

# MEDIA

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

## Direttori

M. Comaschi, C. Cricelli

## Comitato di Redazione

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

## Direttore Responsabile

Patrizia Alma Pacini

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

## Edizione

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

## Staff Marketing Pacini Editore Medicina

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

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

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

## Redazione

Lucia Castelli  
Tel. 050 3130224  
lcastelli@pacinieditore.it

## Stampa

Industrie Grafiche Pacini • Ospedaletto (Pisa)

**A.N.E.S.**

ASSOCIAZIONE NAZIONALE  
EDITORIA PERIODICA SPECIALIZZATA

**PACINI**editore  
**M E D I C I N A**

## Editoriale

Miti e realtà delle "diete"  
S. Morabito.....115

## Articoli originali

Il progetto Disease Management del diabete mellito in provincia di Brescia: il ruolo di coordinamento e la chiave di lettura dei dati dell'Azienda Sanitaria Locale  
F. Lonati, A. Indelicato, U. Valentini, G. Medea .....122

Miglioramento significativo del compenso glicemico in un gruppo di soggetti diabetici tipo 1 e 2 mediante l'utilizzo a lungo termine di un sistema di telemedicina (Glucosebeep) per la trasmissione di dati e di istruzioni vocali  
M. Velussi .....128

## Aggiornamenti

La Nefropatia Diabetica  
M. Salomone.....135

L'iperglicemia come fattore di rischio continuo  
R. Assaloni, A. Ceriello .....149

Trattamento vaccinale con lisato batterico sub-linguale: razionale d'impiego nei pazienti anziani con particolare riferimento agli anziani diabetici  
F. Gregorio, M. Boemi .....153

## Casi clinici

Le difficoltà di un medico attento e aggiornato  
C. Giorda .....161

Un caso ad alto rischio cardiovascolare: soggetto con sindrome metabolica  
M. Previti, D. Cucinotta.....165

## Report Congressi e Convegni

XIV Congresso Nazionale AMD  
M. Comaschi .....171

VII Congresso SIMG Lombardia  
G. Bettoncelli.....173

## Notizie dal WEB

Alimentazione e diabete  
F. Tomasi.....174

## Una pagina per il paziente

Conservazione e somministrazione dell'insulina  
A. Corsi.....175

## Sezione di autovalutazione

Nefropatia Diabetica  
M. Salomone.....178

## Risposte al precedente questionario

Rischio cardiovascolare  
A. Filippi .....180

## Notizie dal mondo del farmaco

I grandi trial e le più recenti Linee Guida Europee per il trattamento dell'ipertensione ..182

La terapia insulinica con microinfusori: quale supporto per il Centro di Diabetologia? ..184

## NORME REDAZIONALI

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

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

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

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

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

### Norme generali

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

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

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

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

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

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

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

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

**Esempi di corretta citazione bibliografica per:**

**Articoli e riviste:**

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

**Libri:**

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

Capitoli di libri o atti di Congressi:

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

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

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

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

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

### Norme specifiche per le singole rubriche

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

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

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

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

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

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

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

### Abbonamenti

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

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

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

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

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

### Norme per l'invio del materiale in formato elettronico

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

#### Testo

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

#### Illustrazioni

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

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

*In copertina:* Pisa, Piazza dei Cavalieri di Santo Stefano, Palazzo dei Cavalieri e della Carovana, Sede della Scuola Normale Superiore

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

# Editoriale

## Miti e realtà delle “diete”

Ogni popolo ha caratteristiche e forse anche abitudini che lo hanno reso famoso: per gli inglesi l'ora del tè e le inevitabili previsioni meteorologiche, per gli italiani la pausa caffè e oggi al posto degli spaghetti le inevitabili discussioni su che dieta sarà.

Siamo una nazione a dieta, o diciamo di essere a dieta. Prima dal parrucchiere e in ufficio, oggi anche dal barbiere. Eh sì, perché anche gli uomini si sono convertiti, l'argomento obbligato è la dieta; in metropolitana o sulla spiaggia e, perché no, anche al ristorante, come eccezionale motivo di trasgressione; non si perde occasione per ricordare che si è a dieta e raccogliere notizie sulla dieta degli altri.

Il termine dieta ha perso nella cultura occidentale il suo originale significato. Da stile e regola di vita alimentare, in grado di mantenere o recuperare lo stato di salute, si è trasformata in un intervento penalizzante finalizzato esclusivamente alla riduzione del peso corporeo.

Quello della nutrizione è un campo invaso più da chiacchiere che da verità scientifiche.

Con l'alimentazione si cura tutto; è rimedio e toccasana per ogni male, basta trovare la formula giusta. Non è importante essere medici, scienziati o ricercatori e, nemmeno addetti ai lavori, non è importante avere basi fisiologiche e biochimiche e nemmeno buon senso, anzi ...

Spuntano come funghi alla minima pioggia astuti profeti che prosperano sulla credulità, sull'ignoranza, sul bisogno del filtro magico e dell'antidoto, sulla necessità di credere, oltre ogni logica, di aver trovato la pietra filosofale o l'araba fenice.

Così giornalisti ed imbonitori televisivi propongono gli effetti miracolosi della pappa reale, del ginseng, delle alghe marine, degli estratti di vecchi e nuovi frutti tropicali, prima solo buoni da mangiare, poi ottimi per fare lo shampoo e all'improvviso in grado di far ritornare eternamente giovane qualunque pelle e sodo qualunque ...

Riviste femminili, ma non solo, anche barche e motori vanno bene: chi va in moto o a vela ha bisogno di sapere come alimentarsi per restare in forma e rendere al meglio; libri anche di ampia diffusione e con titolo ad effetto, ma solo pochi scritti da medici e pochissimi scritti da medici dietologi o nutrizionisti.

Un simpatico libretto dal titolo: "Neanderthin. Guida alla dieta dell'uomo delle caverne" ci ricorda che l'uomo di Neandertal "era

**Santo Morabito**  
Specialista in Scienza  
dell'Alimentazione,  
Responsabile Servizio  
Dietetico, Azienda  
Ospedale Piemonte  
Messina

**Corrispondenza**

santimor@tin.it

magro". Un'evidenza "scientifica" a dimostrare che era magro, grazie alla sua alimentazione priva o quasi di carboidrati. Un uomo che aveva da poco scoperto ed iniziato a dominare il fuoco, che si cibava di bacche e radici ma soprattutto di carne, in quantitativi tali da saziare la fame e nel tentativo ancestrale di garantire una riserva, potendo passare fra un'assunzione e l'altra anche diversi giorni. Un tentativo di riproporre come salvifica una dieta iperproteica e soprattutto priva di carboidrati ad un uomo metropolitano, che ha costantemente frigo e dispensa pieni di alimenti, che ha una serie di eventi sociali che si consumano davanti agli alimenti e che non ha solo un problema di stile alimentare ma di stile globale di vita. L'uomo di Neandertal si svegliava col sole e doveva correre se voleva mangiare e non essere mangiato, e quando ritornava nella sua caverna non aveva condizionatori o riscaldamenti, sudava d'estate e tremava in inverno. Un uomo che aveva esaltato il proprio meccanismo di difesa metabolico soprattutto nei confronti delle carestie, capace di incamerare di più durante la disponibilità e di affrontare lunghi periodi di digiuno. Un meccanismo di difesa che ha portato alla sopravvivenza della specie fino alla nostra generazione, in una società in cui sono soddisfatti per la stragrande maggioranza i bisogni primari. Un meccanismo di difesa che è stato messo a dura prova anche in Italia fino a due generazioni fa, quando i nostri nonni si sono confrontati con le grandi epidemie e con le grandi guerre e molti dei nostri zii sono morti, mentre i nostri genitori, metabolicamente più parsimoniosi, sono sopravvissuti e ci hanno generato<sup>1</sup>.

Molti della nostra generazione oggi ripercorrono nella loro storia biologica la storia dell'umanità, usando a dismisura la risorsa di cibo e imponendosi poi periodi di carestia con "diete incongrue", mantenendo attivo ed esaltando questo meccanismo, che dieta dopo dieta innescherà la Sindrome Ciclica del Peso<sup>2</sup>.

## **L'INDUSTRIA DELLA DIETA**

L'argomento è ormai ovviamente di casa su Internet, che alla voce "dieta" e ancor più "diet" comincia a sciorinare un'interminabile sfilza di notizie ed ovviamente di proposte: il massimo della *diet industry*.

Il peggio è la pubblicità occulta, ovvero la pubblicità mascherata da informazione, sottile ed insi-

nuante, quella che riesce a far passare per verità scientifiche notizie che di scientifico e razionale non hanno niente e che spesso, nella faciloneria, riescono dannose anche in modo grave per la salute.

Un esempio per tutti, i *TEST per le intolleranze alimentari*, una condizione che è diventata un "camaleonte della medicina", capace di giustificare disturbi fisici e psichici lontanissimi fra loro, ed oggi, udite udite, è possibile attraverso la sua individuazione e correzione raggiungere il peso ideale, né un grammo di meno né uno di più, e ridurre obesità localizzata (?) e cellulite, malattia ben precisa e definita e non certo l'inetetismo di popolare convincimento.

I risultati dei test dimostrano sempre un'intolleranza e spesso agli stessi alimenti e giustificano per un periodo di tempo limitato, media tre mesi almeno fino al prossimo test, una dieta di esclusione che in genere riguarda gli alimenti ricchi di carboidrati complessi.

Oggi *la Medicina Complementare* propone una miriade di test: il test citotossico, il test di provocazione/neutralizzazione, del riflesso cardiaco auricolare, la biorisonanza, la kinesiologia applicata, il test del capello...<sup>3</sup>.

Il test apparentemente più accreditato è quello di *Bryan* che poggia su una serie di modificazioni, fino alla lisi, dei leucociti posti a contatto con specifici allergeni. A parte la documentata non riproducibilità del test e quindi della sua validità clinica<sup>4</sup>, è fondamentale la conclusione dell'*American Academy of Allergy* che definisce il test inaffidabile nella diagnostica allergologica e per questo test gli Stati Uniti non prevedono il rimborso<sup>5</sup>. Ma il cittadino italiano non ha bisogno, in questo caso, del SSN e delle Assicurazioni, paga volentieri di tasca propria salate parcelle specie se per una "nuova metodica" made in USA, poco importa se inutile e talvolta dannosa.

E non mancano neppure i "vu cumprà" con tanto di coccarda, credenziali, pillole e beveroni che di porta in porta propagandano, consigliano e vendono, con la formula soddisfatti o rimborsati, finalmente il rimedio per tutti.

## **RISCHI E PERICOLI DELLA DIETA**

Il fenomeno è tra i maggiori responsabili della disinformazione in fatto di alimentazione e a sua volta contribuisce validamente al dilagante sovrappeso.

Diete di tutti i tipi che non hanno trascurato niente e nessuno, dalla patata al minestrone, dal pompelmo all'ananas, dal fantino all'uomo di Neandertal, da Hollywood a Beverly Hills.

È impensabile che un regime privo di palatabilità e sganciato da qualunque contesto sociale e culturale, possa diventare stile di alimentazione ed essere seguito per tutta la vita. È pertanto logico che sia destinato ad essere abbandonato: sperabilmente prima della comparsa di complicanze, tacitamente previste in programmi che vedono limitare il trattamento in media a 10-15 giorni. Ma soprattutto tutte queste diete sono diseducative. Non lavorano sul cambiamento dello stile di vita, sulla correzione degli errori, non insegnano "a pescare": impongono un sacrificio e garantiscono come risultato un pesce. Se poi questo non avviene non è certo colpa della dieta, proposta da "illustre nessuno", ma del lettore-paziente che scopre di non avere forza di volontà e mette in discussione la propria autostima: non sono capace, non ce la faccio, per me non è possibile, io ...

Alcune sono passate come meteore, solo il tempo di riempire la pagina di una rivista, altre invece hanno resistito ricomparendo nel tempo qua e là con un nuovo look.

### La dieta Scarsdale: 10 chili in 14 giorni

Prescrive l'aumento della quota proteica (43,5%) a danno dei carboidrati (34,5%) e, in misura minore, dei grassi (22,5%), in sole 1.000 calorie al dì. Vanno aboliti i condimenti (usare pentole antiaderenti), carne rigorosamente da sgrassare, uova, formaggi e noci, i fornitori di lipidi. Proibito: alcol. Liberi: caffè, tè, acqua tonica dietetica, tisane senza zucchero. Ammessi: spuntini di carote e sedano se si ha fame.

Si fonda sull'obbedienza a ritmi e scansioni dei pasti: va eseguita solo per 14 giorni, ed eventualmente ripresa solo dopo una pausa altrettanto lunga (da: "Le diete che funzionano", miniguída, Ed. Walk Over).

### La dieta Atkins: 4 chili in 15 giorni

Non esistono limitazioni per uova, carni di tutti i tipi, pesce. Via libera a qualunque tipo di condimento, moderazione con i formaggi. Ammesse piccole porzioni di insalata, da arricchire con pez-

zetti di prosciutto, uova sode, pollo o formaggi morbidi. Vietati categoricamente pane, pasta, dolci, frutta, patate e legumi.

L'assioma su cui si fonda è che proteine e grassi, per la loro bassa digeribilità ed elevata capacità saziante, se mangiati "da soli", saranno abbandonati prima che l'introito calorico abbia raggiunto valori allarmanti (da: "Donna moderna" 17-26 aprile 2000; dal libro "Dr. Atkins new diet revolution" del cardiologo Robert Atkins).

### La dieta Dissociata

Creata negli anni '30 dal dottor Hay, esiste in numerose varianti. Il principio-base è quello di dividere per categorie i vari alimenti, in modo da tenere separati quelli non compatibili. In particolare, non dovranno mai essere proposti nello stesso pasto i carboidrati e le proteine, mentre sono considerati neutri, e quindi possono essere combinati con entrambi, grassi, verdure, erbe aromatiche e spezie. L'idea è che i pasti complessi affatichino e intossichino l'organismo, mentre un menù più semplice lo fa riposare e lo rigenera.

Diete buone per tutti, senza distinzione di sesso, età e composizione corporea, irrazionali e spesso dannose per la salute. Fortemente ipocaloriche negativizzano il bilancio energetico ed azotato, non coprono il fabbisogno in micronutrienti, incidono indiscriminatamente sulla massa grassa e sulla massa magra. Il drastico abbattimento, fino alla totale eliminazione, dell'apporto in carboidrati induce la formazione di corpi chetonici e un sovraccarico per la funzionalità renale ed epatica, con infarcimento grasso per la maggiore quantità di lipidi da metabolizzare sia alimentari che da rimozione dai depositi.

L'ultima ricomparsa della Dieta Atkins, su una prestigiosa rivista medica internazionale, *New England Journal of Medicine*, vol. 348, n. 21 del 22 maggio 2003, si è guadagnato un editoriale e due sonore smentite<sup>6-8</sup>.

A perdere peso ci riesce anche il paziente "fai da te". Ma il vero problema non è perdere peso, è dimagrire, cioè perdere grasso e, soprattutto, mantenere il dimagrimento nel tempo. Per tutti la verifica e il monitoraggio degli effetti della dieta passa attraverso la bilancia: strumento pericoloso in grado di determinare azioni dannose e spesso estremamente scorrette. La bilancia ci dice quanto è il peso ma non cosa sta pesando: perdere fino a



950 g di cattivo umore in una sola seduta o, molto più economicamente con un diuretico, non equivale certo a dimagrire, ma questo non è contemplato dalla insinuante pubblicità.

Infatti il rischio maggiore insito in questi consigli dietetici è che al brusco calo di peso corrisponde un pronto recupero del peso perso con gli interessi (proporzionali alla quantità di massa muscolare persa e al tempo necessario per il suo recupero), un peso maggiore che corrisponde di dieta in dieta ad un organismo non solo più pesante ma soprattutto più grasso.

I pazienti continuano a vagare di trovata in trovata, rafforzando l'imponente sistema commerciale dell'industria delle diete e peggiorando la loro salute, in un crescente "disagio" psicologico e una progressiva perdita della propria autostima.

## L'EDUCAZIONE ALIMENTARE

Per perdere peso, ma soprattutto mantenerlo, bisogna educare ad una corretta alimentazione con norme dietetiche giuste ma ragionevoli, una dieta fattibile, spesso barattata col paziente, oltre i calcoli e i convincimenti teorici. Una dieta che insegni le porzioni e le possibilità di scambio, che si inserisca nel contesto familiare e sociale, che parta dal riferimento grammato ma che si proietti, fin dai primi incontri, alla progressiva trasposizione da grammi a volumi. Il paziente deve fare la dieta senza sentirsi a "dieta".

Bisogna cambiare stile di vita, promuovere l'attività fisica, anche in questo caso quella che ognuno può fare, senza pensare che il benessere fisico è solo nel fitness, può servire anche fare le scale al posto dell'ascensore.

Nel cambiamento globale dello stile di vita bisogna anche contemplare la corretta gestione delle emozioni, operando una ristrutturazione cognitivo comportamentale, non solo in caso di disturbi del comportamento alimentare più o meno specificati nel DSM IV<sup>9</sup>, ma anche nelle frequentissime situazioni in cui quantità e qualità degli alimenti sono guidati, in un chiaro processo di automedicazione, da sensazione di rabbia o stati di ansia e depressione.

Un approccio olistico al problema che non può essere risolto solo dalla dieta o dall'attività fisica o dai farmaci. È questa l'ultima dolente nota: è più facile da parte di medico e paziente affidarsi al modello prescrittivo, come per qualunque altra

malattia, imponendo dieta o, come accade molto frequentemente, solo terapia farmacologica.

## IL RISCHIO DEI FARMACI

Un altro campo in cui falsi profeti vivono e lucrano profumatamente è quello dei "bombettari", i prescrittori della *Rainbow pill* o pillola arcobaleno che nasce in America negli anni '40, passa dalla Francia e quindi approda in Italia intorno agli anni '60. Una pillola che riunisce nella stessa capsula un arcobaleno di farmaci, un miscuglio esplosivo di anfetamine, ormoni tiroidei, diuretici, acidi biliari ed altra roba dal significato dubbio ma in grado di personalizzare, si fa per dire, la preparazione galenica. Farmaci che hanno determinato calo di peso importante ma anche malesseri e non pochi decessi, che vengono usati nonostante specifici provvedimenti di legge.

*D.L. 26 maggio 1987: "l'uso a scopo dimagrante di preparazioni magistrali di associazioni di farmaci anoressizzanti con altri farmaci è criticabile in quanto incongruo e pericoloso", precisando che altrettanto criticabile è l'uso nell'obesità di ormoni tiroidei, acido triiodotiroacetico, fenformina e analoghi, e decreta:*

- 1. è vietata la preparazione, sia da parte delle officine autorizzate alla produzione farmaceutica, sia da parte delle farmacie, di prodotti galenici contenenti una o più delle seguenti sostanze: amfepramone, fendimetrazina, fentermina, benzfetamina, fenfluramina o benfluorex, in associazione con altri principi farmacologicamente attivi, ivi compresi l'acido triiodotiroacetico, gli ormoni tiroidei e la metformina;*
- 2. è vietata la vendita dei farmaci di cui al comma 1, anche se preparati in data anteriore all'entrata in vigore del presente decreto.*

Erano spesso forniti ai pazienti direttamente dal sedicente dietologo senza passare dal farmacista; farmacisti compiacenti continuavano a produrre le pillole su indicazione medica, disattendendo gli uni e gli altri la Legge e l'etica professionale, a meno che loro stessi non si considerassero Commercianti e Bottegai.

Il problema è che continuano ancora ad essere prescritti e, talvolta consigliate direttamente dal farmacista, per far risparmiare il cliente tanto, lui lo sa bene che sono pillole uguali per tutti, al meglio

di quello che si può fare per aggirare la legge nonostante il decreto seguente.

*D.L. 24 gennaio 2000 G.U.R.I. n. 25 1.2.2000: è fatto divieto ai farmacisti di eseguire preparazioni magistrali contenenti fentermina, mazindolo, pseudoefedrina, fenbutrazato, fendimetrazina, amfepramone e propilfedrina e comunque tutte le altre sostanze che da sole o in associazione fra di loro o con altre sostanze abbiano lo scopo di ottenere un effetto anoressizzante ad azione centrale ed i medici sono tenuti ad astenersi dal prescriberle.*

Ma il quadro della terapia farmacologica dell'obesità è assai complesso e in continua evoluzione; troppi sono gli interessi e lo dimostra il persistere delle formule miracolose e dei preparati artigianali, spesso etichettati e proposti come "naturali" o "a base di erbe". In realtà non hanno, apparentemente, nulla di miracoloso o misterioso, dal momento che contengono, o dovrebbero contenere, comuni sostanze farmacologiche, anche se da principi attivi vegetali.

Ma forse nasce un nuovo problema: chi controlla queste formulazioni, preparate in farmacia su prescrizione medica non ripetibile, e dispensabili solo da farmacie di fiducia, o propinate direttamente dal solito medico sempre sedicente dietologo?

È possibile una nuova frontiera della frode quando, per i vincoli di legge, si contrabbanda la solita pillola spacciandola per un'apparente ed innocua *Rainbow pill* vegetale? Riportando in etichetta tutt'altro che quanto contenuto?

Quadri clinici e sintomi particolari, talvolta fino al decesso, non sono spiegabili con i supposti effetti di "dichiarati" preparati, cui si potrebbe riconoscere al massimo l'effetto placebo.

## La pillola arcobaleno

Le prescrizioni di più facile riscontro riportano in barba alle Leggi e a chi dovrebbe farle rispettare, la seguente composizione:

- preparato X da assumere tre volte al dì: fluoxetina 13 mg, lipocaic 100 mg, metformina 200 mg, ac. ursodesossicolico 100 mg, ac. triiodotiroacetico 0,6 mg, bupropione (non per uso anoressante) 30 mg – in sostituzione della fenilpropanolamina sempre non per uso anoressante delle precedenti prescrizioni;
- preparato Y da assumere due volte al dì: fucus

100 mg, equisetto 70 mg, tarassaco 75 mg, aloe 35 mg, ananas e.s. 105 mg, vitamina B1 35 mg.

