indurre calo ponderale. Occorre ricordare che gli analoghi del GLP-1 risultano efficaci anche in aggiunta alla metformina o alle sulfaniluree, quando la monoterapia non è sufficiente; in effetti, l'opportunità di impiegare queste molecole in fasi più precoci della storia naturale del diabete, quando la massa beta-cellulare è ancora abbastanza conservata, dovrebbe essere considerata con attenzione.

Gli inibitori della DPP-4, sitagliptin e vildagliptin, sono stati studiati in maniera ancora più estesa degli agonisti del GLP-1 (Tab.

III). Nonostante l'ampia disponibilità di studi in monoterapia, anche con farmaci attivi di confronto, queste molecole sono indicate soltanto per la terapia di combinazione. In aggiunta alla metformina, gli inibitori della DPP-4 sono efficaci quanto una sulfanilurea o un tiazolidinedione, ma non provocano ipoglicemia, né inducono aumento di peso o ritenzione idrica. La loro efficacia è documentata anche in associazione a una sulfanilurea o a un tiazolidinedione, mentre mancano, per il momento, dati sulla tripla terapia (cioè, sull'associazione di metformina, sulfaniluree o tiazolidinedioni e inibitori della DPP-4).

Nel complesso, i dati clinici ad oggi disponibili indicano sia gli analoghi del GLP-1 sia gli inibitori della DPP-4 come opzioni terapeutiche di grande interesse, che arricchiscono in maniera rilevante il nostro armamentario terapeutico. Il loro impiego clinico e l'inserimento più razionale in un algoritmo terapeutico per il diabete di tipo 2 dovrà essere definito, nei prossimi mesi e anni, sulla base delle ulteriori evidenze che si renderanno disponibili.

Tabella III. Trial sugli inibitori della DPP-4 nel diabete di tipo 2.

TRIAL	DOSE	DURATA (SETT.)	COMBINAZIONE CON	N	CONFRONTO CON	RIDUZIONE HBA _{1c} (%)
Sitagliptin						
Raz 2006	100-200 mg	18	–	521	Placebo	0,5-0,6
Aschner 2006	100-200 mg	24	–	741	Placebo	0,8-0,9
Nonaka 2008	100 mg	12	–	151	Placebo	1,0
Charbonnel 2006	100 mg	24	Metformina	701	Placebo	0,6
Raz 2008	100 mg	30	Metformina	190	Placebo	1,0
Hermansen 2007	100 mg	24	Glimepiride	441	Placebo	0,7
Rosenstock 2006	100 mg	24	Pioglitazone	353	Placebo	0,7
Goldstein 2007	100 mg	24	Metformina (<i>drug-naïve</i>)	1091	Placebo	0,6-0,8
Scott 2007	5-50 mg BID	12	–	743	Glipizide 5-20 mg	0,4-0,8 (glip. 1,0)
Nauck 2007	100 mg	52	Metformina	1172	Glipizide 5-20 mg	0,7 (glip. 0,7)
Scott 2008	100 mg	18	Metformina	273	Rosiglitazone 8 mg	0,7 (rosigl. 0,8)
Vildagliptin						
Pratley 2006	25 mg BID	12	–	98	Placebo	0,6
Scherbaum 2008	50 mg	52	–	306	Placebo	0,3
Pi-Sunyer 2007	50-100 mg	24	–	354	Placebo	0,5-0,9
Dejager 2007	50-100 mg	24	–	632	Placebo	0,5-0,9
Ahren 2005	50 mg	12	Metformina	107	Placebo	1,0
Bosi 2007	50-100 mg	24	Metformina	544	Placebo	0,8-1,7
Garber 2007	50-100 mg	24	Pioglitazone	463	Placebo	0,8-1,0
Rosenstock 2007	100 mg	24	Pioglitazone (<i>drug-naïve</i>)	607	Placebo	0,5
Fonseca 2007	50 mg BID	24	Insulina	196	Placebo	0,3
Rosenstock 2007	50 mg BID	24	-	786	Rosiglitazone 8 mg	1,1 (rosigl. 1,3)
Schweizer 2007	100 mg	52	-	1080	Metformina 2 g	1,0 (metf. 1,4)
Bolli 2008	50 mg BID	24	Metformina	576	Pioglitazone 30 mg	0,9 (piogl. 1,0)