Molte sostanze sono purtroppo sconosciute alla maggior parte dei "medici" per la specifica preparazione del corso di Studi Universitario, mentre altri "dottori", e nemmeno tutti lo sono, hanno maturato altre specifiche alternative conoscenze. Ma possiamo lo stesso cercare di capire il razionale al loro impiego, il fucus per il contenuto in iodio o per la sua capacità lassativa? Equisetto e tarassaco per le proprietà diuretiche e l'Aloe come lassativo; certo non siamo capaci di orientarci sui dosaggi e pertanto sugli effetti collaterali. Potremmo orientarci meglio sull'estratto secco di ananas, se fosse titolato come bromelina, l'enzima che siamo abituati ad usare nella nostra pratica clinica e di cui conosciamo effetti farmacologici e limiti terapeutici. Di sicuro qualunque medico si rende conto che dato l'apporto giornaliero di vit. B1 di 1-1,5 mg consigliato dall'RDA, una prescrizione di 35 mg bis in die rappresenta veramente "una cifra".

Restano comunque due problemi: uno immediato per la salute in quanto questi veri e propri miscugli rappresentano per il paziente una specie di "mina vagante", che può deflagrare da un momento all'altro con conseguenze non sempre prevedibili.

Il secondo è che con tali terapie non si parla di dieta o quasi (niente pasta e pane, carne a volontà) ed ancor meno di terapia comportamentale. La pillola antigraasso diventa la vera ed unica protagonista della cura dimagrante. I pazienti trattati con tali preparati non hanno scelta: continuare ad ingurgitare centinaia di pasticche e fiale per restare magri, oppure cessare la loro assunzione e tornare ad ingrassare come e più di prima.

L'assioma di Stunkard e McLaren-Hume:

*"Tra tutti gli obesi, la maggior parte non inizierà neppure un trattamento; tra quelli che ne incominceranno uno, la maggior parte non lo porterà a termine; tra quelli che lo termineranno, la maggior parte non perderà peso; tra quelli che ne perderanno, la maggior parte lo recupererà rapidamente"* resterà vero fino a quando la classe medica non prenderà coscienza che l'obesità è un grave e serio problema di salute pubblica e che la vera sfida è non solo con la malattia ma con la "non qualità" e la "non eticità" del trattamento.

Tra le motivazioni dell'insuccesso terapeutico il primo posto spetta alla:

- *diet industry*, responsabilità dell'ambiente, seguono poi,
- *imperizia, negligenza, interventi monodimensionali*, responsabilità del clinico,
- *impreparazione, inadeguata motivazione, obiettivi non realistici*, responsabilità del paziente.

La motivazione alla perdita di peso da parte del paziente deve essere forte e il medico deve indagare su di essa e scegliere i tempi di attuazione della terapia. Capire e valutare la motivazione già dal primo incontro può essere cruciale, perché frequentemente il paziente non conosce il proprio problema, è poco consapevole delle difficoltà che incontrerà nel corso del trattamento e, soprattutto, ha obiettivi poco realistici e magiche aspettative.

Spesso quando l'obeso rivolge al medico la sua richiesta di "aiuto" è in una fase motivazionale che Prochaska<sup>10</sup> definisce di *pre contemplazione*, per lui *il problema non esiste*, o di *contemplazione*, ha una *consapevolezza superficiale del problema*: non ha coscienza del proprio comportamento e non vede la necessità di cambiare. Il terapeuta deve insinuare dubbi sull'attuale comportamento ed analizzare i vantaggi del cambiamento.

Soltanto quando il paziente è entrato nello stadio della *determinazione*, mostra *intenzione di cambiare anche senza organizzazione*, e soprattutto dell'*azione*, con interventi di *modifica del comportamento/problema*, può essere strategicamente utile l'introduzione in terapia del farmaco, in considerazione dell'aspetto comportamentale che è più difficoltoso organizzare. Entrato nella fase del *mantenimento* bisogna aiutare il paziente ad *assimilare e consolidare le azioni*, ad identificare ed usare strategie per prevenire la ricaduta ed avviarlo verso l'uscita permanente dal problema.

Il risultato ottimale è, ad oggi, il mantenimento del peso perso a 5 anni, che solo una modifica del comportamento può garantire e non una nevrotizzante "dieta di mantenimento" che prevede, con una lieve modifica, continuare a grammare a vita ciò che si mangia.

La partecipazione attiva e motivata di tutti è condizione necessaria ed indispensabile per poter sconfiggere il libero arbitrio e le truffe nella terapia dell'obesità e salvaguardare la salute del paziente e, vista l'esplosione epidemica della patologia e le sue complicanze, la salute e l'economia del Paese. Bisogna passare dal "Modello Prescrittivo" al

"Modello Educativo", sia in fase di prevenzione che di terapia.

Per la prevenzione l'U.O. di Igiene della Nutrizione di cui al *D.M. 16 ottobre 1998* deve garantire tra i LEA del *D.P.C.M. 29 novembre 2001* la prevenzione nella collettività degli squilibri nutrizionali qualitativi e quantitativi, e sarebbe opportuno verificare su tutto il Territorio Nazionale la presenza delle specifiche competenze e di comportamenti orientati in tal senso.

Per l'aspetto terapeutico l'attuale sistema di compenso non paga le risorse impiegate e un'Azienda Ospedale deve considerare anche la remuneratività della prestazione erogata, e non è certo il caso del trattamento dell'obesità. Incamerare il corrispettivo di una prestazione specialistica per una visita medica che richiede un tempo medio di 30' cui va sommato la prestazione del Dietista, non contemplata nel Tariffario Nazionale e pertanto non remunerabile, diventa un atto inefficiente.

Senza un intervento forte dello Stato che crei gli strumenti per realizzare quanto auspicato negli ultimi PSN, accrediti la qualità delle prestazioni e riconosca il giusto riconoscimento economico, la classe medica con la M maiuscola resterà sempre perdente.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Lev-Ran A. *Genotipo parsimonioso, obesità, diabete e la società dello spreco*. GIDM 2000;20:199-221.
- 2 Melchionda N. *Le Diete fanno ingrassare*. Bologna: Pendragon 1997.
- 3 Senna G, Leo G, Crivellaro M, Bonadonna P, Dama AR, Schiappoli M. *Test alternativi nella diagnostica delle allergie alimentari. Quando la fantasia non ha limiti!* Not Allergol 2001;20:96-103.
- 4 Benson TE, Arkins JA. *Cytotoxic testing for food allergy: evaluation of reproducibility and correlation*. J Allergy Clin Immunol 1976;58:471-6.
- 5 American Academy of Allergy. *Position Statements – controversial techniques*. J Allergy Clin Immunol 1981;67:333-8.
- 6 Gary D, Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, McGuckin BG, Brill C, et al. *A Randomized Trial of a Low-Carbohydrate Diet for Obesity*. N Engl J Med 2003;348:2082-90.
- 7 Samaha FF, Iqbal N, Seshadri P, Chicano KL, Daily DA, McGrory J, et al. *A Low-Carbohydrate as Compared with a Low-Fat Diet in Severe Obesity*. N Engl J Med 2003;348:2074-81.



- <sup>8</sup> Ware JH. *Interpreting Incomplete Data in Studies of Diet and Weight Loss*. N Engl J Med 2003;348:2136-7.
- <sup>9</sup> American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4<sup>th</sup> Edition. Washington, DC: American Psychiatric Association 1994.
- <sup>10</sup> Prochaska JO, Di Clemente CC. *Stages and processes of self-change: toward an integrative model of change*. J Consult Clin Psychol 1983;51:390.

# Articolo originale

## Il progetto Disease Management del diabete mellito in provincia di Brescia: il ruolo di coordinamento e la chiave di lettura dei dati dell'Azienda Sanitaria Locale

**Parole chiave:** Diabete • Disease management • Economia sanitaria

**Key words:** Diabete mellitus • Disease management • Effectiveness

**Riassunto:** L'ASL di Brescia e l'A.O. Spedali Civili di Brescia, in stretta collaborazione con un Team di Medici di Medicina Generale, hanno progettato e attivato operativamente un progetto di Disease Management del paziente diabetico, finalizzato a migliorare la qualità della cura e a governare razionalmente la spesa dovuta alla malattia mediante il monitoraggio sistematico degli indicatori di processo e di salute e la promozione dell'integrazione tra il livello di base ed il livello specialistico per garantire la continuità clinico-assistenziale.

Nell'articolo sono presentati i risultati emersi dall'analisi degli archivi informatici a disposizione dell'ASL, individuando come diabetici assistiti i soggetti che hanno fruito almeno di una fornitura di farmaci antidiabetici.

Si è riscontrata una prevalenza di diabetici di poco superiore al 3%, la cui cura ha comportato una spesa pari all'8,5% dell'intero bilancio dell'ASL, destinata per circa il 60% ai ricoveri ospedalieri.

L'analisi integrata dei dati, benché caratterizzata da alcuni limiti, ha consentito, tra l'altro, di calcolare indicatori di strategico interesse sanitario, economico ed organizzativo.

**Summary:** In the Brescia country is activated a Disease Management Project of the diabete mellitus, finalized to improve the quality of the cure and the efficiency, promoting the integration between GPs and the referrals, monitoring the health and process pointers.

The work analyses the ASL data bases and marks like diabetic the subjects assuming any diabetic drug. A prevalence of diabetics has been found to 3%; they spend the 8.5% of the ASL budget.

The data analysis, although some limits, has concurred to calculate pointers of strategic sanitary, economic and organizational interest.

### INTRODUZIONE

Le organizzazioni sanitarie sono oggi chiamate ad affrontare la sfida delle patologie croniche: a seguito del perfezionamento e della diffusione di strumenti tecnici che offrono potenzialità terapeutiche ed assistenziali di elevata efficacia, il numero dei malati cronici, che possono contare su una sempre migliore speranza di sopravvivenza e qualità di vita, aumenta progressivamente.

**Fulvio Lonati<sup>1</sup>,  
Annamaria  
Indelicato<sup>2</sup>,  
Umberto Valentini<sup>3</sup>,  
Gerardo Medea<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> Dipartimento Servizi Sanitari di Base, ASL di Brescia

<sup>2</sup> Direzione Sanitaria, ASL di Brescia

<sup>3</sup> U.O. Diabetologia Spedali Civili di Brescia

<sup>4</sup> Area Metabolica, Società Italiana di Medicina Generale, Brescia

### Obiettivi

*Descrivere un modello di estrazione dei dati relativi all'assistenza dei pazienti diabetici nel territorio di una ASL, nell'ambito di un progetto di gestione integrata ospedale-territorio*

*Analizzare in modo integrato per dedurre indicatori utili per individuare aree di criticità, possibili piste di miglioramento, risultati di salute, organizzativi, economici*

### Corrispondenza

fulvio@lonati@asl.brescia.it

**Tabella I****Cosa è il Disease Management?**

- Un processo teso al miglioramento dei risultati clinici, della qualità della qualità di vita del paziente e dei servizi offerti
- Una metodologia centrata sul paziente
- Una risposta organica e strutturata ai problemi sanitari e in particolare alla frammentazione e scoordinamento della cura, alla negligenza nella prevenzione, al trattamento inappropriato
- Una conoscenza del costo della malattia in sintonia con l'applicazione di linee guida utilizzate in ogni parte del processo di cura, nell'ottica di una razionalizzazione delle risorse disponibili
- Un sistema di cure senza barriere, senza "cuciture" tra medici-medici/istituzioni/amministratori
- Un processo di cambiamento culturale, di formazione, che sviluppa le conoscenze di base, le linee guida e i sistemi di erogazione delle cure

La sfida, professionale-organizzativa-economica, richiede un nuovo approccio sui diversi fronti: nel corso della malattia cronica, i momenti diagnostici complessi sono pochi ma si rende necessaria una gestione metodica, razionale ed efficiente, che si mantenga nel tempo.

Vanno per questo ricercate le soluzioni più "semplici", orientate alla "quotidianità" e alla "domiciliarità", anche attraverso un consapevole e attivo coinvolgimento dell'assistito e del suo contesto familiare.

Soprattutto, le diverse componenti coinvolte, medici e operatori sanitari del territorio e delle strutture insieme agli assistiti, devono potersi integrare armonicamente, anche avvalendosi di percorsi diagnostici-terapeutici-assistenziali appositamente progettati ed "ingegnerizzati".

Con tali premesse, l'ASL di Brescia e l'A.O. Spedali Civili di Brescia, in stretta collaborazione con un Team di Medici di Medicina Generale, hanno progettato e attivato operativamente un progetto di Disease Management del paziente diabetico, finalizzato a migliorare la qualità della cura e a governare razionalmente la spesa dovuta alla malattia

mediante il monitoraggio sistematico degli indicatori di processo e di salute e la promozione dell'integrazione tra il livello di base ed il livello specialistico per garantire la continuità clinico-assistenziale.

Il Disease Management (Tab. I) è infatti una metodologia basata su un approccio integrato alla malattia, teso al miglioramento continuo dei risultati clinici e delle qualità dei servizi offerti all'assistito, nell'ottica di una razionalizzazione della spesa.

Il processo è stato condotto da un gruppo di progetto interdisciplinare (Tab. II) che rappresenta:

- tutti gli Enti coinvolti: ASL, Azienda Ospedaliera, Medicina Generale;
- tutte le professionalità: Medico di Medicina Generale, Diabetologo, Medico di Sanità Pubblica e dell'Organizzazione dei Servizi Sanitari di Base, Statistico, Informatico, Epidemiologo, Economista, Amministrativo.

L'approccio metodologico complessivo si è basato sull'osservazione contemporanea ed integrata del "sistema popolazione/interventi" a tre livelli:

1. individuazione e analisi delle caratteristiche della popolazione diabetica mediante gli strumenti informativi a disposizione dell'ASL;

**Tabella II****Gruppo di progetto.**

Anna Bellati	Assistente Amministrativo
Daniela Cecchi	Medico dell'Organizzazione dei Servizi Sanitari di Base
Antonino Cimino	Diabetologo
Luigi Leone	Medico di Sanità Pubblica
Fulvio Lonati	Medico dell'Organizzazione dei Servizi Sanitari di Base
Vittorio Mapelli	Economista
Gerardo Medea	Medico di Medicina Generale
Edoardo Muffolini	Esperto in Sistemi Informativi
Filippo Papagno	Medico di Medicina Generale
Giovanni Parrinello	Statistico
Nada Saleri	Assistente Amministrativo
Umberto Valentini	Diabetologo
Maria Rosa Viapiano	Collaboratore Amministrativo

**Tabella III**

Prevalenza della popolazione diabetica nell'ASL di Brescia.

	Anno 2000	Anno 2001	Var. %
N. totale assistiti nel periodo	1.017.972	1.032.360	+ 1,41%
N. assistiti con prescrizione farmaci ATC A10	30.686	32.679	+ 6,49%
N. assistiti esenti per diabete (Codice 013.250)	24.032	26.152	+ 8,82%
N. assistiti diabetici con dati completi	29.276	31.494	+ 7,58%
N. diabetici/1.000 abitanti	30,14	31,65	+ 5,01%

- osservazione sul gruppo di diabetici assistiti dal centro diabetologico più strutturato e "maturo" del territorio;
- osservazione su un campione di assistiti seguiti da un gruppo di medici di medicina generale "sensibilizzati".

Il monitoraggio integrato consente di individuare aree di criticità, possibili piste di miglioramento e, nel tempo, di studiare l'impatto effettivo delle azioni di miglioramento intraprese.

In questo articolo, che presenta parte dei risultati emersi dal primo dei tre livelli esposti, l'attenzione è focalizzata sul ruolo di coordinamento dell'ASL.

### MATERIALI E METODI

Per identificare la popolazione diabetica e studiarne le principali caratteristiche ci si è avvalsi degli archi-

vi utilizzati dall'ASL per svolgere le funzioni istituzionali autorizzative, organizzative, amministrative:

- Anagrafe Sanitaria Assistiti;
- Archivio Prescrizioni Farmaceutiche;
- Anagrafe Sanitaria Assistiti Esenti;
- Archivio Ricoveri (SDO);
- Archivio Assistenza Specialistica;
- Archivio Assistenza Integrativa.

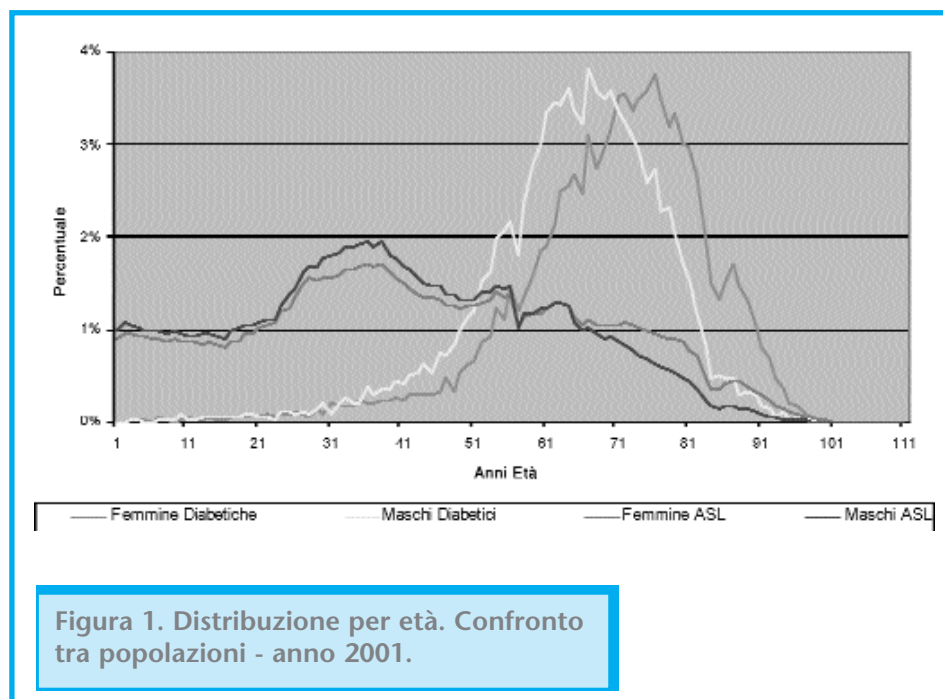
Il metodo adottato individua come diabetici assistiti i soggetti appartenenti alla popolazione ASL che hanno fruito, nel corso dell'anno solare, almeno di una fornitura, tramite le farmacie convenzionate, di antidiabetici orali e/o insulina.

L'incrocio delle informazioni tra le diverse banche dati è stato effettuato utilizzando il campo "codice fiscale" o "tessera sanitaria", in funzione della strutturazione della banca dati stessa.

Ad incrocio avvenuto si è provveduto ad assegnare una numerazione progressiva ad ogni record (un record = un assistito) in sostituzione dei campi "codice fiscale" e "tessera sanitaria". La banca dati di sintesi così generata è stata poi condivisa con il "Gruppo di lavoro".

### RISULTATI

Nella popolazione di circa 1 milione di abitanti dell'ASL di Brescia, si è riscontrata una prevalenza di soggetti trattati nell'anno con almeno 1 farmaco antidiabetico (e quindi individuati come diabetici) rispettivamente



**Tabella IV**

Incidenza di ricoveri tra i soggetti trattati nel corso dell'anno con farmaci antidiabetici nell'ASL di Brescia.

	Anno 2000	Anno 2001
N. ricoveri diabetici	18.752	20.429
di cui con diagnosi correlata ICD 250	10.792	11.828
N. di ricoveri/1.000 diabetici	641	649
N. diabetici ricoverati	10.275	11.230
N. di diabetici ricoverati (almeno 1 volta)/1.000 diabetici	351	357

**Tabella V**

Ricoveri tra gli assistiti non trattati nell'anno con antidiabetici/insulina nell'ASL di Brescia.

	Anno 2000	Anno 2001
N. ricoveri con diagnosi correlata ICD 250	5.510	3.693
N. ricoveri con diagnosi correlata ICD 250/1.000 assistiti	5,41	3,58

del 3,01% nel 2000 e del 3,16% nel 2001 (Tab. III).

Tale sottopopolazione è composta da maschi per il 49,4% (anno 2000) che presentano una distribuzione per classi di età, riportata nella Figura 1, marcatamente inferiore a quelle delle femmine.

L'incidenza di ricoveri annui è attestata a circa 640 ogni 1.000 diabetici (Tab. IV); va altresì sottolineato il rilevante fenomeno di ricoveri con diagnosi correlata di diabete in soggetti che nell'anno non hanno assunto antidiabetici orali e/o insulina (Tab. V).

La composizione dei costi assistenziali (Fig. 2) abbinata al confronto con la popolazione totale e con il sottogruppo dei soggetti esenti per ipertensione arteriosa (Fig. 3), evidenzia il rilevante consumo di risorse, specialmente per quanto riguarda i ricoveri. La cura dei malati diabetici ha comportato nel 2000 una spesa di 158 miliardi di lire, pari a circa l'8,5% dell'intero bilancio dell'ASL, destinata per circa il 60% ai ricoveri ospedalieri, per il 23% ai farmaci, per il 12% all'assistenza specialistica, per il 5% all'assistenza integrativa.

È degno di nota il consistente numero di soggetti persi al trattamento farmacologico specifico nel secondo anno di osservazione (Tab. VI), pari a circa un decimo dell'intera popolazione diabetica.

Va infine evidenziata l'elevata età media dei deceduti, in lieve aumento nel secondo anno di osservazione.

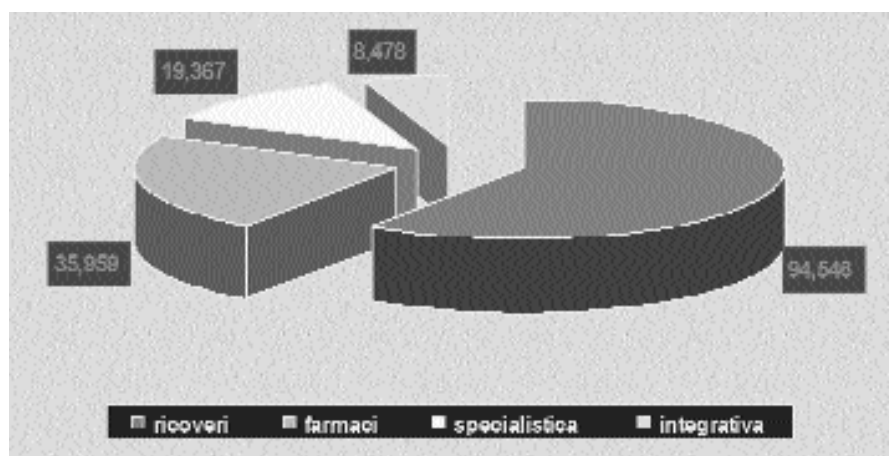


Figura 2. Composizione del costo assistenziale per i diabetici nell'ASL di Brescia (in miliardi di lire \*\*\*\* anno 2002).



**Tabella VI**

Soggetti trattati con farmaci antidiabetici nel 2000 e non nel 2001 nell'ASL di Brescia.

Numero soggetti	2.916
Età media	65,82
Percentuale di femmine	52,33%
N. ricoveri	1.854
N. ricoveri con diagnosi correlata ad ICD 250	664
N. ricoverati	998
N. ricoverati con diagnosi correlata ad ICD 250	440

### DISCUSSIONE

L'analisi integrata dei dati a disposizione dell'ASL, benché caratterizzata da alcuni limiti:

- assenza di dati clinici "puri";
- dati accessibili solo a distanza di tempo;
- presenza di errori e lacune informative;
- incompleta informatizzazione dei dati relativi all'assistenza integrativa e specialistica;

ha consentito di:

- individuare la sottopopolazione diabetica ottenendo indici di prevalenza in linea con quanto emerso da altri studi;
- analizzarne le principali caratteristiche anagrafiche;
- analizzare la distribuzione delle tipologie degli interventi effettuati;
- fornire dati di spesa relativi a questa sottopopolazione;

**Tabella VII**

Caratteristiche anagrafiche dei diabetici deceduti nell'ASL di Brescia.

	Età media	Dev. stand.	% femmine
Anno 2000	74,9	11,5	46,7%
Anno 2001	75,2	11,1	46,9%

- calcolare indicatori di strategico interesse sanitario, economico ed organizzativo;
- ipotizzare, con la completa informatizzazione, l'individuazione di indicatori di compliance-appropriatezza dell'assistenza.

Sono stati individuati come indicatori di interesse strategico per il monitoraggio dell'assistenza al malato diabetico:

1. n. diabetici/1.000 assistiti;
2. età media diabetici;
3. n. ricoveri/1.000 diabetici;
4. n. di diabetici ricoverati almeno una volta/1.000 diabetici;
5. n. di ricoveri con diagnosi di diabete misconosciuti nel territorio/1.000 diabetici;
6. rapporto costo pro capite ricoveri diabetico/soggetto popolazione generale;
7. rapporto costo pro capite farmaceutica diabetico/soggetto popolazione generale;
8. rapporto costo pro capite specialistica diabetico/soggetto popolazione generale;
9. n. di diabetici persi al trattamento/1.000 diabetici;

10. età media dei diabetici deceduti.

Si ipotizza l'utilizzo nel tempo di tali indicatori secondo alcune linee interpretative:

- la prevalenza dei diabetici ottenuta con questo metodo (Indicatore 1) e l'età media dei diabetici deceduti (Indicatore 10) possono evidenziare la capacità del sistema sanitario, in particolare nella sua componente territoriale, di riconoscere e trattare, in modo sistematico e continuativo la popola-

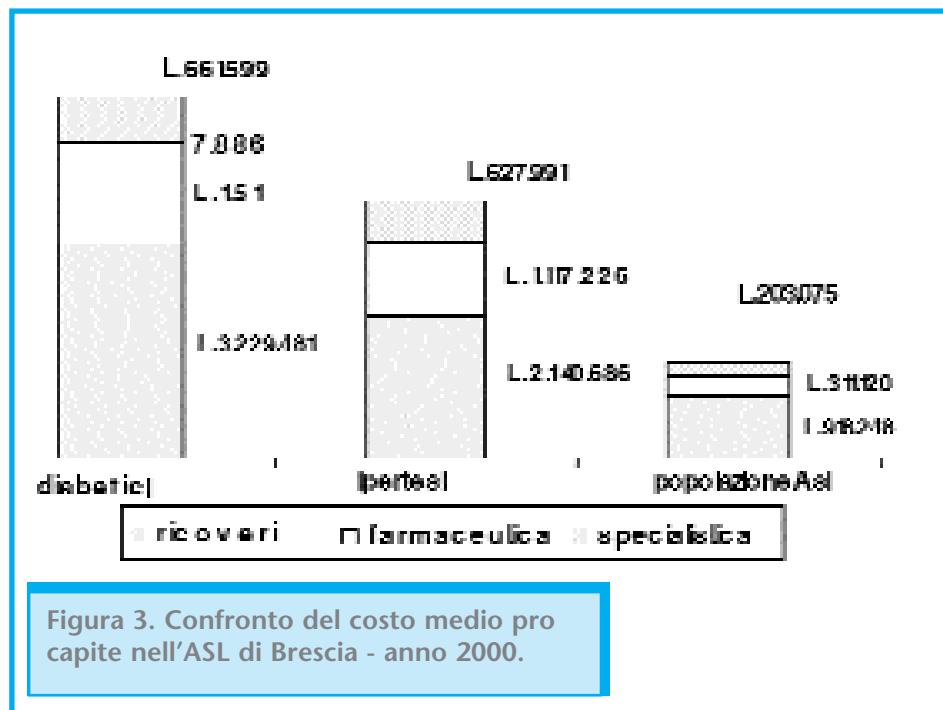


Figura 3. Confronto del costo medio pro capite nell'ASL di Brescia - anno 2000.

zione diabetica. Il primo indicatore, pur valido in senso assoluto, non può comunque essere utilizzato per valutare la prevalenza della patologia diabetica propriamente detta a causa dei limiti coi quali esso è stato ottenuto. Non tutti i diabetici, infatti, assumono necessariamente un farmaco antidiabetico e/o sono riconosciuti esenti per patologia. Ad ogni modo, nel tempo, potrebbe essere auspicabile una tendenza all'aumento dell'Indicatore 1, come conseguenza di una migliore capacità di individuare soggetti attualmente misconosciuti. Specularmente a ciò corrisponderebbe una diminuzione dei ricoveri con diagnosi di diabete in soggetti misconosciuti a livello territoriale (Indicatore 5) e del numero di soggetti persi al trattamento ogni 1.000 diabetici (Indicatore 9);

- l'età media della popolazione diabetica (Indicatore 2) potrebbe essere correlata all'effetto combinato dell'aumento della durata della malattia e dell'età di insorgenza della stessa;
- i tassi relativi ai ricoveri dei diabetici (Indicatori 3 e 4) riteniamo possano essere utilizzati anche come indicatori generici di salute; potrebbe essere auspicabile una loro tendenziale riduzione quale risultato positivo di un maggior/migliore capacità assistenziale dei servizi territoriali;
- i costi per le diverse tipologie assistenziali (Indicatori 6, 7 e 8) possono essere utilizzati come indicatori generici di orientamento assistenziale. Anche in questo caso potrebbe essere auspicabile un tendenziale spostamento dai servizi ospedalieri (tendenzialmente tardivi e costosi) verso quelli territoriali (preventivi e meno onerosi);

- i precedenti indicatori potrebbero essere completati dal numero di determinazioni di emoglobina glicata/diabetico come indicatore generico di compliance e adeguata gestione assistenziale.

L'automatizzazione delle procedure d'analisi potrà consentire l'elaborazione del sistema di indicatori relativi a ciascun Distretto, in modo da poter individuare criticità e opportunità locali.

## **BIBLIOGRAFIA**

- <sup>1</sup> Bellati A, Cecchi D, Cimino A, Leone L, Lonati F, Mapelli V, et al. *Disease Management del Paziente Diabetico: l'esperienza nel territorio bresciano*. Brescia 2002.
- <sup>2</sup> WHO. *Diabetes Mellitus: Report of WHO. Study Group*. Geneva: WHO 1999.
- <sup>3</sup> Decode Study Group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Study Group. *Will new diagnostic criteria for Diabetes Mellitus change phenotype of patients with Diabetes? Reanalysis of European Epidemiology data*. BMJ 1998;317-75.
- <sup>4</sup> Segalini G, Micheli A, Calasso F, Rocca A, Musacchio N, Galli C. *Frequenza del diabete mellito in un comune dell'interland milanese*. Epidemiologia e prevenzione 1991;48-49:155-6.
- <sup>5</sup> Garancini MP. *L'epidemiologia del diabete non-insulino-dipendente e la ridotta tolleranza glucidica*. In: Vaccaro O, Bonora E, Bruno G, Garancini MP, Muntoni S, eds. *Il Diabete in Italia*. Società Italiana di Diabetologia Gruppo di Studio di "Epidemiologia e Statistica". Milano: Editrice Kurtis 1996:17-30.
- <sup>6</sup> UK Prospective Diabetes Study Group. *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)*. Lancet 1998;352:837-53.

# Articolo originale

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

**Parole chiave:** Telemedicina • Glucobeeep • Compliance • Media glicemica • HbA<sub>1c</sub>

**Key words:** Telemedicine • Glucobeeep • Compliance • Mean blood glucose level • HbA<sub>1c</sub>

## Riassunto

**Background:** Con le tecnologie attualmente disponibili la telemedicina può rappresentare un innovativo strumento di comunicazione fra medico e paziente.

**Obiettivi:** Dimostrare che uno strumento semplice e di facile utilizzo (Glucobeeep) sia in grado di facilitare la comunicazione dell'autocontrollo glicemico e di implementare la correzione della terapia da parte del medico, migliorando la compliance e il compenso metabolico del paziente diabetico.

**Metodi:** 60 soggetti diabetici da 9 ± 3,5 anni (25 femmine e 16 maschi tipo 1 e 10 maschi e 9 femmine tipo 2), HbA<sub>1c</sub> media (%) 7,2 ± 0,9 tipo 1 e 7,9 ± 1,1 tipo 2, in terapia ottimizzata (tipo 1) e in terapia antidiabetica orale o di associazione (tipo 2), hanno utilizzato lo strumento Glucobeeep di comunicazione telefonica dei dati dell'autocontrollo glicemico domiciliare per un periodo di 20 ± 5 mesi, con un totale di 2.976 contatti (in media un contatto ogni 12 ± 6 giorni) con la trasmissione di 76.844 valori glicemici, con la possibilità di essere guidati a modificare la loro terapia, pur continuando i controlli biumorali e strumentali presso la struttura diabetologica di appartenenza.

**Risultati:** la glicemia a digiuno si è ridotta da 148 a 135 mg/dL tipo 1 e da 160 a 146 mg/dL tipo 2 (-9%;  $p > 0,05$ ), la postprandiale da 174 a 160 mg/dL tipo 1 e da 188 a 168 mg/dL tipo 2 (-9 e -10% rispettivamente;  $p < 0,05$ ), la media glicemica generale (da 159 a 142 mg/dL; -11%;  $p < 0,05$ ) e l'HbA<sub>1c</sub> (da 7,2 a 6,5% tipo 1; -10%;  $p < 0,01$  e da 7,9 a 7,2% tipo 2; -8%;  $p < 0,01$ ) sono significativamente migliorate durante l'utilizzo del Glucobeeep, insieme alla compliance salita dall'85 al 93% a fine osservazione.

**Conclusioni:** Il sistema Glucobeeep costituisce un valido strumento di miglioramento del contatto medico-paziente e del compenso metabolico di soggetti adeguatamente istruiti all'autocontrollo glicemico domiciliare.

## Summary

**Background:** Presently available technology may provide a valid communication way between doctor and patient.

**Aim of the study:** to demonstrate a simple and easy to use device (Glucobeeep) be able to improve the communication of self blood glucose

## Mario Velussi

Diabetologia Casa di Cura "Pineta del Carso", Aurisina (TS)

## Obiettivi

Utilizzo continuativo di strumenti di telemedicina per migliorare il compenso metabolico e la compliance di soggetti diabetici che praticano l'autocontrollo domiciliare della glicemia

## Corrispondenza

mario.velussi@pinetadelcarso.it

*monitoring of the patient and the correction of the therapy by the reference doctor, in order to improve compliance and metabolic equilibrium of diabetic patients. Materials and methods: 60 diabetic patients since 9 ± 3.5 years (25 females and 15 males type 1 and 10 males and 9 females type 2), mean HbA<sub>1c</sub> (%) 7.2 ± 0.9 type 1 and 7.9 ± 1.1 type 2, following intensified insulin therapy (type 1) and oral antidiabetic drugs alone or plus bedtime insulin (type 2) utilised Glucobeeep (device for the communication by telephone of self blood glucose monitoring data) for 20 ± 5 months and performed a total amount of 2.976 telephon contacts (mean each over 12 ± 6 days) for the transmission of 76.844 glycaemic values. The telephon contact furthermore allowed the patients to communicate their question about therapy and significant events (hyper or hypoglycaemic episodes) and to receive back from the doctor the modification of the therapy, between consecutive follow up by the diabetic clinic.*

*Results: Mean fasting blood glucose was reduced from 148 to 135 mg/dL and from 160 to 148 mg/dL respectively type 1 and type 2; -9%; p < 0.05), postprandial glucose from 174 to 160 and from 198 to 168 mg/dL (-9% type 1 and -10% type 2; p < 0.05), mean daily blood glucose from 159 to 142 mg/dL; total -11%; p < 0.05) and HbA<sub>1c</sub> (from 7.2 to 6,5% type 1; -10%; p < 0.05 and from 7.9 to 7.2% type 2, -8%; p < 0.01). These data mean a general and significant improvement during Glucobeeep utilisation period, together with a compliance modification from 85 to 93%.*

*Conclusions: Glucobeeep telemedicine device represent a valid method of improving the contacts between doctor and patient and the metabolic state of diabetic patients well trained about self blood glucose monitoring.*

## INTRODUZIONE

Esistono in letteratura osservazioni consistenti e di grande rilevanza clinica, che indicano come un più stretto rapporto medico-paziente, mediante una serie regolare di controlli presso la struttura diabetologica, in costanza di tutte le altre variabili, possa migliorare il compenso metabolico e l'esito a lungo termine dei pazienti diabetici tipo 2<sup>1</sup> rispetto ad un controllo non eseguito in strutture specialistiche. Non si è spenta ancora la sensazione suscitata dallo studio DCCT<sup>2</sup> nel dimostrare significative differenze nel compenso dei diabetici tipo 1, dovute non solo al diverso atteggiamento terapeutico, ma anche, in misura molto considerevole, alla frequenza dei controlli ai quali i pazienti erano sottoposti ed alla completa e multidisciplinare organizzazione del team che si dedicava ai

soggetti in terapia ottimizzata. Nel gennaio 2003 inoltre la pubblicazione dello Steno-2 Study<sup>3</sup> ha dimostrato come i risultati del DCCT debbano essere perseguiti e possano essere ottenuti anche in soggetti diabetici tipo 2, quando nel corso della terapia intensiva intesa al raggiungimento dei target attualmente considerati indispensabili, venga considerato importante anche un contatto regolare e frequente con il team diabetologico che è responsabile della terapia e che può, mediante contatti ravvicinati, adeguare la terapia al raggiungimento dei target considerati protettivi dalle complicanze a lungo termine del diabete.

L'autocontrollo del paziente diabetico rimane uno dei caposaldi del buon risultato terapeutico, irraggiungibile altrimenti a livello dei target sempre più ambiziosi che ci vengono proposti, ma esso prevede una frequenza notevole di contatti fra medico e paziente per la valutazione critica dei risultati e per l'approfondimento ed il rinforzo dell'educazione terapeutica volta al miglioramento continuo e costante dell'intervento<sup>4</sup>.

Nel caso di pazienti giovani, in attività lavorativa e che risiedono talvolta in località lontane dalla struttura diabetologica di riferimento, l'esame del diario dell'autocontrollo, in occasione delle periodiche visite di controllo programmate, molto spesso non viene attuato in modo approfondito come sarebbe necessario, non per mancanza di volontà, ma per la cronica mancanza di tempo di cui le strutture diabetologiche soffrono in misura sempre maggiore, di fronte al manifestarsi sempre più evidente dell'"epidemia diabete". Nel caso del diabetico tipo 2, di contro, l'età spesso avanzata, le difficoltà di movimento, di trasporto e di gestione in generale, complicano ulteriormente la possibilità di stabilire un contatto frequente e costante, che, del resto, le strutture diabetologiche non sono più in grado di fornire in misura adeguata alle moderne necessità di trattamento.

In questa ottica la messa in opera di un sistema di decodifica e di trasmissione a distanza via telefono dei dati dell'autocontrollo glicemico domiciliare (Sistema Glucobeeep per la trasmissione telefonica dei dati ricavati dai riflettometri della LifeScan®), una volta uscito dalla fase sperimentale e ottenuta la validazione del metodo, può essere considerato un valido aiuto per incrementare la frequenza dei controlli e dei contatti vocali, pur senza la presenza fisica, fra paziente e medico specialista di riferimento<sup>5</sup>. Essendo questa una prestazione ancora affidata all'iniziativa del singolo e non riconosciuta dal Sistema

Sanitario Nazionale, abbiamo deciso di controllare se la funzionalità del sistema, ormai consolidata e validata, potesse fornire dei risvolti interessanti anche dal punto di vista clinico del possibile miglioramento della compliance del paziente e dell'indice più specifico del compenso metabolico, rappresentato dalla emoglobina glicata (HbA<sub>1c</sub>).

## OBIETTIVO DELLO STUDIO

Dimostrare la validità della strumentazione di telemedicina Glucobeeep® in un consistente gruppo di pazienti diabetici, seguiti per un sufficiente periodo di tempo (24 mesi), riguardo al miglioramento dell'HbA<sub>1c</sub> e alla completezza dei controlli clinici e strumentali delle complicanze croniche del diabete.

## MATERIALI E METODI

41 soggetti diabetici tipo 1 (25 femmine e 16 maschi) e 18 soggetti diabetici tipo 2 (9 maschi e 9 femmine), diagnosticati almeno 5 anni prima dell'inizio dell'osservazione (media 9 ± 3,5 anni) capaci di costante e regolare autocontrollo domiciliare da almeno 2 anni prima dell'inizio dello studio, sono stati dotati di apparecchiatura Glucobeeep e richiesti

di effettuare un contatto almeno ogni 3 settimane (salvo necessità di comunicazione più ravvicinata per eventi acuti intercorrenti), per la trasmissione dei dati e per la comunicazione, tramite messaggi vocali telefonici, sia di richieste di raggugli di terapia che di delucidazioni riguardanti eventi verificatisi nell'intervallo fra i controlli programmati presso la struttura diabetologica.

I soggetti diabetici tipo 1 erano tutti in terapia ottimizzata con 4 somministrazioni/die di insulina ad azione rapida ed intermedia in proporzione rapida/intermedia 2,5/1,5 al momento dell'inizio dello studio. I soggetti diabetici di tipo 2 erano tutti in trattamento con antidiabetici orali (sulfoniluree o derivati dell'acido benzoico + metformina a dosaggi personalizzati) e non in associazione terapeutica preconstituita (in media 180 ± 60 mg di gliclazide o 4 ± 2 mg di repaglinide e 2,2 ± 0,4 g di metformina/die più insulina ad azione intermedia bedtime 0,2 ± 0,05 U.I.). La comunicazione tramite Glucobeeep dei dati registrati dai pazienti nei refllettometri LifeScan® (One Touch Profile, Euroflash, One Touch Ultra, Induo) non ha sostituito o modificato in alcun modo la frequenza dei controlli ematochimici (determinazione dell'HbA<sub>1c</sub> almeno ogni 2 mesi nei diabetici tipo 1 e almeno ogni 3 mesi nei tipi 2) e l'esecuzione dei controlli clinici e strumentali previsti dai protocolli appro-

### Tabella I

Caratteristiche principali dei soggetti diabetici tipo 1 e tipo 2 arruolati per lo studio.

Caratteristiche dei soggetti arruolati	Tipo 1	Tipo 2
Età media (anni)	28 ± 11	61 ± 5
Durata di diabete (anni)	12 ± 5	9 ± 3
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25 ± 2	28 ± 2
Sistolica (mmHg)	125 ± 4	135 ± 7
Diastolica (mmHg)	75 ± 3	82 ± 4
HbA <sub>1c</sub> (%)	7,2 ± 0,9	7,9 ± 1,1
Glic. media digiuno (mg/dL)	148 ± 25	160 ± 17
Glic. media postprand. (mg/dL)	174 ± 19	188 ± 15
Insulina bedtime (U.I./kg)	0,7 ± 0,1	0,2 ± 0,05
Colesterolo totale (mg/dL)	192 ± 13	210 ± 14
Colesterolo HDL (mg/dL)	44 ± 3	42 ± 6
Trigliceridi (mg/dL)	143 ± 11	152 ± 14
Cardiopatía ischemica	0	2 M, 2 F
Retinopatia	5 M; 4 F	5 M, 3 F
AER 20-200 (µg/min)	3 M, 3 F	3 M, 3 F
Neuropatia somatica	1 M, 4 F	2 M, 3 F
Neuropatia autonómica	1 M, 1 F	2 M, 3 F
Ter. antiipertensiva	0	3 M, 3 F
Ter. ipolipemizzante	1 M, 1 F	3 M, 3 F
Dieta (Kcal/kg)	28 ± 4	27 ± 3
Att. fisica (Kcal/settimana)	1.500 + 300	600 ± 300
Drop out	1 F	2 M



vati e validati di gestione del paziente diabetico. Le caratteristiche dei pazienti arruolati sono elencate nella Tabella I. I soggetti in studio sono stati arruolati in occasione delle visite di controllo, in modo assolutamente casuale a seconda della disponibilità di strumenti Glucobeeep in un periodo di 10 mesi e sono stati osservati in media per  $20 \pm 5$  mesi, per un totale di 1.992 mesi/paziente. Il contatto mediante strumentazione Glucobeeep è avvenuto in media ogni  $12 \pm 6$  giorni e ha prodotto la trasmissione in media di  $3,5 \pm 1,2$  determinazioni di glicemia al giorno. In 39 occasioni, riguardanti 24 pazienti affetti da eventi acuti (febbre, ascesso dentario, affezioni di tipo influenzale, disidratazione da calore, piccoli interventi chirurgici ambulatoriali, traumi da incidenti, gastroenteriti, affezioni infiammatorie dermatologiche e del sistema venoso) il contatto telefonico per la trasmissione dei dati si è verificato ogni  $32 \pm 6$  ore e ha prodotto, con i consigli del medico e le opportune variazioni di terapia, un pronto recupero del compenso metabolico, evitando il ricorso alle strutture ospedaliere d'urgenza o il ricovero ospedaliero. Nel corso dello studio lo strumento Glucobeeep ha dovuto essere sostituito per avaria dopo 17 e dopo 19 mesi di esercizio in due soli soggetti. Si sono verificate nel corso dello studio delle difficoltà di trasmissione telefonica nel 14% dei soggetti; le difficoltà sono state percentualmente ridotte al 7%, consigliando i pazienti di trasmettere i dati nella tarda serata, probabilmente per una migliore resa del contatto telefonico o per la minore presenza di disturbi sulle linee telefoniche utilizzate.