Bibliografia

- 1 Elrick H, Stimmeler R, Hlad CJ, Arai Y. *Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration*. J Clin Invest 1964;24:1076-82.
- 2 Lauritsen KB, Moody AJ, Christensen KC, Lindkaer Jensen S. *Gastric inhibitory polypeptide (GIP) and insulin secretion after small bowel resection in man*. Scand J Gastroenterol 1980;15:833-40.
- 3 Kreymann B, Williams G, Ghatei MA, Bloom SR. *Glucagon-like peptide 1 7-36: a physiological incretin in man*. Lancet 1987;2:1300-4.
- 4 Baggio LL, Drucker DJ. *Biology of incretins: GLP-1 and GIP*. Gastroenterology 2007;132:2131-57.
- 5 Brubaker PL. *The glucagon-like peptides: pleiotropic regulators of nutrient homeostasis*. Ann NY Acad Sci 2006;1070:10-26.
- 6 Deacon CF, Nauck MA, Toft-Nielsen M, Pridal L, Willms B, Holst JJ. *Both subcutaneously and intravenously administered glucagon-like peptide-1 are rapidly degraded from the NH₂-terminus in type 2 diabetic patients and healthy subjects*. Diabetes 1995;44:1126-31.
- 7 Deacon C. *Therapeutic strategies based on glucagon-like peptide-1*. Diabetes 2004;53:2181-9.
- 8 Kieffer TJ, McIntosh CH, Pederson RA. *Degradation of glucose-dependent insulinotropic polypeptide and truncated glucagon-like peptide-1 in vitro and in vivo by dipeptidyl peptidase IV*. Endocrinology 1995;136:3585-96.
- 9 Holst JJ, Orskov C, Nielsen OV, Schwartz TW. *Truncated glucagon-like peptide-1, an insulin-releasing hormone from the distal gut*. FEBS Lett 1987;211:169-74.
- 10 Schirra J, Sturm K, Leicht P, Arnold R, Goke B, Katchinski R. *Exendin(9-39)amide is an antagonist of glucagon-like peptide-1(7-36)amide in humans*. J Clin Invest 1998;101:1421-30.
- 11 Drucker DJ. *Glucagon-like peptides: regulators of cell proliferation, differentiation, and apoptosis*. Mol Endocrinol 2003;17:161-71.
- 12 Willms B, Werner J, Holst JJ, Orskov C, Creutzfeldt W, Nauck MA. *Gastric emptying, glucose responses, and insulin secretion after a liquid test meal: effects of exogenous glucagon-like peptide-1 (GLP-1)-(7-36)amide in type 2 (noninsulin-dependent) diabetic patients*. J Clin Endocrinol Metab 1996;81:327-32.
- 13 Nauck MA, Bartels E, Orskov C, Ebert R, Creutzfeldt W. *Lack of effect of synthetic human gastric inhibitory polypeptide and glucagon-like peptide-1 [7-36 amide] infused at near-physiological concentrations on pentagastrin-stimulated gastric acid secretion in normal human subjects*. Digestion 1992;52:214-21.
- 14 Nystrom T, Gutniak MK, Zhang Q, Zhang F, Holst JJ, Ahren B, et al. *Effects of glucagon-like peptide-1 on endothelial function in type 2 diabetic patients with stable coronary artery disease*. Am J Physiol 2004;287:1209-15.
- 15 Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG, Miske G, Shah H, Elahi D, et al. *Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion*. Circulation 2004;109:962-5.
- 16 Ranganath LR, Beety JM, Morgan ML, Wright JW, Howland R, Marks V. *Attenuated GLP-1 secretion in obesity: cause or consequence?* Gut 1996;38:916-9.
- 17 Anini Y, Brubaker PL. *Role of leptin in the regulation of glucagon-like peptide-1 secretion*. Diabetes 2003;52:252-9.
- 18 Creutzfeldt W, Eberts R, Willms B, Friedrichs H, Brown JC. *Gastric inhibitory polypeptide (GIP) and insulin in obesity: increased response to stimulation and defective feedback control of serum levels*. Diabetologia 1978;14:15-24.
- 19 Mannucci E, Ognibene A, Cremasco F, Bardini G, Mencucci A, Pierazzuoli E, et al. *Glucagon-like peptide (GLP)-1 and leptin concentrations in obese patients with type 2 diabetes mellitus*. Diabet Med 2000;17:713-9.
- 20 Vilsboll T, Krarup T, Deacon CF, Madsbad S, Holst JJ. *Reduced postprandial concentrations of intact biologically active glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients*. Diabetes 2001;50:609-13.
- 21 Nauck MA, Helmestat MH, Orskov C, Holst JJ, Ebert R, Creutzfeldt W. *Preserved incretin activity of glucagon-like peptide-1 [7-36 amide] but not of synthetic gastric inhibitory polypeptide in patients with type 2 diabetes mellitus*. J Clin Invest 1993;93:301-7.
- 22 Pala L, Mannucci E, Pezzatini A, Ciani S, Sardi J, Raimondi L, et al. *Dipeptidyl peptidase-IV expression and activity in human glomerular endothelial cells*. Biochem Biophys Res Commun 2003;310:28-31.
- 23 Mannucci E, Pala L, Ciani S, Bardini G, Pezzatini A, Sposato I, et al. *Hyperglycaemia increases dipeptidyl peptidase IV activity in diabetes mellitus*. Diabetologia 2005;48:1168-72.
- 24 Mannucci E, Ognibene A, Cremasco F, Bardini G, Mencucci A, Pierazzuoli E, et al. *Effect of metformin on GLP-1 and leptin levels in obese nondiabetic subjects*. Diabetes Care 2001;24:489-94.
- 25 Drucker DJ, Nauck MA. *The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes*. Lancet 2006;368:1396-705.