La distanza media dei soggetti dalla struttura diabetologica di riferimento era di  $16 \pm 3$  km per i soggetti di tipo 2 e di  $32 \pm 17$  km di distanza per motivi di lavoro e di residenza per i soggetti di tipo 1, tranne due pazienti di cui uno residente a 140 km e l'altro a più di 180 km dalla struttura diabetologica di riferimento. Al momento della stesura del presente report tutti i pazienti stanno continuando la trasmissione dei dati in modo regolare. Si sono verificati 3 drop out, il primo dopo 2 mesi di scarsa partecipazione da parte di un soggetto di tipo 1 di sesso femminile, che ha manifestato la sua incapacità e la sua scarsa volontà di eseguire un regolare autocontrollo e di trasmetterlo, il secondo in un soggetto diabetico di tipo 2 che ha avuto dopo 12 mesi un rifiuto all'autocontrollo stretto domiciliare e ha chiesto di ritirarsi e il terzo in un soggetto anziano colpito da ictus, che ha dovuto cedere la gestio-

ne del suo compenso ai parenti di assistenza.

Il numero totale dei contatti nel periodo dello studio è risultato di 2.976 contatti con la trasmissione complessiva di 76.844, valori glicemici alla data del 28 febbraio 2003. Le variazioni di terapia eseguite (insulinica in occasione dei pasti o dell'insulina bedtime o della terapia antidiabetica orale dei diabetici tipo 2) sono risultate in media  $6,6 \pm 1,1$  nei pazienti tipo 1 e  $3,7 \pm 0,8$  nei pazienti di tipo 2 e si sono concentrate in prevalenza (nell'86% dei tipi 1 e nel 70% dei tipi 2) nei primi 6 mesi dell'utilizzo della strumentazione Glucobeeep. Durante il periodo di osservazione non sono state riscontrate variazioni nei range di normalità del Laboratorio di Analisi di riferimento, né variazioni di composizione della dieta assegnata ai pazienti. Per l'attività fisica si è potuta notare una tendenza all'aumento delle Kcal settimanali spese, soprattutto nei diabetici tipo 2 nel corso della stagione estiva, anche se non in maniera significativa. L'analisi statistica è stata eseguita con software SPSS su PC IBM compatibile ed il limite minimo di significatività è stato considerato per  $p < 0,05$ . Le notizie cliniche riguardanti i soggetti studiati sono state estratte da record computerizzati secondo i software Cadplus 3 e Diabwin del Gruppo di Studio Dialnf di Firenze.

## RISULTATI

Non si sono registrate variazioni significative per quanto riguarda la pressione arteriosa sistolica e diastolica, il trattamento antiipertensivo e il trattamento ipolipemizzante nei soggetti trattati. La glicemia media finale a digiuno è risultata significativamente ridotta sia nel tipo 1 (da  $148 \pm 22$  a  $137 \pm 11$  mg/dL;  $p < 0,05$ ) che nel tipo 2 (da  $160 \pm 15$  a  $148 \pm 8$  mg/dL;  $p < 0,05$ ) (Fig. 1), nello stesso modo si è avuto un significativo decremento della glicemia postprandiale (in misura equivalente due ore dopo colazione, pranzo e cena) da  $174 \pm 19$  a  $166 \pm 11$  mg/dL nel tipo 1;  $p < 0,05$  e nel tipo 2 (da  $188 \pm 15$  a  $172 \pm 12$  mg/dL;  $p < 0,05$ ) (Fig. 2). Di conseguenza si è avuta una significativa variazione dell'HbA<sub>1c</sub> che è diminuita da  $7,2 \pm 0,9$  a  $6,6 \pm 0,5\%$ ;  $p < 0,01$  nel tipo 1 e da  $7,9 \pm 1,1$  a  $7,1 \pm 0,7\%$ ;  $p < 0,01$  (Fig. 3), con una riduzione significativa delle escursioni glicemiche, soprattutto dopo i pasti principali (colazione, pranzo e cena), in accordo con le più recenti vedute in campo scientifico sulla validità di ridurre le escursioni glicemiche nei soggetti diabetici<sup>6</sup>. In generale non si

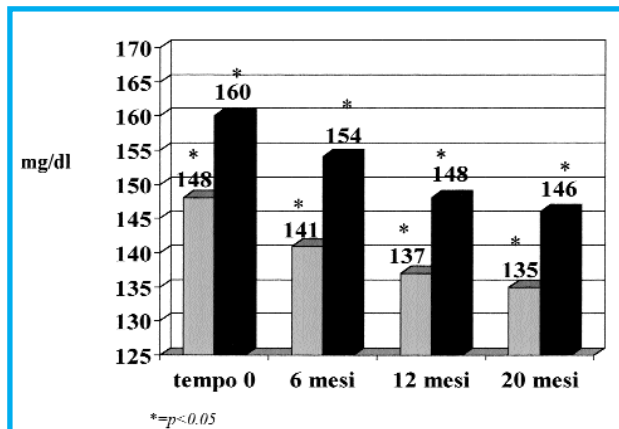


Figura 1. Glicemia a digiuno (mg/dL) significativa riduzione ( $p < 0,05$ ) fra inizio e 20 mesi di utilizzo del sistema Glucobeeep.

è verificata né riduzione né aumento significativo del fabbisogno insulinico, tranne un aumento medio di  $2,5 \pm 0,4$  U.I. die nei soggetti tipo 1 (n. s.), ma in generale è stata operata piuttosto una redistribuzione delle proporzioni fra insulina ad azione rapida e ad azione intermedia, passando da un rapporto 2,5:1,5 a un rapporto 3:1. In 12 casi (5 femmine e 7 maschi) l'insulina ad azione rapida di colazione, pranzo e cena (somministrata in media  $25 \pm 6$  minuti prima del pasto) è stata sostituita con insulina analogo somministrata im-

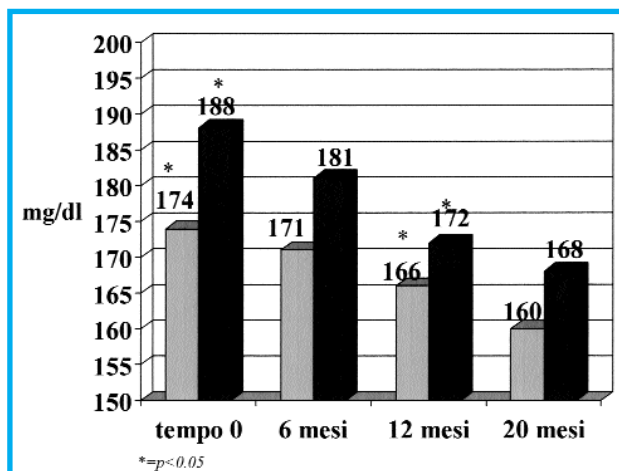


Figura 2. Glicemia postprandiale (mg/dL). Significativa riduzione ( $p < 0,05$ ) fra inizio e 20 mesi di utilizzo del sistema Glucobeeep.

diatamente prima di colazione, pranzo e cena. In generale fra inizio e fine dello studio si è riscontrata sia una riduzione significativa delle glicemie preprandiali ( $p < 0,05$  prima di colazione, pranzo e cena), sia una riduzione significativa delle iperglicemie postprandiali ( $p < 0,05$  dopo colazione e  $p < 0,01$  dopo pranzo e dopo cena) nei momenti temporali registrati con l'autocontrollo domiciliare, come indicato in Figura 4. Di conseguenza la media generale delle glicemie registrate dai pazienti ha subito un decremento significativo ( $p < 0,01$ ), come indicato in Figura 5. Non si sono verificati nel periodo di osservazione di 12 mesi sospensioni del contatto strumentale Glucobeeep-server-computer del medico, in nessuno dei 60 soggetti presenti alla fine dello studio.

La frequenza di ipoglicemie è ugualmente diminuita del  $18 \pm 3\%$ ;  $p < 0,01$  e nessuno di questi episodi ha richiesto l'intervento di personale medico o paramedico, ma sono stati tutti controllati e risolti in breve da parte del paziente: similmente i rialzi glicemici osservati casualmente sono stati controllati e risolti con la metodica dei piccoli supplementi di insulina interprandiali. Anche in questa evenienza non c'è mai stato ricorso alla struttura pubblica. La compliance dei pazienti, sia di tipo 1 che di tipo 2, con le variazioni terapeutiche e con la prescrizione telefonica del medico, ha toccato il livello del 93%, dimostrando una efficienza

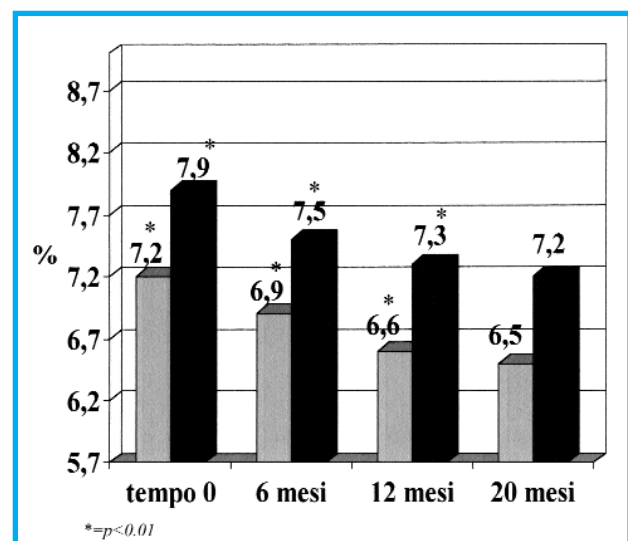
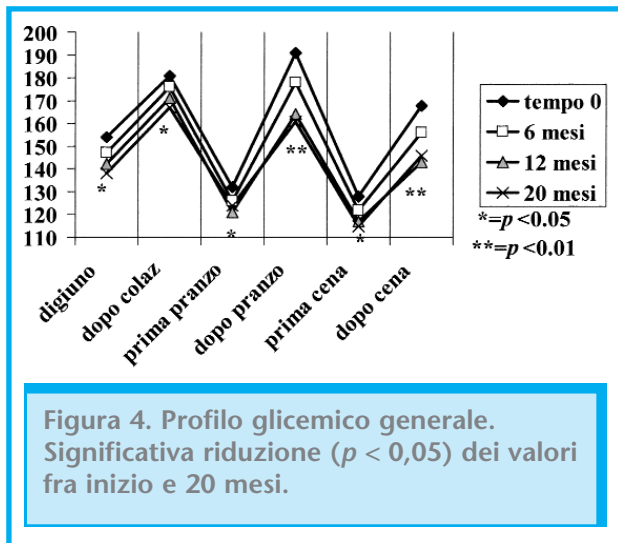


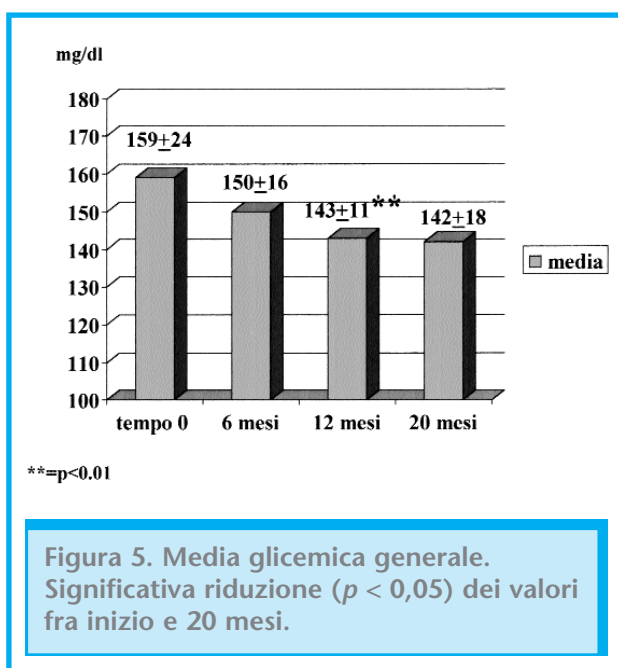
Figura 3. Emoglobina glicata A1c (%). Significativa riduzione ( $p < 0,01$ ) fra inizio e 20 mesi di utilizzo del sistema Glucobeeep.



senz'altro superiore a quella della prescrizione o del consiglio terapeutico effettuato in presenza del paziente, a dimostrazione della fiducia che i pazienti hanno riposto sia nel medico con il quale sono stati così frequentemente a contatto, sia nella strumentazione di telemedicina utilizzata nel periodo dello studio.

## DISCUSSIONE

Scopo del presente studio era la valutazione di un ipotetico effetto positivo sul metabolismo glucidico di una strumentazione validata, denominata Glucobeeep, per la trasmissione via telefono dei dati



dell'autocontrollo domiciliare di un gruppo di 60 soggetti diabetici di tipo 1 e di tipo 2, bisognosi di costante autocontrollo e di contatti frequenti con la struttura specialistica di riferimento. Stanti le difficoltà inerenti alla funzionalità delle strutture diabetologiche italiane, gravate di richieste sempre maggiori di prestazioni di fronte ad una stabilità o, in un notevole numero di casi, da una riduzione del personale medico e paramedico dedicato, la possibilità di stabilire comunque contatti fra medico e paziente era vista in maniera favorevole, anche se basata su un rapporto di collaborazione interpersonale non strutturato e non riconosciuto dalla struttura pubblica. Ciononostante sul lungo periodo ( $20 \pm 5$  mesi) di osservazione di 60 soggetti diabetici, i risultati positivi sono stati messi in evidenza in modo altamente significativo, in quanto i soggetti studiati hanno dovuto dedicare alla metodica Glucobeeep solamente pochi minuti per effettuare la trasmissione dei dati ed il medico responsabile del trattamento ha avuto modo di dedicare una quota più consistente del suo tempo all'esame dei dati ed alla formulazione della risposta, in condizioni di maggiore tranquillità e disponibilità, senza essere pressato dalla necessità di dare una risposta immediata, come accade nell'esame del diario dell'autocontrollo del paziente. Ne è risultato comunque un significativo vantaggio per il paziente nella completezza del monitoraggio e del controllo da parte del medico, anche per quanto riguarda le scadenze degli altri esami strumentali (Ecg, fundus oculi o fluoroangiografia) e bioumorali (assetto lipidico, microalbuminuria) necessari per un buon controllo delle eventuali complicanze presenti e della loro evoluzione. Di fronte ad un miglioramento consistente dell'HbA<sub>1c</sub>, della glicemia media e della media glicemica, senza variazioni significative della terapia (se non una migliore redistribuzione della terapia ed una variazione del rapporto insulina rapida/insulina intermedia nel diabete tipo 1 e qualche ritocco alla terapia insulinica bedtime nel tipo 2), senza variazioni dietetiche e dell'attività fisica, si può ragionevolmente affermare che il risultato positivo dello studio sia da attribuire, oltre alla messa in opera di un frequente e continuativo rapporto medico paziente, soprattutto ad una strumentazione, il Glucobeeep, che ha permesso di ridurre i tempi dedicati (eliminazione di viaggi e di attese per i controlli presso la struttura e per l'esame del diario dell'autocontrollo) e di aumentare la frequenza dei contatti, diminuendo contestualmente la presenza fisica del paziente presso la struttura e diminuendo

quindi il numero delle prestazioni "ufficiali" presso la struttura diabetologica, con un notevole risparmio di tempo/operatore sanitario. Nonostante la novità del metodo utilizzato, i contatti effettuati non possono essere assolutamente definiti spersonalizzati, in considerazione del fatto che spesso, tramite il mezzo telefonico, i soggetti diabetici sono stati capaci di comunicare notizie ed anche errori praticati in modo più chiaro e più sincero che tramite un contatto diretto vis a vis fra medico e paziente. Alla fine di questa esperienza, che peraltro continua e viene costantemente monitorata, si può esprimere un giudizio nettamente positivo sulla metodica, sui risultati che essa ha permesso di raggiungere e, dato il basso costo della strumentazione, se ne può auspicare una maggiore diffusione, soprattutto nel monitoraggio a distanza di soggetti particolarmente motivati ed attivi dal punto di vista professionale e della vita di relazione. Il risultato ottenuto con un'applicazione del metodo di lunga durata (media  $20 \pm 5$  mesi) lo propone all'attenzione delle Autorità sanitarie come metodica dall'elevato rapporto costo/beneficio, da riconoscere come prestazione sanitaria a da introdurre nella lista delle prestazioni rimborsabili almeno a livello di consulenza specialistica telefonica e propone il metodo della telemedicina in diabetologia come interessante proposta di decongestione delle strutture diabetologiche a favore dei soggetti che maggiormente necessitano di uno stretto contatto e della presenza fisica presso lo specialista diabetologo di riferimento.

## BIBLIOGRAFIA

- <sup>1</sup> Zoppini G, Verlato G, Bonora E, Muggeo M. *Attending the diabetes center is associated with reduced cardiovascular mortality in type 2 diabetic patients: the Verona Diabetes Study*. *Diabetes Metab Res Rev* 1999;15:170-4.
- <sup>2</sup> The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus*. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
- <sup>3</sup> Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving HH, Pedersen O. *Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes*. *N Engl J Med* 2003;348:283-93.
- <sup>4</sup> American Diabetes Association. *Clinical Practice Recommendations 2001*. *Diabetes Care* 2001;24(Suppl.1).
- <sup>5</sup> Torlone E. per il gruppo di validazione del sistema Glucobeeep (DVSG). *Validazione clinica di un sistema di telemedicina per la gestione assistita dell'autocontrollo glicemico domiciliare*. In: *Atti del XIII Congresso Nazionale AMD, Torino 9-12 maggio 2001*:401-4.
- <sup>6</sup> Bonora E, Calcaterra F, Lombardi S, Bonfante N, Formentini G, Bonadonna RC, et al. *Plasma Glucose Levels Throughout the Day and HbA<sub>1c</sub> Interrelationships in Type 2 Diabetes*. *Diabetes Care* 2001;24:2023-9.

# Aggiornamenti

## La Nefropatia Diabetica

**Parole chiave:** Nefropatia diabetica • Microalbuminuria • Ipertensione arteriosa • Prevenzione

**Key words:** Diabetic Nephropathy • Microalbuminuria • Hypertension • Global care

**Mario Salomone**

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

### DEFINIZIONE

Con il termine di nefropatia diabetica si descrive l'insieme delle manifestazioni cliniche (sviluppo di proteinuria ed evoluzione verso l'insufficienza renale) ed anatomopatologiche renali (glomerulosclerosi diabetica) associate al dismetabolismo glicidico e, verosimilmente, ad un underground genetico, nei pazienti affetti da diabete mellito <sup>1</sup>.

Nella forma conclamata è definita dalla presenza di proteinuria persistente (albuminuria > 300 mg/24 ore) <sup>2</sup> con progressivo declino del filtrato glomerulare, ipertensione arteriosa, aumento della morbilità e mortalità (in particolare per cause cardiovascolari) fino al quadro di insufficienza renale terminale (ESRD).

### DATI EPIDEMIOLOGICI

Il diabete è divenuto la causa più frequente di insufficienza renale terminale richiedente un trattamento sostitutivo negli USA (40% dei nuovi ingressi in dialisi). In Europa rappresenta circa il 20% dei nuovi ingressi <sup>3 4</sup>. In Italia la percentuale di diabetici che entrano annualmente in dialisi varia dal 12 al 19% a seconda delle Regioni <sup>5</sup>.

Sia il rischio di nefropatia che la rapidità di progressione verso l'insufficienza renale sono simili (20-30%) per il diabete tipo 1 e 2. La maggior prevalenza e incidenza di diabetici tipo 2 (quella con il maggior tasso di crescita nelle società occidentali) è dovuta alla riduzione delle cause competitive di morte (cardiovascolari) con maggior aspettativa di vita per questo gruppo di pazienti.

Alcuni autori hanno definito l'ESRD nel diabetico (soprattutto nel diabete tipo 2) una catastrofe medica di dimensioni mondiali <sup>6 7</sup>.

La nefropatia diabetica si associa ad un netto aumento del rischio di morte (per aumento del rischio cardiovascolare) ancor prima della

### Corrispondenza

mariosalom@inwind.it



comparsa di ESRD: dopo l'ingresso in dialisi il rischio aumenta ulteriormente<sup>8 9</sup>.

La sopravvivenza in trattamento dialitico è significativamente peggiore per i diabetici tipo 2, in cui già al momento dell'ingresso in dialisi, sono presenti importanti fattori di comorbidità cardiovascolare<sup>10 11</sup>.

### FATTORI DI RISCHIO PER LO SVILUPPO E LA PROGRESSIONE DELLA NEFROPATIA DIABETICA

Nella Tabella I sono riportati i principali fattori di rischio indipendenti per lo sviluppo di microalbuminuria e/o della progressione della nefropatia verso l'ESRD. Poiché risulterebbe estremamente lungo trattare tutti i singoli fattori di rischio, si rimanda alle note bibliografiche segnalate in Tabella e all'articolo di Parving<sup>12</sup>.

### GLI STADI DELLA NEFROPATIA DIABETICA

La Tabella II riporta gli stadi della nefropatia diabetica e le principali alterazioni anatomico-patologiche che si riscontrano nel diabete tipo 1 e 2.

La prima evidenza clinica di nefropatia è la comparsa di livelli anormali di albumina nelle orine ( $\geq 30$  mg/die o  $20 \mu\text{g}/\text{min}$ ) (*microalbuminuria fase della nefropatia incipiente*).

Senza interventi specifici in circa l'80% dei diabetici tipo 1 con microalbuminuria si ha un incremento dell'escrezione urinaria di albumina di circa il 10-20% per anno *fino alla fase dell'albuminuria clinica o nefropatia conclamata* ( $\geq 300$  mg/24 h or  $\geq 200 \mu\text{g}/\text{min}$ ) in un lasso di tempo di 10-15 anni e con comparsa di ipertensione arteriosa.

Il *filtrato glomerulare*, senza specifici interventi terapeutici, va incontro ad una progressiva caduta con variabilità individuale (2-20 ml/min/anno). Una insufficienza renale terminale (ESRD) si sviluppa nel 50% dei diabetici tipo 1 con nefropatia conclamata entro 10 anni e nel 75% dei casi entro i 20 anni.

La microalbuminuria e un quadro di nefropatia

**Tabella I.**

Fattori di rischio per lo sviluppo di nefropatia diabetica.

	Diabete tipo 1	Diabete tipo 2	Riferimenti bibliografici
<b>Non modificabili</b>			
Fattori genetici	+	+	1, 13
Familiarità per nefropatia	+	+	14
Familiarità per patologia cardiovascolare	+	+	15
Predisposizione all'ipertensione arteriosa	+	+	16, 17
Insorgenza di diabete tipo 1 prima dei 20 anni di età	+		
Sesso maschile	M > F	M > F	
Etnia	+	+	
Alterazioni del cotrasporto Na/Li	+/-	+/-	18
<b>Di associazione</b>			
Presenza di retinopatia diabetica	+	+	17, 19
Oligonefropatia	?	?	
<b>Modificabili</b>			
Microalbuminuria	+	+	20, 21, 22
Iperensione arteriosa	+	+	16, 17
Controllo glicemico	+	+	23, 24
Iperfiltrazione glomerulare	+/-	?	25, 26, 27
Ipercolesterolemia	+	+	
Dislipidemia aterogena	+	?	
Dieta ad elevato contenuto di proteine	+/-	?	
Fumo di sigaretta	+	?	28, 34
Soprapeso		+	

**Tabella II.**

Stadio	Descrizione	Caratteristiche istologiche	Caratteristiche funzionali e cliniche	Prevalenza diabete tipo 1	Prevalenza diabete tipo 2
1	Fase iniziale	Ipertrofia glomerulare ed aumento volume renale nel diabete tipo 1 / non sempre rilevabili nel diabete tipo 2	Aumento del GFR	90-95% solitamente valori pressori normali	15-45% (iperfiltrazione) 15-20% microalbuminuria 5-8% macroalbuminuria Iperensione arteriosa frequente
2	Interessamento renale precoce (1-2 anni)	Ispessimento membrana basale glomerulare	GFR aumentato	90-95% (con riferimento all'ispessimento GBM)	Microalbuminuria, macroalbuminuria e ipertensione spesso presenti
3	Nefropatia incipiente	Ulteriore ispessimento della membrana basale glomerulare ed espansione mesangiale	Incremento AER Incidenza Progressione Iperensione arteriosa	20% 80% 25%	40% 20% 70%
4	Nefropatia conclamata	Glomerulosclerosi diffusa e/o nodulare /vari gradi di danno interstiziale e vascolare	Albuminuria > 300 mg/die Iperensione arteriosa Progressiva riduzione GFR (in assenza trattamento) Tempo dalla Diagnosi del diabete	30-40% 60-70% 5-10 ml/min/anno 15-25 anni	30-40% 80-100% 5-10 ml/min/anno 5-10 anni
5	Insufficienza renale terminale (ESRD)	Occlusione glomerulare/ vari gradi di danno vasculo-intestiziale	GFR < 15 ml/min Retinopatia Neuropatia CHD PVD	30-40% 92% 83% 67% 29%	10-35% 55-65% 82% 75% 21%

CHD = Cardiopatia ischemica; PVD = Vasculopatia periferica.

conclamata si trova in una percentuale più elevata di diabetici tipo 2 in un periodo più breve dopo la diagnosi di diabete. In realtà, in questi soggetti, uno stato diabetico può essere presente già molti anni prima della diagnosi, e la presenza di proteinuria è meno specifica per un danno secondario al diabete.

Il 20-40% dei diabetici tipo 2 con microalbuminuria progredisce fino allo stadio di albuminuria clinica, ma solo il 20% dei diabetici con nefropatia conclamata a 20 anni ha sviluppato un quadro di insufficienza renale terminale. Questo è legato alla più alta mortalità per cause cardiovascolari, in particolare a malattia coronarica. La comparsa di microalbuminuria è una indicazione ad eseguire uno screening per malattia cardiovascolare in questi pazienti e consiglia di mettere in atto una stra-

### Biopsia renale

La biopsia renale deve essere presa in considerazione in presenza di microematuria e/o cilinduria e/o segni di rapida progressione del quadro di insufficienza renale. È da segnalare che in alcune casistiche, soprattutto nel diabete tipo 2, possono essere rinvenute dal 15 al 40% di altre forme di danno renale sottostante e che c'è una buona relazione tra il dato anatomopatologico e la prognosi del danno renale<sup>29</sup>.

Dal punto di vista anatomopatologico è di rilievo la segnalazione in quasi tutti i casi di nefropatia diabetica di un danno tubulo-interstiziale di accompagnamento. Questo tipo di danno dipende dall'ischemia conseguente alla glomerulosclerosi, ma anche da un danno microvascolare diretto dei capillari peritubulari. In biopsie seriate è stata dimostrata la possibilità di regressione delle lesioni tubulo-interstiziali in diabetici con trapianto di pancreas funzionante.

tegia terapeutica aggressiva per ridurre il rischio cardiovascolare (riduzione colesterolo LDL, terapia anti-ipertensiva, cessazione del fumo ecc.)<sup>30</sup>.

## LO SCREENING DELLA NEFROPATIA DIABETICA

### Strumenti diagnostici di base:

- **microalbuminuria;**
- **rapporto proteinuria/creatininuria;**
- **calcolo del filtrato glomerulare (GFR).**

Il riconoscimento precoce di alterazioni iniziali a livello renale aumenta le possibilità di prevenire e/o arrestare e/o far regredire la progressione della nefropatia diabetica.

L'esame urine dovrebbe essere eseguito alla diagnosi di diabete tipo 2 (la durata del diabete è quasi sempre incerta). Se è rilevabile la presenza di proteine, questa va quantificata con la determinazione della proteinuria delle 24 ore. Se il dipstick risulta negativo è necessario eseguire la determinazione della microalbuminuria. Nel diabetico tipo 1 la determinazione della microalbuminuria può essere eseguita a distanza di 5 anni dalla diagnosi di diabete.

Lo *screening della microalbuminuria* deve poi essere eseguito con scadenza annuale<sup>31-33</sup>.

La determinazione della microalbuminuria può essere eseguita con:

- misurazione del rapporto albumina/creatinina su una raccolta di urine random (di preferenza sulle urine del mattino – *early morning*);
- raccolta delle urine delle 24 ore;
- raccolta urinaria temporizzata (raccolta su 4 ore o meglio sulle urine della notte – *overnight*).

Per misurare concentrazioni urinarie di proteine nel range della microalbuminuria sono necessari test specifici: i metodi di dosaggio della proteinuria "classici" non sono sufficientemente sensibili. Sia il metodo radioimmunologico che quello

immunonefelometrico che quello immunoturbidimetrico sono adeguati per la ricerca della microalbuminuria.

### Screening della microalbuminuria

È necessario escludere i fattori che possono determinare un incremento della escrezione urinaria di albumina: esercizio fisico nelle 24 ore precedenti l'esame, presenza di infezione delle vie urinarie, scompenso cardiaco, elevati valori pressori, iperglicemia marcata. Almeno due/tre determinazioni dell'escrezione urinaria di albumina, nell'arco di tre-sei mesi, devono dare risultati patologici per poter inquadrare il paziente in una determinata fase di danno renale da nefropatia diabetica.

La Tabella III riporta le definizioni di microalbuminuria e di proteinuria clinica.

Il monitoraggio della microalbuminuria/proteinuria deve essere eseguito con scadenza annuale o con scadenze più ravvicinate dopo l'inizio del trattamento con ACE-inibitori o con inibitori recettoriali dell'angiotensina per monitorare la risposta alla terapia e la progressione della patologia renale<sup>30 34</sup>.

Oltre alla misurazione della microalbuminuria/proteinuria nei pazienti diabetici con alterazioni renali (microalbuminuria/proteinuria e/o aumento della creatinina plasmatica) dovrebbe essere eseguita la determinazione del *filtrato glomerulare*.

### Altre variabili da indagare

È ormai chiarita l'associazione tra microalbuminuria/proteinuria ed eventi cardiovascolari per cui nel paziente con nefropatia incipiente ma a maggior ragione nel paziente con nefropatia conclamata, è necessario indagare i diversi fattori di rischio (dislipidemia/insulino-resistenza/ipertensione arteriosa) e, soprattutto nei pazienti diabetici tipo 2, sottoporre il paziente ad uno screening

**Tabella III.**

Definizione delle alterazioni della escrezione urinaria dell'albumina.

	Raccolta delle urine delle 24 ore (mg/24 ore)	Raccolta temporizzata delle urine (µg/min)	Raccolta random delle urine (µg/mg creatinina)
Normoalbuminuria	< 30	< 20	< 30
Microalbuminuria	30-299	20-199	30-299
Albuminuria conclamata o clinica	≥ 300	≥ 200	≥ 300

### Filtrato glomerulare

Il metodo più comunemente impiegato è quello della determinazione della clearance della creatinina sulla raccolta delle urine delle 24 ore. Una stima indiretta del valore del GFR può essere ottenuta con le formule riportate nello schema successivo. Le determinazioni indirette possono essere influenzate da molte variabili e sono poco attendibili soprattutto nella fasi più precoci della nefropatia.

#### Formule di calcolo indiretto del GFR

##### Cockcroft e Gault

Clearance creatinica =  $[(140 - \text{età}) \times \text{peso (in chilogrammi)}] / 72 \times \text{creatinina (in mg/dl)}$  (x 0,85 nelle donne)

##### Formula di Levey

Clearance creatinica =  $170 \times (\text{creatinina})^{-0,999} \times (\text{età})^{-0,176} \times (\text{BUN})^{-0,170} \times (\text{albuminemia})^{+0,138} \times 1$  (x 0,762 nelle donne)

##### Formula proposta dall'MDRD (modification Diet in renal disease) Study

GFR (in ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) =  $186 \times \text{creatinina (in mg/dl)}^{-1,154} \times \text{età (in anni)}^{-0,203} \times 0,742$  (nelle donne) x 1,210 (nella razza nera)

atto a valutare la presenza di danno cardiovascolare già esistente (ipertrofia VS, vasculopatia femoro poplitea, ecc.)<sup>35 36</sup>.

Lo screening della retinopatia è importante per l'inquadramento diagnostico (marker di danno microvascolare).

## IL TRATTAMENTO DELLE NEFROPATIA DIABETICA

La nefropatia diabetica può essere efficacemente prevenuta (prevenzione primaria), trattata con possibilità di regressione/remissione del danno (prevenzione secondaria nei soggetti già microalbuminurici) e controllata/rallentata nella sua progressione (prevenzione terziaria).

Il miglioramento delle possibilità di prevenzione primaria potrebbe richiedere l'intervento in fasi più precoci di quella della microalbuminuria. Questa infatti deve essere considerata non solo un fattore di rischio di più rapida progressione della nefropatia, ma, come già detto, anche un indice (solo relativamente precoce) di danno glomerulare. In questo senso l'intervento nella fase di iperfiltrazione o guidato da test di provocazione in grado di valutare modificazioni molto precoci della funzione renale, prima dell'esordio della microalbuminuria, potrebbe risultare ancora più

efficace, ma trova, al momento, scarse possibilità di applicazione nella pratica clinica.

## INTERVENTO MULTIFATTORIALE ED INTEGRATO

La prevenzione della nefropatia diabetica e la sua terapia prevedono un intervento multifattoriale.

Devono individuare e correggere tutti i fattori di rischio presenti mettendo in atto tutte quelle terapie che hanno dato evidenze significative di prevenzione/rallentamento o remissione/regressione del danno.

Nello Steno-2 Study<sup>37</sup> le opportune modificazioni dello stile di vita (abolizione del fumo, dieta ed esercizio fisico), il trattamento farmacologico aggressivo dell'ipertensione arteriosa, della glicemia e della dislipidemia, hanno permesso una riduzione del 50% delle complicanze microvascolari (nefropatia, retinopatia e neuropatia) nel loro complesso. Il follow-up a 8 anni dimostra anche una netta riduzione del rischio di eventi cardiovascolari<sup>38</sup>.

Alcuni Studi dimostrano che nei pazienti con nefropatia diabetica è possibile ottenere una remissione o una regressione del danno renale. Ruggenti e Remuzzi<sup>39</sup> hanno recentemente dato una definizione di regressione, remissione e progressione nelle nefropatie croniche proteinuriche (Tab. IV), che possono essere applicate anche alla nefropatia diabetica.

Nello studio osservazionale di Hovind<sup>40</sup> su più di 300 soggetti diabetici tipo 1 con nefropatia conclamata è stata ottenuta remissione nel 31% e regressione nel 22% dei casi. La prevalenza di regressione/remissione aumentava al ridursi della pressione arteriosa e soprattutto era correlata all'uso di ACE-inibitori.

**Le figure centrali della prevenzione della nefropatia** sono il diabetologo ed il medico di medicina generale, che devono disporre di strumenti semplici e di protocolli terapeutici validati.

**L'integrazione tra diabetologi e nefrologi** dovrebbe avvenire come consigliato dall'ADA quando il filtrato glomerulare scenda sotto i 60 ml/min/1,73 mq o quando vi siano problemi inerenti il controllo dell'ipertensione e/o degli elettroliti (potassio in primis). In altre parole sarebbe auspicabile per il nefrologo "vedere il paziente diabetico" già in una fase di insufficienza renale moderata (creatininemia 1,5-2 mg/dl/clearance

**Tabella IV**

Variabile	Progressione	Remissione	Regression
Proteinuria	> 1 g/24 ore	< 1 g/24 ore	< 0,3 g/24 ore
GFR	Riduzione*	Stabilità	Stabilità
Modificazioni strutturali renali	Peggioramento	Stabilità	Miglioramento

\* = Riduzione più rapida di quella fisiologica correlabile all'età (1/ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/anno).

della creatinina < 60 ml/min). In effetti già a questi valori possono comparire anemia, iperparatiroidismo secondario e un'accelerazione del danno macrovascolare.

I pazienti che vengono visti più precocemente in ambito nefrologico presentano generalmente un più lento declino del GFR, mantengono livelli più adeguati di emoglobina ed un miglior controllo calcio-fosforico e hanno un inizio meno traumatico del trattamento dialitico (allestimento in tempi adeguati dell'accesso vascolare, possibilità di accedere a tutte le forme di terapia sostitutiva compreso eventualmente il trapianto "preventivo" o il trapianto combinato di rene e pancreas).

I pazienti che giungono tardivamente al controllo nefrologico ("late referral") hanno una morbilità e una mortalità significativamente più elevata degli "early referral" <sup>41</sup>.

*Qui di seguito vengono riportati le principali evidenze relative al controllo glicemico e al trattamento dell'ipertensione arteriosa e all'uso degli ACE-inibitori e antagonisti recettoriali dell'angiotensina (AT1a) nella prevenzione primaria, secondarie terziaria della nefropatia diabetica.*

## CONTROLLO GLICEMICO

### Prevenzione primaria

Numerosi studi prospettici ed osservazionali <sup>42-44</sup> hanno dimostrato che il controllo ottimale dei valori glicemici si associa ad una riduzione dell'incidenza di sviluppo di microalbuminuria e di nefropatia conclamata (in associazione anche ad una riduzione dell'incidenza di sviluppo di neuropatia e retinopatia), tanto nel diabete tipo 1 che nel diabete tipo 2. Soprattutto in quest'ultimo gruppo di pazienti il buon controllo glicemico

riduce anche l'incidenza di nuovi eventi cardiovascolari.

Una metaanalisi degli studi randomizzati <sup>45</sup> eseguiti su pazienti diabetici tipo 1 dimostra che il rischio di sviluppare una microalbuminuria si riduce del 66% in corso di trattamento intensivo della glicemia (odds ratio 0,34, 95% CI:0,20-0,58).

Nel DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*) il trattamento intensivo riduce il rischio di microalbuminuria del 39% e quello di nefropatia conclamata del 54%. L'effetto protettivo del buon controllo glicemico si protrae nel tempo, anche dopo la sospensione del trattamento intensivo <sup>46</sup>. Nell'EDIC study (*Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications*) a 4 anni dalla sospensione del controllo glicemico intensivo si aveva una significativa riduzione della comparsa di alterazione dell'escrezione urinaria di insulina nei pazienti in precedenza trattati (11 vs. 5% – riduzione del 53%) <sup>47</sup>. Lo studio UPKDS su pazienti con diabete tipo 2, riporta risultati analoghi: una riduzione di un punto dei valori di emoglobina glicata riduce il rischio di comparsa di danno microvascolare del 35%. Lo studio dimostra anche una riduzione significativa della mortalità cardiovascolare <sup>48</sup>.

### Prevenzione secondaria

I dati in questo ambito sono più contrastanti. Tuttavia in recenti studi, il controllo glicemico ottimale si dimostra in grado di ridurre la progressione alla forma di nefropatia conclamata nei pazienti diabetici microalbuminurici; alcuni lavori documentano la regressione della microalbuminuria a seguito del miglioramento del controllo glicemico <sup>46 49 50</sup>.

### Prevenzione terziaria

L'efficacia del controllo glicemico sul declino della funzione renale negli stadi avanzati di insufficienza renale non è chiarito. In un recente studio in dia-



betici tipo 1 valori di HbA<sub>1c</sub> e pressione arteriosa inferiori alla mediana la velocità di riduzione del GFR era significativamente ( $p < 0,001$ ) inferiore alla coorte dei pazienti che presentavano valori superiori alla mediana<sup>39</sup>.

Più contrastanti sono i dati relativamente al diabete tipo 2 proteinurici sulla progressione del danno e la caduta del GFR<sup>51</sup>.

## RIASSUMENDO

**Livelli di HbA<sub>1c</sub> intorno al 7% si associano alla riduzione delle complicanze microvascolari. Non è tuttavia dimostrabile alcun effetto soglia. Le attuali linee guida raccomandano valori di HbA<sub>1c</sub> intorno a 7,5 mg/dl e possibilmente inferiori a 7 mg/dl.**

**Se esiste una insufficienza renale di medio grado nel diabete tipo 2 è necessario rivalutare la terapia con antidiabetici orali utilizzando di preferenza quelli che non sono escreti per via renale, mentre nelle fasi più avanzate di insufficienza renale è necessario sostituirli con la terapia insulinica<sup>52</sup>.**

## TRATTAMENTO DELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA. FARMACI ANTI-IPERTENSIVI E PROTEINURIA

Nel diabete tipo 1 la comparsa di ipertensione arteriosa è quasi sempre associata al quadro di nefropatia conclamata con una prevalenza variabile tra il 60 e l'80% (in base ai criteri adottati per la definizione di ipertensione).

Nel diabete tipo 2 circa 1/3 dei pazienti presenta già ipertensione arteriosa al momento della diagnosi di diabete. L'esistenza di intolleranza al glucosio, ipertensione arteriosa, dislipidemia (aumento dell'LDL colesterolo e dei trigliceridi con riduzione del colesterolo HDL), obesità e suscettibilità a sviluppare patologie cardiache e/o vascolari, suggeriscono un meccanismo patogenetico comune legato probabilmente alla insulino-resistenza ("sindrome X" o "sindrome metabolica"). I pazienti diabetici con ipertensione sia tipo 1 che tipo 2 hanno un rischio cardiovascolare alto o molto alto (grado 3)<sup>53</sup>. Tutti i pazienti diabetici dovrebbero essere perciò sottoposti ad un trattamento farmacologico quanto più precoce possibile dell'ipertensione arteriosa<sup>54</sup>.

## Prevenzione primaria

Non è ancora chiaro il ruolo degli antiipertensivi ed in particolare degli ACE-inibitori e degli antagonisti recettoriali dell'angiotensina nella prevenzione primaria della microalbuminuria e della nefropatia nei pazienti diabetici normoalbuminurici.

Alcuni studi hanno dimostrato che l'ACE-inibitore (enalapril) nel diabetico tipo 2 è in grado di ridurre il rischio di sviluppare microalbuminuria (progressione nel 6,5% dei trattati verso il 19% del gruppo placebo). Lo studio EUCLID (EURODIAB *Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes*) condotto su diabetici tipo 1, ha dimostrato che l'ACE-inibitore potrebbe rallentare la progressione anche in stadi precoci del danno renale, ma a tutt'oggi non esiste un'esatta definizione della soglia dell'AER a livello della quale suggerire l'inizio del trattamento con ACE-inibitori<sup>55</sup>. Nell'UKPDS il gruppo di pazienti assegnato allo stretto controllo pressorio presentava a 6 anni di follow-up una riduzione del 29% ( $P = 0,009$ ) del rischio di progressione verso una escrezione urinaria di albumina superiore a 50 mg/dl ed una riduzione del 39% ( $P = 0,06$ ) del rischio di proteinuria conclamata<sup>56</sup>.

Nello studio ABCD (*Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes*) non è stata dimostrata una differenza significativa nello sviluppo di microalbuminuria nei soggetti in terapia antiipertensiva intensiva (PA = 132/78 mmHg) vs. il gruppo di pazienti trattati per ottenere valori pressori meno ridotti (138/86 mmHg); anche nel confronto tra calcioantagonisti e enalapril non sono state ottenute significative differenze. Analoghi dati si riscontrano quando si valuta la progressione dalla microalbuminuria verso la macroalbuminuria.

Lo stretto controllo pressorio potrebbe essere più importante del farmaco impiegato per ottenerlo; in questo senso depongono anche gli studi HOT (*Hypertension Optional Treatment*)<sup>57</sup>, l'UPKDS ed il NORDIL (*Nordic Diltiazem Study*)<sup>58</sup>. Peraltro è altrettanto evidente che una terapia anti-ipertensiva efficace nel paziente diabetico tipo 1 o 2, richiede quasi sempre l'impiego di una combinazione di farmaci. Oggi si raccomanda di raggiungere livelli pressori < 130/85 mmHg in tutti i pazienti diabetici anche normoalbuminurici; un atteggiamento più aggressivo va tenuto nei confronti dei pazienti microalbuminurici (valori consigliati: 130/80 mmHg) e nei macroalbuminurici con proteinuria >

1 g/24 ore (valori consigliati: 125/75 mmHg). L'ADA raccomanda come obiettivo del trattamento una PA diastolica < 80 ed una sistolica < 130 mmHg.