Variabilità glicemica: diabete a due dimensioni

a cura di
Roche Diabetes Care

L'approccio multidimensionale al diabete rende necessario tenere traccia sia della variabilità delle glicemie nella giornata, sia dell'esposizione dell'organismo alle iperglicemie. E nell'epoca del download dei dati glicemici, questo non è solo possibile, ma anche facile.

Il diabete è un importante fattore di rischio cardiovascolare, questo è noto. Un paziente con diabete scompensato corre lo stesso rischio di infarto di un coetaneo dello stesso sesso e peso, reduce da un evento cardiovascolare. Ma quale aspetto del diabete è correlato al rischio cardiovascolare? Rispondere a questa domanda non è così facile.

Oltre l'emoglobina glicata

Da ormai 15 anni siamo abituati a valutare il controllo del diabete attraverso l'emoglobina glicata (HbA_{1c}). Parliamo di compenso o scompenso e misuriamo la gravità di quest'ultimo attraverso un parametro che esprime la media delle glicemie delle ultime 8 settimane. L'emoglobina, infatti, tende a "glicarsi", vale a dire si lega al glucosio presente nel sangue. La percentuale di emoglobina glicata è tanto maggiore quanto maggiore è la concentrazione di glucosio nel sangue e quanto più a lungo la glicemia resta alta.

Tutti i grandi trial, a partire dagli storici UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) e DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*) confermano l'esistenza di un rapporto tra HbA_{1c} e complicanze microvascolari. Una HbA_{1c} superiore a 7% espone proporzionalmente a un rischio di nefropatia e retinopatia diabetica. Il legame con la neuropatia soprattutto autonoma è meno diretto, ma comunque confermato.

Non è stato facile invece stabilire un rapporto altrettanto lineare tra HbA_{1c} e rischio di eventi cardiovascolari (CV). Attenzione: non tra il diabete e gli eventi CV (questo rapporto c'è, eccome), ma tra HbA_{1c} ed eventi CV. All'ultima scientific session della *American Diabetes Association* ha fatto scalpore uno studio condotto su un ampio numero di persone con diabete tipo 2 che mostrava come l'intenso sforzo di mantenere l' HbA_{1c} sotto il 6,5% non portasse a risultati apprezzabili in termini di rischio CV. Lo studio ha fatto seguito a un altro che addirittura aveva trovato una correlazione negativa (ACCORD [*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*] e ADVANCE [*Action in Diabetes and Vascular Disease*]).

La tesi che si sta facendo strada partendo da evidenze fisiologiche e da analisi epidemiologiche è che ai fini del rischio cardiovascolare (e più precisamente dei processi ossidativi e infiammatori a carico dell'endotelio) conti molto la variazione della glicemia nell'arco della giornata.

Questa variabilità non è intercettata da un parametro come l' HbA_{1c} . Un paziente che alterasse fasi di iperglicemia e di ipoglicemia risulterebbe, ai fini dell' HbA_{1c} , in perfetto equilibrio! Fuori dal paradosso, una serie di studi confermano che "picchi" di glicemia anche di breve durata hanno un effetto significativo sullo stress ossidativo dell'endotelio giungendo a determinare modifiche permanenti nel metabolismo intracellulare. Ebbene, se questi picchi (ad es. 280 mg/dl per 20 minuti) avvenissero anche quotidianamente, l' HbA_{1c} non sarebbe in grado di evidenziarli.

Questo fa sì che allo stesso valore di HbA_{1c} si associno forme di diabete e profili di rischio cardiovascolare completamente diversi. Quello che davvero conta, ai fini del rischio di sviluppare

CORRISPONDENZA

info@accu-chek.it

MEDIA

complicanze, sono invece due variabili: l'ampiezza e la durata delle oscillazioni della glicemia.

L'importanza della variabilità è confermata da diversi studi: la "nuova visione bidimensionale della glicemia" si appresta in questi anni a tradursi in indicazioni pratiche per il team diabetologico e per il paziente.

Possiamo immaginare la "visione bidimensionale" del diabete come una matrice composta dalla variabilità (correlata al rischio macrovascolare) e dall'esposizione (legata alle complicanze microvascolari).

La situazione ottimale è quella in cui sia la variabilità sia l'esposizione all'iperglicemia sono ridotte. Quella peggiore, ovviamente, è la situazione opposta (che però è la più frequente). Situazioni in cui raggiungiamo solo una riduzione della variabilità o solo una minore esposizione devono essere viste come risultati parziali.