**Visto tuttavia l'effetto nefroprotettivo, indipendente dal controllo pressorio, offerto dagli ACE-inibitori e dagli antagonisti recettoriali dell'angiotensina e la possibilità con questi farmaci di ridurre la morbilità e mortalità cardiovascolare, la combinazione di farmaci utilizzati non dovrebbe prescindere dall'inibizione del sistema renina angiotensina.**

## Prevenzione secondaria

L'ipertensione arteriosa rappresenta un fattore determinante di progressione verso la nefropatia diabetica una volta instauratasi la microalbuminuria.

La terapia con ACE-inibitori si è rilevata in grado di ridurre l'incidenza di nefropatia diabetica conclamata in pazienti con diabete tipo 1 o 2 microalbuminurici ipertesi o normotesi, anche indipendentemente dall'azione antiipertensiva. Nella meta-analisi del Trialist Group<sup>59</sup> l'ACE-inibitore è in grado di ridurre la progressione nel 62% dei soggetti microalbuminurici con diabete tipo 1; la regressione a normoalbuminuria è doppia nei soggetti di questo gruppo trattati con ACE-inibitore rispetto ai controlli.

Nei diabetici tipo 2 normotesi microalbuminurici solo il 12% dei soggetti trattati con ACE-inibitore progredisce verso nefropatia conclamata, contro il 42% dei soggetti trattati con placebo<sup>60</sup>.

Effetti analoghi sono stati descritti per gli ACE-inibitori e calcio antagonisti diidropiridinici in diabetici tipo 2 microalbuminurici ed ipertesi<sup>61</sup>.

In un follow-up di 5 anni (studio MICROHOPE – Heart Outcomes Prevention Evaluation) il ramipril ha dimostrato la capacità di ridurre del 24% il rischio di progredire dalla microalbuminuria alla macroalbuminuria in diabetici tipo 2<sup>62</sup>.

Alcuni studi controllati hanno dimostrato sempre nel diabete tipo 2 con microalbuminuria l'effetto nefroprotettivo dei bloccanti recettoriali dell'angiotensina (AT1a). Nell'IRMA 2 (*Irbesartan Microalbuminuria in Type 2 Diabetes*) il trattamento con Irbesartan, a dosi piene, riduce del 38% l'escrezione urinaria di albumina e del 70% il rischio di progressione verso la nefropatia conclamata<sup>63</sup>.

Dati analoghi sono riportati nello studio Marval (*Microalbumin Reduction with Valsartan*): a parità di

riduzione della pressione arteriosa il valsartan riduce l'albumina più efficacemente dell'amlodipina nei diabetici tipo 2 microalbuminurici.

Alcuni studi suggeriscono che il trattamento combinato ACE-inibitore + AT1a potrebbe essere più efficace nel ridurre l'ipertensione e l'albuminuria rispetto ad uno singolo agente capace di bloccare il sistema renina-angiotensina. L'associazione troverebbe peraltro alcuni presupposti razionali: il compenso di una incompleta inibizione dell'ACE, il blocco della generazione ACE- e non ACE mediata di angiotensina II; il blocco del sistema renina-angiotensina tissutale; la stimolazione dei recettori AT-2; la riduzione dei livelli circolanti di angiotensina II; l'aumento della concentrazione di bradichinine; l'inibizione dell'attività ACE-tissutale<sup>64</sup>.

## Prevenzione terziaria

Il trattamento antiipertensivo rallenta il declino del GFR indipendentemente dagli agenti ipotensivi utilizzati nel diabetico tipo 1 con nefropatia conclamata.

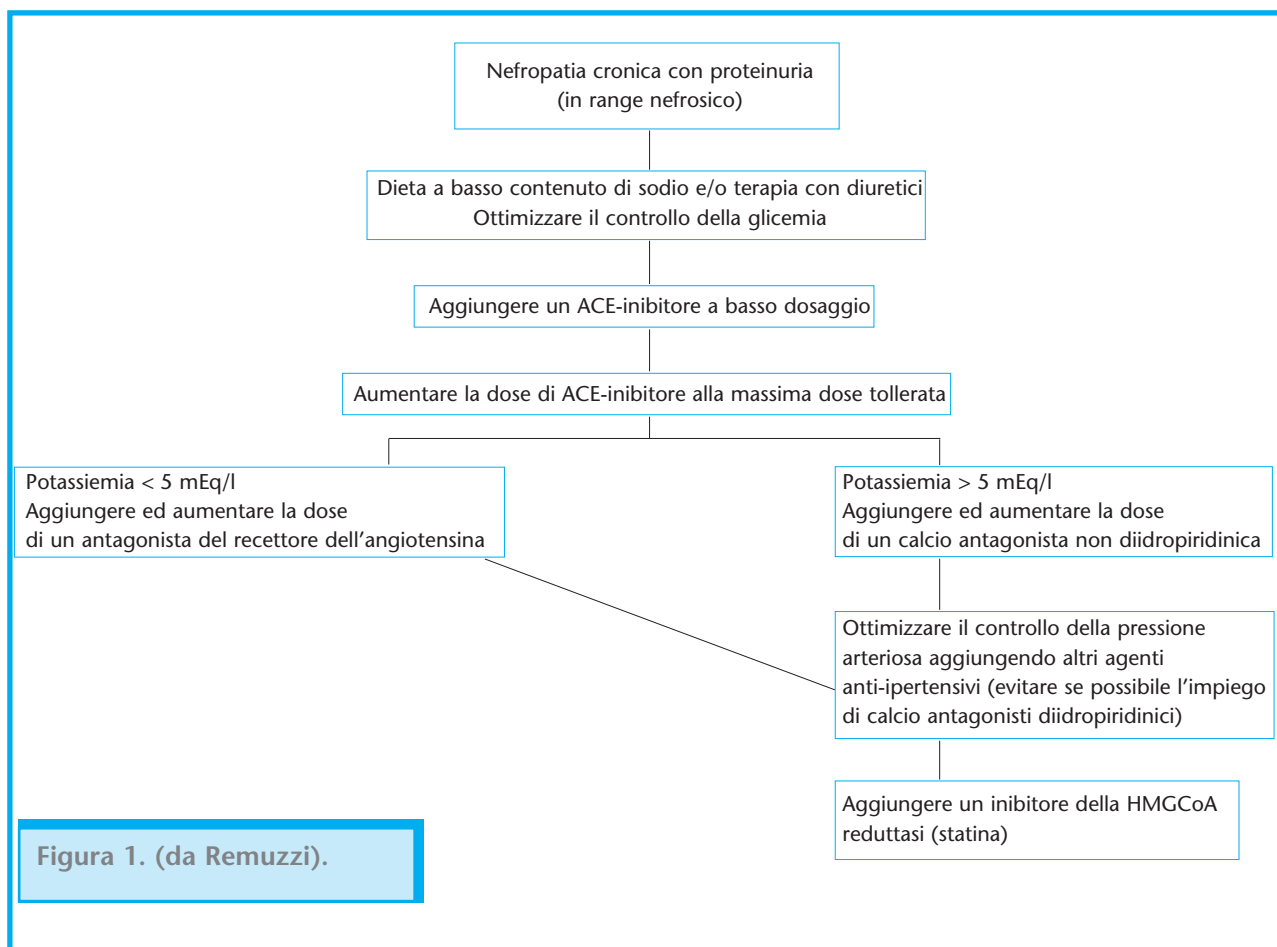
**Gli ACE-inibitori rappresentano comunque in questo sottogruppo di pazienti i farmaci di prima scelta (almeno in pazienti con creatinemia < 3 mg/dl) sia per gli effetti nefroprotettivi che cardioprotettivi prima discussi, sia per la loro tollerabilità che per la mancanza di effetti collaterali in particolare sul metabolismo glicolipidico.**

**Uno schema di trattamento razionale per il loro impiego può essere quello suggerito da Remuzzi et al.<sup>39</sup> per le nefropatie croniche proteinuriche (Fig. 1).**

Il *Captopril Collaborative Study Group* nel 1993 ha dimostrato che il captopril ha la capacità di ridurre il rischio del raddoppio dei valori di creatinemia del 48% rispetto al placebo ed è in grado di ridurre l'incidenza di ricorso alla terapia dialitica o al trapianto renale, nonché il numero di eventi fatali<sup>65</sup>.

Nel diabete tipo 2 i dati sono più contrastanti: lo stretto controllo pressorio non sempre è stato in grado di ridurre la riduzione del GFR; non è stato al momento neppure chiaramente documentata un effetto nefroprotettivo dell'ACE-inibitori in termini di caduta del GFR.

Per quanto riguarda gli AT1a numerosi studi dimostrano che sono in grado di offrire una nefropro-



tezione addizionale a parità di controllo pressorio. Lo studio RENAAL (*Reduction in Endpoints NIDDM with Angiotensin II Antagonist Losartan*) ha evidenziato una riduzione del 25% del rischio di raddoppio della creatinina plasmatica e del 28% del rischio di progressione verso l'insufficienza renale terminale nel gruppo trattato con terapia addizionale con AT1a<sup>66</sup>.

Nello studio IDNT il rischio di raddoppio dei valori di creatinina si riduce del 33% nei confronti della terapia antiipertensiva tradizionale e del 37% nei confronti della terapia con amlodipina, mentre la progressione verso l'ESRD si riduce del 23%<sup>67</sup>.

### **RIASSUMENDO**

**Il controllo pressorio è essenziale per la prevenzione del danno renale.**

**Nel diabetico non proteinurico va ottenuta una riduzione ai livelli attualmente raccomandati dall'OMS o meglio ancora dall'ADA.**

**Non vi sono ancora evidenze che l'uso di ACE-**

**inibitori anche nel paziente normoteso diabetico normoproteinurico possa ridurre la comparsa di microalbuminuria e/o di nefropatia diabetica e di ipertensione.**

**Il controllo pressorio deve essere ulteriormente affinato e reso più stretto nei pazienti diabetici con microalbuminuria/proteinuria.**

**L'uso di ACE-inibitori e/o degli antagonisti recettoriali dell'angiotensina è raccomandato in tutti i pazienti diabetici con microalbuminuria o con nefropatia conclamata in stadio iniziale o avanzato.**

**Le evidenze attuali depongono per l'uso:**

- nei diabetici tipo 1 con o senza microalbuminuria/proteinuria, dell'ACE-inibitore;
- nel diabete tipo 2 con o senza microalbuminuria, di AT1a o ACE-inibitori (non calcio antagonisti diidropiridinici in monoterapia);
- nei diabetici tipo 2 con proteinuria, di AT1a (non calcio antagonisti diidropiridinici in monoterapia).

## ALTRI INTERVENTI NELLA PREVENZIONE/RALLENTAMENTO DELLA PROGRESSIONE DELLA NEFROPATIA DIABETICA

### Trattamento dietetico

Il bilancio delle evidenze è in accordo con l'ipotesi di un effetto benefico della restrizione proteica anche nelle fasi più iniziali del coinvolgimento renale: una modesta restrizione dell'apporto proteico si associa a riduzione della microalbuminuria in diabetici tipo 2<sup>31 68</sup>.

Quando compaia una nefropatia conclamata ed una riduzione del GFR la restrizione proteica con apporto controllato di fosforo può rallentare la progressione verso l'ESRD e prevenire/controllare le complicanze proprie dell'insufficienza (Iperparatiroidismo secondario, acidosi metabolica, dislipidemia ecc.). È necessario porre molta attenzione al rischio di malnutrizione proteico-calorica a cui questi pazienti possono andare incontro.

### Trattamento della dislipidemia

Sono numerose le osservazioni che suggeriscono che la dislipidemia possa rappresentare un fattore di rischio per la comparsa e la progressione del danno glomerulare nel diabetico proteinurico. La meta-analisi di Fried<sup>69</sup> dimostra che le statine sono in grado di ridurre la proteinuria e sono in grado di proteggere la funzione renale, effetti non interamente spiegabili dalla sola riduzione della colesterolemia.

Peraltro il trattamento della dislipidemia dovrebbe essere messo in atto in tutti i pazienti diabetici sulla base delle linee guida delle società diabetologiche (colesterolo LDL < 100 mg/dl; trigliceridi < 150 mg/dl) e dell'equiparazione del diabete ad un "CHD risk equivalent". Questo nell'ottica di una riduzione della patologia cardiovascolare e della mortalità ad essa associata soprattutto nel diabete tipo 2<sup>70</sup>.

### Abolizione del fumo di sigaretta

Sia nel diabete tipo 1 che 2 i fumatori hanno un rischio aumentato di sviluppare microalbuminuria e di progredire verso l'insufficienza renale<sup>28 34</sup>. Nello studio EuroDiab la percentuale di pazienti

micro/macroalbuminurici è più elevata nei fumatori ed ex-fumatori rispetto ai non fumatori. Anche la caduta del GFR è più accelerata nei soggetti fumatori.

L'astensione del fumo dovrebbe essere sempre caldamente raccomandata: secondo i dati di Ritz da sola potrebbe ridurre del 30% il rischio di progressione della nefropatia<sup>71</sup>.

### Trattamento dell'anemia

Si tratta di una problematica quasi sempre di competenza nefrologica: l'anemia compare in genere per gradi già avanzati di insufficienza renale. La correzione dell'anemia potrebbe anche aumentare la sensibilità all'insulina. Le modalità di correzione dell'anemia nel diabetico non differiscono da quelle in altre forme di nefropatie: si rimanda alle linee guida su indicazioni ed uso della terapia sostitutiva con epoetina. Quello che è importante ricordare che l'indicazione all'uso di epoetina (dopo aver escluso altre cause di anemia) si pone a valori di emoglobina < 11 g/dl e che attualmente si ritiene opportuno mantenere i valori di emoglobina tra gli 11 e i 12 g/dl. Una particolare attenzione va data alla correzione della crasi marziale: una carenza di ferro rappresenta infatti il principale fattore limitante all'efficacia del trattamento con epoetina<sup>72</sup>.

La Tabella V riporta il sommario delle raccomandazioni segnalate dalle varie linee guida con il grado di evidenza.

### BIBLIOGRAFIA

- 1 Krolewski AS, Ng DP, Canani LH, Warram JH. *Genetics of diabetic nephropathy: how far are we from finding susceptibility genes?* Adv Nephrol Necker Hosp 2001;31:295-315.
- 2 American Diabetes Association. *Consensus development conference on the diagnosis and management of nephropathy in patients with diabetes mellitus.* Diabetes Care 1994;17:1357-61.
- 3 US Renal Data System. *USRDS 2000 Annual Data Report. The National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease, 2001. Reference Section A: incidence of reported ESRD. Reference Section B: prevalence of reported ESRD.* 2003 at [http://www.usrds.org/adr\\_2000.htm](http://www.usrds.org/adr_2000.htm)
- 4 ERA-EDTA Registry 1998.
- 5 Registro Italiano di Dialisi e Trapianto (RIDT) – Report 2000 su <http://www.RIDT.org/>

**Tabella V.**

<b>Raccomandazioni generali</b>	
Evidenze di livello A	Ottimizzare il controllo glicemico per ridurre rischio o rallentare progressione Ottimizzare il controllo della pressione arteriosa per ridurre rischio/rallentare progressione
<b>Screening</b>	
Consenso di esperti	Eseguire annualmente microalbuminuria Nei diabetici tipo 1 con durata del diabete > 5 anni In tutti i diabetici tipo 2 dal momento della diagnosi
<b>Trattamento</b>	
Evidenze di livello A	Nel trattamento della micro/macroalbuminuria possono essere utilizzati ACE-inibitori o antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AT1a)  Diabetici tipo 1 con o senza ipertensione con micro o macroalbuminuria, gli ACE-inibitori riducono la progressione della nefropatia Diabetici tipo 2 ACE-inibitori e AT1a ritardano progressione a macroalbuminuria Nei diabetici tipo 2 (ipertesi, con nefropatia conclamata e IRC) (crs > 1,5 mg/dl), gli AT1a rallentano la progressione della nefropatia
Consenso esperti	Sia gli ACE-inibitori che gli AT1a possono essere considerati una prima scelta di trattamento raccomandabile
Evidenze di livello B	In presenza di nefropatia conclamata dieta ipoproteica < 0,8 g/kg di peso corporeo/die. Se IRC può essere raccomandabile una ulteriore restrizione dell'apporto proteico Combinazione di ACE-inibitori e di AT1a riduce ulteriormente la perdita urinaria di albumina

- <sup>6</sup> Ritz E, Orth SR. *Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus*. N Engl J Med 1999;341:1127-33.
- <sup>7</sup> Ritz E, Rychlik I, Locatelli F, Salimi S. *End Stage Renal Failure in type 2 diabetes: a medical catastrophe of worldwide dimension*. Am J Kidney Dis 1999;34:795-808.
- <sup>8</sup> Mogensen CE. *Microalbuminuria, blood pressure and diabetic renal disease: origin and development of ideas*. Diabetologia 1999;42:286-91.
- <sup>9</sup> Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, Halle JP, 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.
- <sup>10</sup> Wu MS, Yu CC, Yang CW, Wu CH, Haung JY, Hong JJ, et al. *Poor pre-dialysis glycaemic control is a predictor of mortality in type II diabetic patients on maintenance haemodialysis*. Nephrol Dial Transplant 1997;12:2105-10.
- <sup>11</sup> Naso A, Zagatti R, Puma G, Antonello A, Romagnoli G. *Diabetic uremia and hemodialytic treatments*. Contrib Nephrol 2001;131:40-50.
- <sup>12</sup> Parving HH. *Renoprotection in diabetes: genetic and non-genetic risk factors and treatment*. Diabetologia 1998;41:745-59.
- <sup>13</sup> Rudberg S, Rasmussen LM, Bangstad HJ, Osterby R. *Influence of insertion/deletion polymorphism in the ACE-I gene on the progression of diabetic glomerulopathy in type 1 diabetic patients with microalbuminuria*. Diabetes Care 1998;48:865-969.
- <sup>14</sup> Seaquist ER, Goetz FC, Rich S, Barbarosa J. *Familial clustering of diabetic kidney disease. Evidence for genetic susceptibility to diabetic nephropathy*. N Engl J Med 1989;320:1161-5.
- <sup>15</sup> Gerstein HC, Mann JF, Pogue J, Dinneen SF, Halle JP, Hoogwerf B, et al. *Prevalence and determinants of microalbuminuria in high-risk diabetic and nondiabetic patients in the Heart Outcome Prevention Study*. The



- HOPE Study Investigators. *Diabetes Care* 2000;23(Suppl.2):B35-9.
- 16 Marks JB, Raskin P. *Nephropathy and hypertension in diabetes*. *Med Clin North Am* 1998;82:877-907.
- 17 Stephenson JM, Fuller JH, Viberti GC, Sjolie AK, Navalesi R; EURODIAB IDDM Complications Study Group. *Blood pressure, retinopathy and urinary albumin excretion in insulin dependent diabetes: The EURODIAB IDDM Complication Study*. *Diabetologia* 1995;38:599-603.
- 18 Chiarelli F, Catino M, Tumini S, de Martino M, Mezzetti A, Verrotti A, et al. *Increased Na<sup>+</sup>/Li<sup>+</sup> countertransport activity may help to identify type 1 diabetic adolescent and young adults at risk for developing persistent microalbuminuria*. *Diabetes Care* 1999;22:1158-64.
- 19 Trevisan R, Vedovato M, Mazzon C, Coracina A, Iori E, Tiengo A, et al. *Concomitance of diabetic retinopathy and proteinuria accelerates the rate of decline of kidney function in type 2 diabetic patients*. *Diabetes Care* 2002;25:2026-31.
- 20 Mogensen CE. *Microalbuminuria. A marker for organ damage*. 2<sup>nd</sup> Ed. London: Science Press Limited 1996.
- 21 Viberti GC, Hill RD, Jarrett RJ, Argyropoulos A, Mahmud U, Keen H. *Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin dependent diabetes mellitus*. *The Lancet* 1982;1:1430-2.
- 22 Steffes MW, Chavers Bilous RW, Mauer SM. *The predictive value of microalbuminuria*. *Am J Kidney Dis* 1989;13:25-8.
- 23 Krolewski AS, Laffel LMB, Krolewski M, Quinn M, Warram JH. *Glycosylated hemoglobin and the risk of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus*. *N Engl J Med* 1995;332:1251-5.
- 24 Scott LJ, Warram JH, Hanna LS, Laffel LM, Ryan L, Krolewski AS. *A nonlinear effect of hyperglycemia and current cigarette smoking are major determinants of the onset of microalbuminuria in type 1 diabetes*. *Diabetes* 2001;50:2842-9.
- 25 Mogensen CE. *Glomerular hyperfiltration Human diabetes*. *Diabetes Care* 1994;17:770-5.
- 26 Mogensen CE. *Hyperfiltration, hypertension and diabetic nephropathy in IDDM patients*. Based on the Golgi Lecture 1988, EASD Meeting, Paris. *Diabetes Nutrition & Metabolism* 1989;2:227-44.
- 27 Rudberg S, Persson B, Dahlquist G. *Increased glomerular filtration rate as a predictor of diabetic nephropathy: an 8-year prospective study*. *Kidney Int* 1992;41:822-8.
- 28 Remuzzi G. *Cigarette smoking and renal function impairment*. *Am J Kidney Dis* 1999; 33:807.
- 29 Bertani T, Mazzucco G, Stratta P, Monga G. *Renal biopsy predicts the outcome in patients with type 2 diabetes and overt nephropathy*. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(Suppl.1):25.
- 30 Mogensen CE. *Natural history of renal functional abnormalities in human diabetes mellitus: from microalbuminuria to incipient and overt nephropathy*. In: Brenner BM, Stein JH, eds. *The Kidney in diabetes mellitus*. New York, Edinburgh, London, Melbourne: Churchill Livingstone 1989:19-49.
- 31 American Diabetes Association. *Diabetic Nephropathy*. *Diabetes Care* 2003;26(Suppl.1):S94-8.
- 32 American Diabetes Association. *Standards of medical care for patients with diabetes mellitus*. *Diabetes Care* 2003;26(Suppl.1):S3-S50.
- 33 Tobe SW, McFarlane PA, Naimark DM. *Microalbuminuria in diabetes mellitus*. *CMAJ* 2002;167:499-503.
- 34 Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenenti P. *Nephropathy in patients with type 2 diabetes*. *N Engl J Med* 2002;346:1145-51.
- 35 Diercks GF, van Boven AJ, Hillege JL, de Jong PE, Rouleau JL, van Gilst WH. *The importance of microalbuminuria as a cardiovascular risk indicator: A review*. *Can J Cardiol* 2002;18:525-35.
- 36 Dinneen SF, Gerstein HC. *The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes and nephropathy*. *Arch Intern Med* 1997;157:1413-8.
- 37 Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. *Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno 2 randomized study*. *Lancet* 1999;353:617-22.
- 38 Gaede P, Vedel P, Larsen, Jensen GVH, Parving HH, Pedersen O. *Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes*. *N Engl J Med* 2003;348:383-93.
- 39 Ruggenenti P, Schiepati A, Remuzzi G. *Progression, remission, regression of chronic renal disease*. *Lancet* 2001;357:1601-8.
- 40 Hovind P, Rossing P, Tarnow L, Smidt UM, Parving HH. *Progression of diabetic nephropathy*. *Kidney Int* 2001;60:277-83.
- 41 Ritz E. *Consequences of late referral in diabetic renal disease*. *Acta Diabetol* 2002;39(Suppl.1):S3-S8.
- 42 European Diabetes Policy Group. *A desktop guide to type 2 diabetes mellitus*. *Diabet Med* 1999;16:716-30.
- 43 American Diabetes Association. *Implication of the Diabetes Control and Complications Trial*. *Diabetes Care* 2003;26(Suppl.1):S25-7.
- 44 American Diabetes Association. *Implication of the United Kingdom Prospective Diabetes Study*. *Diabetes Care* 2003;26(Suppl.1):S28-32.

- <sup>45</sup> Wang PH, Lau J, Chalmers TC. *Meta-analysis of effect of intensive blood-glucose control on late complication of type 1 diabetes*. Lancet 1993;1306-9.
- <sup>46</sup> Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus*. N Engl J Med 1993;329:977-86.
- <sup>47</sup> Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of diabetes Interventions and Complications Research Group. *Retinopathy and Nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy*. N Engl J Med 2000;342:381-9.
- <sup>48</sup> UK Prospective Diabetes Study Group. *Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)*. Lancet 1998;352:837-53.
- <sup>49</sup> Bojestig M, Arnqvist HJ, Kalberg BE, Ludvigsson J. *Glycemic control and prognosis in type 1 diabetic patients with microalbuminuria*. Diabetes Care 1996;19:313-7.
- <sup>50</sup> Steffes MW. *Glycemic control and the initiation and progression of the complications of diabetes mellitus*. Kidney Int 1997;63(Suppl.):S36-9.
- <sup>51</sup> Ritz E, Stefanski A. *Diabetic Nephropathy in type 2 diabetes*. Am J Kidney Dis 1996;27:167-94.
- <sup>52</sup> Charpentier G, Riveline JP, Varroud Vial M. *Management of drugs affecting blood glucose in diabetic patients with renal failure*. Diabetes Metab 2000;26(Suppl.4):73-85.
- <sup>53</sup> Turner RC, Millns H, Neil HAW, Startton IM, Manley SE, Matthews DR, et al. for the UK Prospective Diabetes Study Group. *Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus. United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS: 23)*. Br Med J 1998;316:823-8.
- <sup>54</sup> Howard BV, Rodriguez BL, Bennet PH, Harris MI, Hamman R, Kuller LH, et al. *Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular disease: Writing Group I: epidemiology*. Circulation 2002;105:e132-7.
- <sup>55</sup> The EUCLID Study Group. *Randomized placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria*. Lancet 1997;349:1787-92.
- <sup>56</sup> UK prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complication in type 2 diabetes: UKPDS 38*. BMJ 1998;317:703-12.
- <sup>57</sup> Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof, Elmfeldt D, Julius S, et al. *Effect 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.
- <sup>58</sup> Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO, et al. *Randomized trial of effects of calcium antagonist compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: The Nordic Diltiazem (NORDIL) study*. Lancet 2000;356:359-65.
- <sup>59</sup> The Ace-inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. *Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors?* Ann Intern Med 2001;143:370-3.
- <sup>60</sup> Ravid M, Lang R, Rachmani R, Lishner M. *Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin dependent diabetes mellitus*. Arch Intern Med 1996;156:286-9.
- <sup>61</sup> Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. *Effects of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes*. Diabetes Care 2000;23(Suppl.2):B54-64.
- <sup>62</sup> The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Effects of tamipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes MELLITUS: RESULTS OF THE hope Study and MICRO-HOPE substudy*. Lancet 2000;355:253-9.
- <sup>63</sup> Parving HH, Lehnert H, Broichner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. *The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes*. N Engl J Med 2001;345:870-8.
- <sup>64</sup> Marina Noris and Giuseppe Remuzzi. *ACE inhibitors and At1 receptor antagonist: is two better than one?* Editorial Kidney Int 2002;61:1545-7.
- <sup>65</sup> Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. *The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group*. N Engl J Med 1993;329:1456-62.
- <sup>66</sup> Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. *Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy*. N Engl J Med 2001;345:861-9.
- <sup>67</sup> Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. *Renoprotective effect of angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy DO TO TYPE 2 DIABETES*. N Engl J Med 2001;345:851-60.
- <sup>68</sup> Pedrini MT, Levey AS, Lau J, Chalmers TC, Wang PH. *The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal disease; meta-analysis*. Ann Intern Med 1996;124:627-32.
- <sup>69</sup> Fried LF, Orchard TJ, Kasiske DL for the Lipids and

Renal Disease Progression Meta-Analysis study group. *Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis*. *Kidney Int* 2001;59:260-9.

<sup>70</sup> American Diabetes Association. *Management of dyslipidemia in adults with diabetes*. *Diabetes Care* 2003;26:(Suppl.1):S83-6.

<sup>71</sup> Ritz E, Ogata H, Orth SR. *Smoking: a factor promoting onset and progression of diabetic nephropathy*. *Diabetes Metab* 2000;26(Suppl.4):54-63.

<sup>72</sup> Dikow R, Schwenger V, Schonong M, Ritz E. *How should we manage anaemia in patients with diabetes?* *Nephrol Dial Transplant* 2002;18(Suppl.1):67-72.

# Aggiornamenti

## L'iperglicemia come fattore di rischio continuo

L'iperglicemia è l'elemento caratterizzante di tutte le forme di diabete. È facile quindi ipotizzare che i livelli glicemici abbiano un ruolo causale nella patogenesi delle complicanze diabetiche e che il controllo della glicemia sia l'elemento chiave su cui agire per migliorare la prognosi del paziente diabetico. Già negli anni '70 esistevano evidenze sperimentali di tali ipotesi, ma sono stati necessari i risultati del *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT), pubblicati nel 1993, per dimostrare per la prima volta, nei diabetici di tipo 1, la riduzione significativa dell'incidenza delle complicanze microvascolari nei pazienti trattati con terapia intensiva<sup>1</sup>. Mancavano però in questo studio indicazioni in merito al rapporto iperglicemia-complicanze macrovascolari.

Le prime dimostrazioni del ruolo della glicemia nel determinare il rischio cardiovascolare sono venute da uno studio finlandese, pubblicato nel 1994, il quale dimostrava che il controllo metabolico, espresso in termini di glicata e la durata di malattia sono importanti predittori di rischio cardiovascolare nel soggetto anziano<sup>2</sup>. Nel 1996 un'analisi condotta a Monaco con la collaborazione dei medici di base, su 290 soggetti affetti da diabete tipo 2 confermò che l'età e l'emoglobina glicata sono i principali determinanti del rischio cardiovascolare<sup>3</sup>.

Questi studi suggerivano che il cattivo controllo glicemico poteva essere responsabile dell'aumentato rischio cardiovascolare nel diabetico: era quindi importante verificare se il controllo glicemico, ottenuto con il trattamento intensivo, fosse in grado di modificare l'incidenza delle complicanze macrovascolari oltre che microvascolari. Dimostrare questa ipotesi è stato lo scopo dell'UKPDS, un grosso trial prospettico condotto su diabetici di tipo 2 in Inghilterra a partire dal 1977. I risultati dello studio dimostrarono la riduzione significativa delle complicanze microvascolari, ma non delle complicanze macrovascolari, con il trattamento intensivo rispetto al trattamento convenzionale. Si evidenziava però, dal punto di vista di valutazione epidemiologica dei dati, che l'incidenza delle complicanze era significativamente associata con i livelli glicemici, espressi in termini di emoglobina glicata. La riduzione di un punto di HbA<sub>1c</sub> riduceva il rischio di infarto miocardico del 14% e di complicanze microvascolari del 37%. Lo studio dimostrava inoltre che non esiste un livello soglia di emoglobina glicata al di sotto del quale non si modifica l'incidenza di complicanze, ma l'incidenza più bassa si ha con emoglobine glicate inferiori a 6%, ovvero glicemia praticamente normale<sup>4,5</sup>.

**Roberta Assaloni,  
Antonio Ceriello**  
Cattedra di Medicina  
Interna, Università di  
Udine

### Corrispondenza

antonio.ceriello@dpmsc.  
uniud.it

Ci si è chiesti quindi se ci sono valori glicemici nell'arco della giornata più predittivi di rischio cardiovascolare.

Per rispondere a questo quesito Coutinho nel '99 rivalutò 20 studi e dimostrò in tal modo che la glicemia a digiuno e post-prandiale sono associate ad aumentato rischio di malattia cardiovascolare. L'iperglicemia post-prandiale era più predittiva di rischio rispetto alla glicemia a digiuno<sup>6</sup>. Il dato è stato riconfermato anche dai dati ottenuti dal follow-up dei soggetti non diabetici inclusi nel Whitehall, nel *Paris Prospective* e nell'*Helsinki Policemen Study*<sup>7</sup> e successivamente dai risultati dello studio DECODE. Il DECODE, nato inizialmente per confrontare vecchi e nuovi criteri diagnostici di diabete, dimostrò infatti che la glicemia a digiuno da sola non era in grado di identificare i pazienti ad alto rischio cardiovascolare, mentre la glicemia dopo carico orale di glucosio dava maggiori indicazioni prognostiche, essendo più indicativa di sviluppo di patologia vascolare e cardiaca<sup>8</sup>. Ognuno di questi studi in realtà sottolinea un dato fondamentale: l'iperglicemia risulta essere un fattore di rischio continuo di danno vascolare per il paziente diabetico. Dal punto di vista clinico questo dato non è di poca rilevanza, visto che le alterazioni glicemiche sono costantemente presenti nell'arco della giornata, a seconda ovviamente del controllo metabolico, nel soggetto diabetico<sup>9</sup>.

## LE DIVERSE IPERGLICEMIE

Le alterazioni glicemiche si possono presentare in momenti diversi della giornata e in condizioni anche particolari. Si può pertanto parlare di:

- glicemia a digiuno;
- glicemia pre-prandiale;
- glicemia post-prandiale;
- glicemia media giornaliera;
- glicemia acuta;
- oscillazioni glicemiche.

Quanto ognuna di queste pesi sul rischio cardiovascolare e quanto ognuna concorra nel determinare l'emoglobina glicata sono elementi importanti da capire per un miglior orientamento dell'azione terapeutica e per una migliore comprensione di come verificare l'efficacia dell'intervento.

### Glicemia a digiuno

È l'elemento caratterizzante e diagnostico del dia-

bete. Permette inoltre di identificare lo stato di alterata glicemia a digiuno. Nei diabetici in sola terapia dietetica correla bene con i valori glicemici post-prandiali, ma nei pazienti in terapia insulinica ci può essere un'importante escursione post-prandiale<sup>10</sup>.

Esiste inoltre una buona correlazione tra glicemia a digiuno ed emoglobina glicata, ma i valori glicemici a digiuno non ne predicono in maniera adeguata le variazioni nel tempo<sup>11</sup>.

### Glicemia pre-prandiale

Veniva usata in passato per regolare le dosi di insulina, ma, come dimostrato anche su donne gravide con diabete, l'ottimizzazione del controllo glicemico si ottiene valutando i valori post-prandiali<sup>12</sup>. Sembra comunque un buon indicatore di emoglobina glicata nei soggetti non in terapia insulinica.

### Glicemia post-prandiale

È la glicemia a due ore dal pasto e viene assimilata a quella che si osserva a due ore da un carico orale di glucosio. Come sottolineato precedentemente e come evidenziato da molti studi, è un importante fattore di rischio cardiovascolare<sup>7 8 13-17</sup>.

Inoltre, come dimostrato da Avignon, la glicemia post-prandiale e quella a circa 5 ore dal pasto sono quelle che meglio correlano con i valori di glicata rispetto a glicemia a digiuno e pre-prandiale<sup>18</sup>.

### Glicemia media

Rappresenta la media delle glicemie osservate da un paziente nell'arco della giornata. L'analisi del profilo glicemico e dei valori di emoglobina glicata dei soggetti studiati nel DCCT, ha permesso di chiarire che la glicemia media è quella che meglio correla con i valori di emoglobina glicata, anche se la glicemia post-prandiale mostra una relazione molto simile a quella presentata dalla glicemia media<sup>19</sup>.

In conclusione quindi la glicemia media è quella che meglio di tutte è indicativa dell'andamento dell'emoglobina glicata.

### Glicemia acuta

È la glicemia che si rileva in acuto in soggetti diabetici e non. È spesso associata a eventi cardiova-



scolari di cui peggiora la prognosi, come nel caso del post-infarto<sup>20</sup> o dell'estensione della lesione in corso di stroke. Non va quindi mai trascurata nel management del paziente critico in quanto è in grado di condizionare pesantemente l'andamento clinico.

## Oscillazioni glicemiche

Sono le oscillazioni dei valori glicemici che si osservano nel tempo. Si sono dimostrate anch'esse responsabili di aumentato rischio cardiovascolare<sup>21</sup>.

### FISIOPATOLOGIA DELL'IPERGLICEMIA COME FATTORE DI RISCHIO CONTINUO

Nel 2001 è stata pubblicata una review di Brownlee, che riporta la sua ipotesi patogenetica delle complicanze del diabete. Tale ipotesi molto bene si adatta al concetto di iperglicemia come fattore di rischio continuo. È noto infatti che la maggior parte delle cellule, le cellule endoteliali in particolare, sono insulino-indipendenti per l'utilizzazione del glucosio. Il che vuol dire che se ci sono elevati livelli circolanti di glucosio questo entra nella cellula e, fornendo substrati alla catena respiratoria mitocondriale, favorisce la formazione di radicali dell'ossigeno, elemento chiave del danno endoteliale. Secondo l'ipotesi di Brownlee questo è l'elemento comune di tutti i meccanismi di danno dovuto all'iperglicemia e fornisce una convincente spiegazione del perché il rialzo glicemico, andando ad alterare la funzione endoteliale, costituisce un costante fattore di rischio cardiovascolare<sup>22</sup> e spiega come l'iperglicemia cronica è così importante nello sviluppo a lungo termine di complicanze vascolari.

### CONCLUSIONI

Gli studi condotti negli ultimi venti anni hanno permesso di chiarire il ruolo dell'iperglicemia nel determinare il danno micro- e macrovascolare dovuto al diabete, sia dal punto di vista epidemiologico che fisiopatologico. È ormai dimostrato scientificamente che l'esposizione cronica a valori glicemici elevati porta allo sviluppo a lungo termine di danno vascolare. Il nuovo concetto che emerge è che il controllo dei valori glicemici va attuato in tutti i momenti della giornata poiché è

l'unico nostro strumento per contrastare l'iperglicemia cronica, responsabile della disfunzione endoteliale e del danno cardiovascolare che ne consegue e che condiziona pesantemente la prognosi del paziente diabetico. Questo suggerimento è ulteriormente avvalorato da un'analisi attenta dei dati del DCCT che dimostrano che la glicemia più fortemente predittiva dell'emoglobina glicosilata è la glicemia media giornaliera, seguita da quella post-prandiale, ma che in sostanza dimostrano soprattutto come esista una correlazione significativa tra TUTTE le glicemie, anche quelle a digiuno, osservate nell'arco della giornata e l'emoglobina glicosilata<sup>19</sup>. In altri termini TUTTE le glicemie devono essere oggetto di attenzione terapeutica per ridurre al massimo l'emoglobina glicata. Tradotto in termini di emoglobina glicata, ciò vuol dire valori target inferiori a 6,5%, valore raggiungibile mediante una strategia terapeutica in grado di evitare anche le brusche variazioni della glicemia, che di per sé possono aggravare il danno endoteliale. Il problema delle repentine oscillazioni glicemiche diviene drammatico in corso di terapia insulinica. In questa evenienza bisogna delineare non solo rigorosi obiettivi glicemici a digiuno, pre- e post-prandiali, ma anche una corretta strategia di utilizzo delle caratteristiche cinetiche delle insuline prandiali e basali. In questo ambito l'avvento di insuline con proprietà cinetiche chiare e facilmente prevedibili, quali le insuline fast-acting, Humalog o Novorapid (per il fabbisogno prandiale) e la nuova insulina ad azione piattaridata Glargine (nome commerciale Lantus), consentirà al paziente, con maggiore semplicità d'uso, di ottenere una glicemia media giornaliera più bassa (che significa un valore di HbA<sub>1c</sub> in linea con i dettami dal DCCT e dallo UKPDS), con minori oscillazioni iperglicemiche nell'arco delle 24 ore. Solo una lenta, continua, convinta azione terapeutica può permettere l'ottimizzazione dei valori glicemici e l'abbattimento del rischio cardiovascolare.

### BIBLIOGRAFIA

- <sup>1</sup> *Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. The Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group.* JAMA 2002;287:2563-9.
- <sup>2</sup> Kuusisto J, Mykkanen L, Pyorala K, Laakso M. *NIDDM and its metabolic control predict coronary*

- heart disease in elderly subjects. *Diabetes* 1994;43:960-7.
- 3 Standl E, Balletshofer B, Dahl B, Weichenhain B, Stiegler H, Homann A, et al. *Predictors of 10-year macrovascular and overall mortality in patients with NIDDM: the Munich General Practitioner Project.* *Diabetologia* 1996;39:1540-5.
  - 4 *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.* *Lancet* 1998;352:837-53.
  - 5 Stratton MI, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. *Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study.* *BMJ* 2000;321:405-12.
  - 6 Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. *The Relationship Between Glucose and Incident Cardiovascular Events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years.* *Diabetes Care* 1999;22:233-40.
  - 7 Balkau B, Shipley M, Jarrett RJ, Pyörälä K, Pyörälä M, Forhan A, et al. *High Blood Glucose Concentration Is a Risk Factor for Mortality in Middle-Aged Nondiabetic Men 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study.* *Diabetes Care* 1998;21:360-7.
  - 8 *Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetic Association diagnostic criteria The DECODE study group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group.* *Lancet* 1999;354:617-21.
  - 9 Reaven GM, Hollenbeck C, Jeng CY, Wu MS, Chen YD. *Measurement of plasma glucose, free fatty acid, lactate, and insulin for 24 h in patients with NIDDM.* *Diabetes* 1988;21:1020-4.
  - 10 Bonora E, Calcaterra F, Lombardi S, Bonfante N, Formentini G, Bonadonna RC, et al. *Plasma Glucose Levels Throughout the Day and HbA1c Interrelationships in Type 2 Diabetes Implications for treatment and monitoring of metabolic control.* *Diabetes Care* 2001;24:2023-9.
  - 11 Bouma M, Dekker JH, De Sonnaville JJ, Van Der Does FE, De Vries H, Kriegsman DM, et al. *How Valid Is Fasting Plasma Glucose as a Parameter of Glycemic Control in Non-Insulin-Using Patients With Type 2 Diabetes?* *Diabetes Care* 1999; 22:904-7.
  - 12 De Veciana M, Major CA, Morgan MA, Asrat T, Toohey JS, Lien JM, et al. *Postprandial Versus Preprandial Blood Glucose Monitoring In Women With Gestational Diabetes Mellitus Requiring Insulin Therapy.* *N Engl J Med* 1995;333:1237-41.
  - 13 Shaw JE, Hodge AM, de Courten M, Chitson P, Zimmet PZ. *Isolated post-challenge hyperglycaemia confirmed as a risk factor for mortality.* *Diabetologia* 1999;42:1050-4.
  - 14 Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A. *Impaired Glucose Tolerance Is a Risk Factor for Cardiovascular Disease, but Not Impaired Fasting Glucose The Funagata Diabetes Study.* *Diabetes Care* 1999;22:920-4.
  - 15 Barrett-Connor E, Ferrara A. *Isolated Postchallenge Hyperglycemia and the Risk of Fatal Cardiovascular Disease in Older Women and Men. The Rancho Bernardo Study.* *Diabetes Care* 1998;21:1236-9.
  - 16 Hanefeld M, Fischer S, Julius U, Schulze J, Schwanebeck U, Schmechel H, et al. *Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up.* *Diabetologia* 1996;39:1577-83.
  - 17 Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso; STOP-NIDDM Trial Research Group. *Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial.* *Lancet* 2002;359:2072-7.
  - 18 Avignon A, Radauceanu A, Monnier L. *Nonfasting plasma glucose is a better marker of diabetic control than fasting plasma glucose in type 2 diabetes.* *Diabetes Care* 1997;20:1822-6.
  - 19 Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE. *Defining the Relationship Between Plasma Glucose and HbA1c Analysis of glucose profiles and HbA1c in the Diabetes Control and Complications Trial.* *Diabetes Care* 2002;25:275-8.
  - 20 Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. *Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview.* *Lancet* 2000;355:773-8.
  - 21 Muggeo M, Verlato G, Bonora E, Zoppini G, Corbellini M, De Marco R. *Long-term Instability of Fasting Plasma Glucose, a Novel Predictor of Cardiovascular Mortality in Elderly Patients With Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus The Verona Diabetes Study.* *Circulation* 1997;96:1750-4.
  - 22 Brownlee M. *Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications.* *Nature* 2001;414:813-20.

# Aggiornamenti

## Trattamento vaccinale con lisato batterico sub-linguale: razionale d'impiego nei pazienti anziani con particolare riferimento agli anziani diabetici

**Parole chiave:** BPCO • Diabete • Lisati batterici

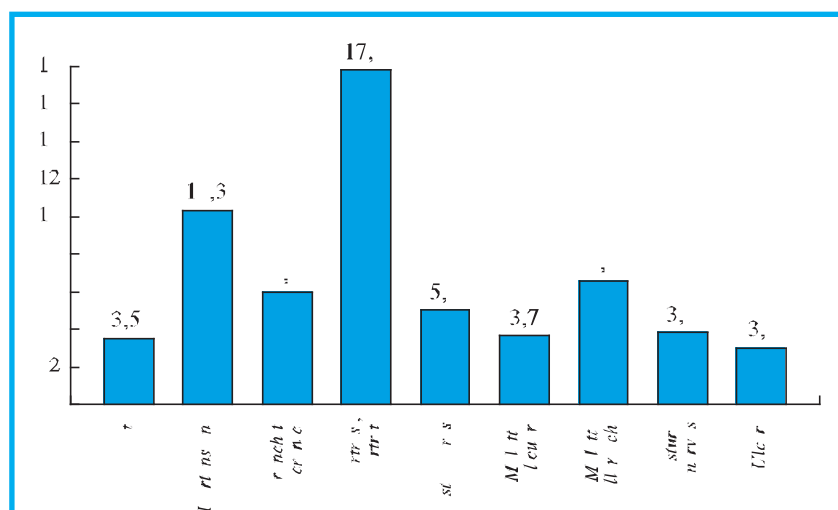
**Key words:** COPD • Diabetes • Bacterial lysates

Gli episodi infettivo-infiammatori delle vie aeree superiori sono fra le cause che più frequentemente spingono i pazienti dal loro medico di fiducia e di conseguenza rappresentano una delle patologie che più pesano sull'economia sanitaria (Fig. 1) <sup>1,2</sup>.