Da qui un "movimento" di sempre maggiore attenzione verso la variabilità glicemica anche nel paziente non insulino-trattato. Nella pratica quotidiana del team diabetologico, questa attenzione prende due forme.

Schemi di controllo *smart* e prescrizioni personalizzate

Innanzitutto, oggi al trimestrale controllo dell'HbA_{1c} si affianca sempre più spesso la proposta di schemi di controllo glicemico tesi a catturare molto di più i "delta" che non le costanti. Per esempio, oggi i diabetologi prescrivono controlli "a coppie" tesi a valutare la modifica della glicemia dopo un evento: prima e dopo il pasto, prima e dopo un esercizio fisico. È interessante notare come questi schemi di autocontrollo altamente informativi o *smart* siano prescritti anche a persone con diabete trattato con

farmaci orali non ipoglicemizzanti, o addirittura senza farmaci. Cambieranno ovviamente le frequenze (controlli mensili invece che settimanali), ma non la logica: quella di identificare i possibili "picchi".

Un'ampia visibilità sull'andamento della glicemia di una giornata tipo del paziente, del resto, era considerata un requisito dai diabetologi della precedente generazione, i quali prescrivevano "curve glicemiche" con otto o più prelievi nelle 24 ore. E questo pur avendo a disposizione un numero limitato di opzioni terapeutiche! Negli ultimi anni il ventaglio delle scelte terapeutiche a disposizione del diabetologo si è considerevolmente allargato. Agli ipoglicemizzanti orali tradizionali come le sulfoniluree e la metformina si sono aggiunti le meglitinidi (repaglinide e neteglinide), i tiazolidinedioni (glitazone) e gli inibitori della dipeptil-peptidasi-4 (DPP-4) (pramlintide ed exenatide). Se a questi aggiungiamo gli analoghi dell'insulina che permettono di impostare terapie basal bolus (oppure solo basali o solo postprandiali), emerge la necessità non di detronizzare la "regina glicata" per far posto a una o più misure della variabilità glicemica, ma di adottare una visione bidimensionale o multidimensionale del diabete. La terapia deve tener conto della variabilità della glicemia (cercando di ridurre l'ampiezza e il numero delle escursioni glicemiche durante i pasti e generalmente durante la giornata), ma anche minimizzare l'esposizione alla glicemia, vale a dire la durata e la gravità della fasi iperglicemiche. Tutto questo potrebbe permettere anche un controllo più puntuale delle complicanze microvascolari, l'evoluzione di alcune delle quali, pur essendo correlata grosso modo alla media dell'equilibrio glicemico, potrebbe risultare definita anche dalla variabilità.

Insomma, la variabilità glicemica, considerata insieme all'HbA_{1c}, è un indicatore più affidabile del controllo glicemico e del rischio di complicanze a lungo termine di quanto non sia l'HbA_{1c} da sola.

Risposte ai precedenti questionari n. 2, vol. 8, 2008

Sezione di formazione per l'autovalutazione

Osteoporosi: diagnostica e terapia – A. Giusti, A. Barone, G. Girasole, G. Bianchi

1. Non è un importante fattore di rischio per frattura:

- a. età
- b. basso indice massa corporea
- c. consumo moderato di alcol**
- d. ridotta densità minerale ossea
- e. uso cronico di corticosteroidi

2. È sempre indicato eseguire un esame densitometrico:

- a. nelle donne dopo la menopausa per screening
- b. prima di valutare la presenza di fattori di rischio
- c. nelle donne dopo i 65 anni o con fattori di rischio per frattura**
- d. negli atleti

3. La scelta dei soggetti a rischio di frattura da trattare farmacologicamente (soglia terapeutica) si deve basare:

- a. sul valore di densità minerale ossea
- b. sulla valutazione dei fattori di rischio
- c. sull'età della menopausa
- d. sulla densità ossea e sui fattori di rischio clinici indipendenti per frattura**
- e. sul referto radiologico (rx tradizionale) di osteopenia

4. Quale delle seguenti affermazioni sui bisfosfonati è corretta?

- a. sono potenti inibitori del riassorbimento osseo
- b. hanno un basso profilo di sicurezza e tollerabilità
- c. riducono il rischio di frattura
- d. hanno un effetto estrogeno-simile sull'osso
- e. risposta a e c**
- f. risposta b e c

5. Nel management del paziente a rischio di frattura è importante:

- a. intervenire sui fattori di rischio per cadute
- b. limitare al massimo l'attività fisica per evitare situazioni potenzialmente a rischio di trauma
- c. consigliare un adeguato apporto di calcio e vitamina D
- d. ridurre l'apporto di grassi alimentari
- e. risposte a e d
- f. risposte a e c**