I fatti flogistici acuti del tratto respiratorio sono particolarmente frequenti nell'età avanzata sia per un generico deterioramento, età-dipendente, dell'apparato broncopolmonare, sia per la compromissione, anch'essa età-dipendente, del sistema immunitario <sup>3-5</sup>.

Tutto ciò favorisce l'instaurarsi di bronchiti croniche (spesso nel quadro complessivo della BPCO), facilita l'insorgenza di flogosi acute e/o riacutizzazioni di forme croniche <sup>6-8</sup>.

Di conseguenza la prevalenza della bronchite cronica aumenta sensibilmente con l'età raggiungendo nei maschi con più di 65 anni una prevalenza del 15%, percentuale che sale intorno al 35% negli ex-fumatori e fino all'80% fra i fumatori persistenti (Fig. 2).



**Figura 1.** Malattie croniche in Italia; valori espressi in percentuale e riferiti all'anno 1998. Dati ISTAT <sup>2</sup>.

**F. Gregorio,  
M. Boemi\***

Centro di Malattie Metaboliche e Diabetologia, Ospedale "E. Profili", Fabriano (AN);  
\* Centro di Malattie Metaboliche e Diabetologia, INRCA, Ancona

### Corrispondenza

F. Gregorio  
franco.gregorio@tin.it

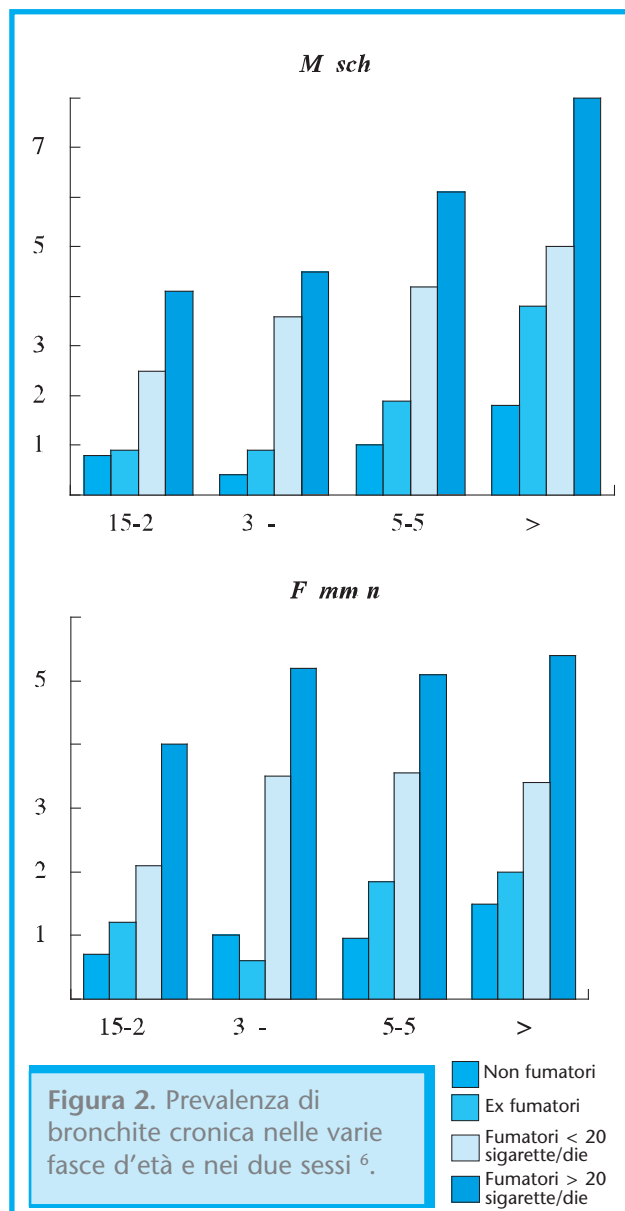
L'allungamento della vita media nei paesi industrializzati e l'aumento degli inquinanti ambientali stanno così determinando il progressivo aumento di incidenza della BPCO in tutto il mondo <sup>9,10</sup>. Secondo stime ISTAT relative al 1994 nel nostro Paese i decessi per patologie dell'apparato respira-

torio (codici ICD-IX 460-519) sono risultate al terzo posto come causa di morte e la bronchite cronica da sola è risultata responsabile di quasi la metà dei decessi (Tab. I) <sup>11</sup>. In base ai dati del Ministero della Sanità <sup>12</sup> derivanti dall'analisi delle SDO (Schede di Dimissione Ospedaliera) e dei

**Tabella I**

Mortalità per malattie respiratorie in Italia, nel 1994, nella popolazione generale e percentuale nella popolazione anziana <sup>11,12</sup>.

	Codici ICD-IX	N. morti	% > 75 anni
Tutte le malattie respiratorie	460-519	33.787	72,5
BPCO e simili	490-492 e 494-496	18.252	72,8
Bronchite cronica	491	15.933	73,3
Enfisema	492	1.222	66,2
Forme non classificate altrove	496	765	69,4



DRG (*Diagnosis Related Groups*) relativi al 1997, risulta che patologie dell'apparato respiratorio sono al sesto posto come diagnosi di dimissione e al quarto posto per numero di giorni di ricovero ospedaliero (degenza media 10,57 giorni).

Le infezioni respiratorie rappresentano un altro importante fattore di rischio in grado, sia di indurre l'insorgenza di uno stato flogistico cronico, sia di favorirne la progressione <sup>13-16</sup>. La *Klebsiella pneumoniae* e l'*Haemophilus influenzae* sono i microrganismi patogeni più spesso riscontrati durante episodi di riesacerbazione dei sintomi bronchitici <sup>17</sup>, ma molti altri sono gli agenti batterici e virali associati alle riacutizzazioni infettive, tutti estremamente comuni e di larga diffusione (Tab. II).

Alcuni studi hanno da tempo dimostrato che l'impiego di vaccini orali costituiti da lisati batterici liofilizzati determina un'efficace azione immunostimolante <sup>18-20</sup> che si rivolge non soltanto verso i ceppi batterici contenuti nel vaccino stesso, ma che si sviluppa anche contro altri ceppi batterici e/o virali, le cui componenti antigeniche non sono presenti nel lisato batterico somministrato <sup>21</sup>. Un trial randomizzato, controllato e in doppio cieco ed uno studio in aperto su 4.965 pazienti, in soggetti con ricorrenti infezioni delle vie respiratorie, hanno dimostrato che la sua somministrazione preventiva nel periodo autunnale consente di rafforzare le difese immunitarie riducendo durata e gravità degli episodi infettivi acuti a carico dell'apparato respiratorio che si verificano nei mesi invernali <sup>22-24</sup>.

Mancano però valutazioni condotte su di una particolare categoria di pazienti a rischio, quella dei

**Tabella II**

**Microrganismi patogeni più frequentemente associati a riasacerbazioni infettive di bronchite cronica e/o BPCO.**

Batteri	Virus
Haemophilus influenzae	Virus influenzali
Streptococcus pneumoniae	Virus parainfluenzali
Moraxella catarrhalis	Virus respiratorio sinciziale
Pseudomonas aeruginosa	Rinovirus
Staphylococcus aureus	Coronavirus
Enterobatteri gram-	
Mycoplasma pneumoniae	
Chlamydia pneumoniae	

pazienti diabetici, nella quale i fatti flogistici delle vie aeree superiori determinano problemi sia di natura respiratoria, sia di tipo metabolico.

È noto che nei pazienti diabetici i fatti infettivi sono più frequenti, più prolungati e più gravi di quanto non avvenga nei non diabetici<sup>25</sup>, principalmente a causa della ridotta attività chemiotattica, fagocitaria e battericida dei polimorfonucleati<sup>26-28</sup>, una riduzione che risulta essere tanto più accentuata quanto più alti sono i livelli glicemici ed ancor più se in presenza di una chetoacidosi<sup>29</sup>.

La gravità dei processi infettivi è tale che gli antibiotici sono risultati secondi solo all'insulina nel ridurre il tasso di mortalità e di morbilità dei pazienti diabetici<sup>30</sup>.

Fra le varie localizzazioni infettive, nel paziente diabetico le più frequenti sono quelle a carico del tratto urinario e delle vie respiratorie; queste ultime spesso sostenute da ceppi di *S. aureus*, *K. pneumoniae* e *D. pneumoniae*<sup>31</sup>.

Per di più occorre tener presente che, al pari della bronchite cronica, anche il diabete predilige i soggetti di età medio-avanzata raggiungendo fra gli ultra-sessantenni prevalenze intorno al 10-13%<sup>32-33</sup>.

Ne consegue che gran parte dei pazienti che afferiscono ai nostri centri anti-diabetici ha superato l'età del pensionamento, quasi un terzo è costituito da ultra-settantenni<sup>32-33</sup>, e molti presentano una bronchite cronica o una BPCO.

Il tutto provoca effetti ben conosciuti e conseguenze condivise fra medici di medicina generale e diabetologi: dai primi freddi autunnali fino alla primavera inoltrata, nella popolazione diabetica anziana si susseguono fatti flogistici bronchiali e broncopolmonari spesso importanti, talora recidivanti e che necessitano di prolungati trattamenti con antibiotici e sintomatici.

Nonostante l'opportuna e tempestiva terapia, l'abituale compenso metabolico si deteriora rapidamente, i livelli di HbA<sub>1c</sub> crescono e si verificano picchi iperglicemici improvvisi, elevati, difficilmente controllabili. Talvolta compare chetonuria. Soprattutto nel paziente anziano l'inappetenza è frequente, l'apporto alimentare si modifica qualitativamente e quantitativamente, i pasti diventano discontinui ed estremamente variabili in orari e calorie.

Spesso si rende necessario modificare il trattamento anti-diabetico e talvolta occorre iniziare trattamenti insulinici in pazienti precedentemente ben controllati con i soli ipoglicemizzanti orali. Occorre poi monitorare la chetonuria per il rischio di chetoacidosi e la lattacidemia nei soggetti trattati con biguanidi per il rischio di acidosi lattica<sup>34-35</sup>. Infine bisogna valutare attentamente le possibili interazioni farmacodinamiche e farmacocinetiche fra il preesistente trattamento ipoglicemizzante e le terapie che è stato necessario aggiungere a causa del fatto flogistico bronchiale intercorrente. Ciò è importante soprattutto nei pazienti trattati con sulfoniluree, le quali presentano interferenze farmacologiche verso antibiotici, antipiretici e mucolitici, interferenze che ne prolungano l'emivita e conseguentemente accentuano il rischio di crisi ipoglicemiche<sup>34-35</sup>.

Dal momento che i lisati batterici liofilizzati si sono dimostrati in grado di ridurre gli episodi flogistici acuti in soggetti anziani non diabetici<sup>22</sup>, abbiamo pensato di valutarne l'utilità anche negli anziani diabetici.

Fra le diverse formulazioni farmaceutiche, quelle che consentono una somministrazione trans-mucosale sembrano essere le più indicate in quanto consentono ai componenti immunogeni presenti nel lisato batterico di raggiungere rapidamente la sottomucosa attivando direttamente il MALT (*Mucosa Associated Lymphoid Tissue*) con conseguente produzione di IgA secretorie. Ciò spiegherebbe la loro efficacia in varie categorie di soggetti predisposti<sup>22-36-38</sup>.

Pertanto abbiamo deciso di utilizzare un lisato polibatterico confezionato sotto forma di compresse sublinguali e di studiarne gli effetti in un gruppo di 30 diabetici di tipo 2, non in terapia insulinica, con più di 70 anni di età e con un controllo glico-metabolico stabile nei tre mesi precedenti l'inizio dello studio stesso.

Sono stati esclusi coloro che presentavano insufficienza epatica, cardiaca o renale e quelli sottopo-



sti, negli ultimi 3 mesi, a trattamenti antibiotici o corticosteroidi.

Sono stati inclusi i primi 30 pazienti consecutivi con le caratteristiche cliniche prescelte fra quelli che si sono presentati al nostro centro antidiabetico nel settembre del 2001 per il loro abituale controllo metabolico. Dal momento che l'andamento climatico stagionale può variare da un anno all'altro e può variare anche l'andamento epidemico delle cosiddette "patologie da raffreddamento", abbiamo deciso di condurre lo studio in due inverni consecutivi (inverno 2001-2002 e inverno 2002-2003) secondo un modello cross-over randomizzato.

In pratica i pazienti diabetici sono stati suddivisi a random in due gruppi di 15 soggetti ciascuno. Nell'inverno 2001-2002 ad un gruppo è stato somministrato il vaccino mentre all'altro non è stata somministrata alcuna terapia vaccinale. Nell'inverno successivo al gruppo precedentemente trattato con il vaccino non è stato somministrato nulla mentre al gruppo che l'anno precedente non era stato sottoposto a trattamento vaccinale è stato somministrato il vaccino.

Il vaccino impiegato (Immubron®) conteneva lisato batterico liofilizzato di *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Haemophilus influenzae* tipo B, *Neisseria catarrhalis* (di ciascuno 6 miliardi) e *Diplococcus pneumoniae* (tipo TY1/EQ11, TY2/EQ22, TY3/EQ14, TY5/EQ15, TY8/EQ23;TY47/EQ24; di ciascuno 1 miliardo).

Il trattamento è stato effettuato secondo lo schema classico consigliato, cioè alla posologia di 1 compressa/die assunta per 10 giorni per 3 mesi consecutivi. Ciascun trattamento ha avuto inizio il 1 novembre di ciascun anno di studio.

Durante lo studio sono stati determinati i principali indici di controllo glico-metabolico abitualmente valutati nel corso dei periodici controlli presso il centro antidiabetico: la glicemia a digiuno, i profili glicemici giornalieri (con misurazioni effettuate subito prima e due ore dopo il termine dei pasti principali), l'emoglobina glicosilata (HbA<sub>1c</sub>), la microalbuminuria, ecc. Inoltre sono stati determinati numero e durata degli episodi flogistici a carico delle vie aeree superiori e la durata dell'eventuale terapia con antibiotici e sintomatici prescritta dal curante.

Le determinazioni sono iniziate nel mese di ottobre (cioè un mese prima dell'inizio della terapia

vaccinale) e sono terminate nell'aprile dell'anno successivo (cioè due mesi dopo il termine della terapia vaccinale). La valutazione finale dei risultati ottenuti è stata condotta paragonando, per ciascun paziente, i dati raccolti durante l'inverno di trattamento con quelli raccolti durante l'inverno senza trattamento vaccinale.

Quattro pazienti sono stati persi al follow-up: uno deceduto (per infarto miocardico acuto), uno non ha rispettato lo schema di trattamento con il vaccino, due non hanno effettuato le determinazioni richieste agli intervalli necessari. I dati relativi a questi quattro pazienti sono stati esclusi dalla elaborazione finale dei risultati.

Ancorché prevedibile, l'effetto dei lisati batterici su numero e durata degli episodi acuti a carico delle vie aeree superiori, trova ulteriore conferma nel nostro studio. Infatti quando i pazienti diabetici sono stati sottoposti a trattamento vaccinale si è osservata una significativa riduzione nel numero degli episodi

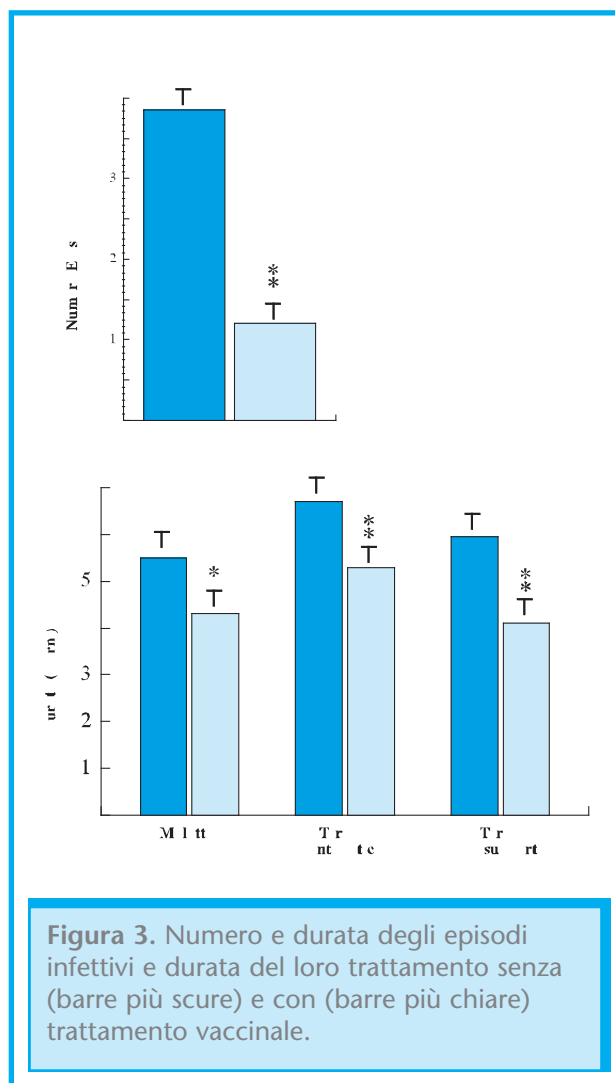


Figura 3. Numero e durata degli episodi infettivi e durata del loro trattamento senza (barre più scure) e con (barre più chiare) trattamento vaccinale.

infettivi, una riduzione della durata degli episodi stessi e, di conseguenza, una diminuzione dei giorni in cui è stato necessario ricorrere a terapia antibiotica e/o a trattamento farmacologico di supporto (con broncodilatatori, corticosteroidi, antipiretici e mucolitici) (Fig. 3).

In assenza di trattamento vaccinale sia i valori della glicemia a digiuno (Fig. 4), sia i livelli delle glicemie medie giornaliere (determinate sulla base dei profili glicemici) (Fig. 5), hanno mostrato aumenti significativi durante i mesi invernali, e il deterioramento glicometabolico si è dimostrato più accentuato nei pazienti in cui si erano verificati episodi flogistici bronchiali più prolungati e/o più numerosi.

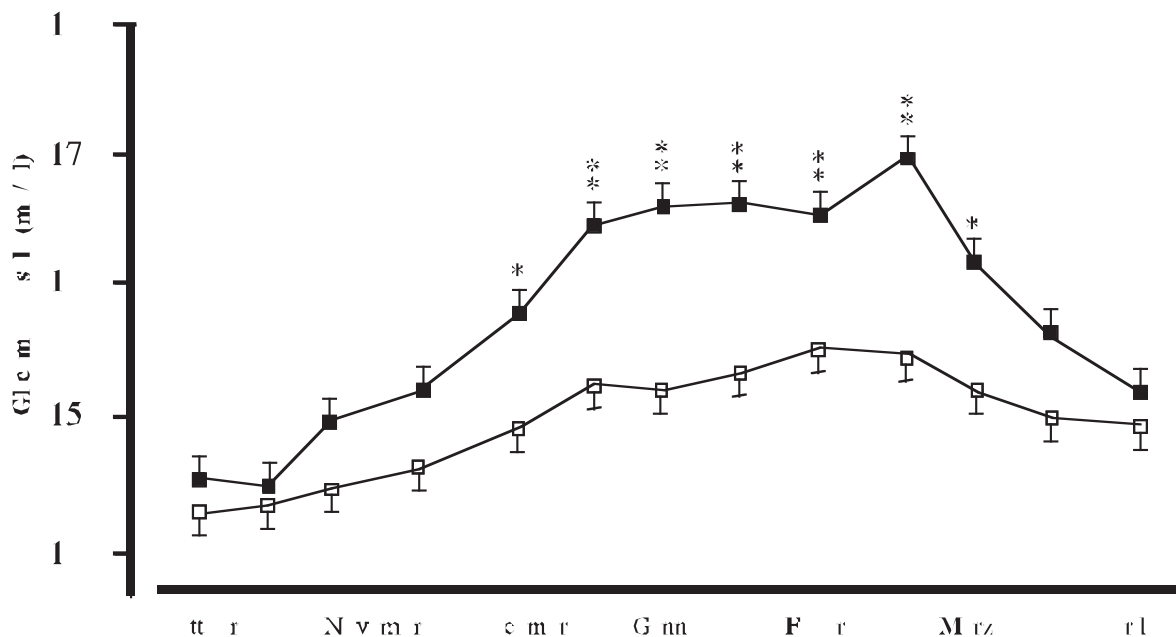
Dopo trattamento vaccinale, presumibilmente grazie alla riduzione del numero di episodi infettivi delle vie respiratorie durante il periodo invernale, tutti gli indici di controllo glico-metabolico sono risultati migliori con glicemie basali e glicemie medie giornaliere decisamente più basse (Figg. 4, 5).

Analogo l'andamento dell'HbA<sub>1c</sub> i cui livelli, significativamente aumentati durante i mesi freddi in assenza di trattamento vaccinale, nell'anno in cui è stato somministrato il vaccino sono rimasti pres-

soché immutati durante tutto l'inverno (Fig. 6). È noto che i valori della glicemia possono subire modifiche pressoché immediate, da un giorno all'altro, per variazioni anche piccole di dieta e/o attività fisica. Al contrario i livelli dell'HbA<sub>1c</sub> sono molto più stabili nel tempo rispecchiando i valori medi della glicemia durante i 40-50 giorni antecedenti e rappresentano quindi un indice assai più affidabile di controllo glicemico. Un aumento dei livelli di HbA<sub>1c</sub> nei pazienti non sottoposti a trattamento vaccinale indica quindi il perdurare di una condizione di aumentati livelli glicemici.

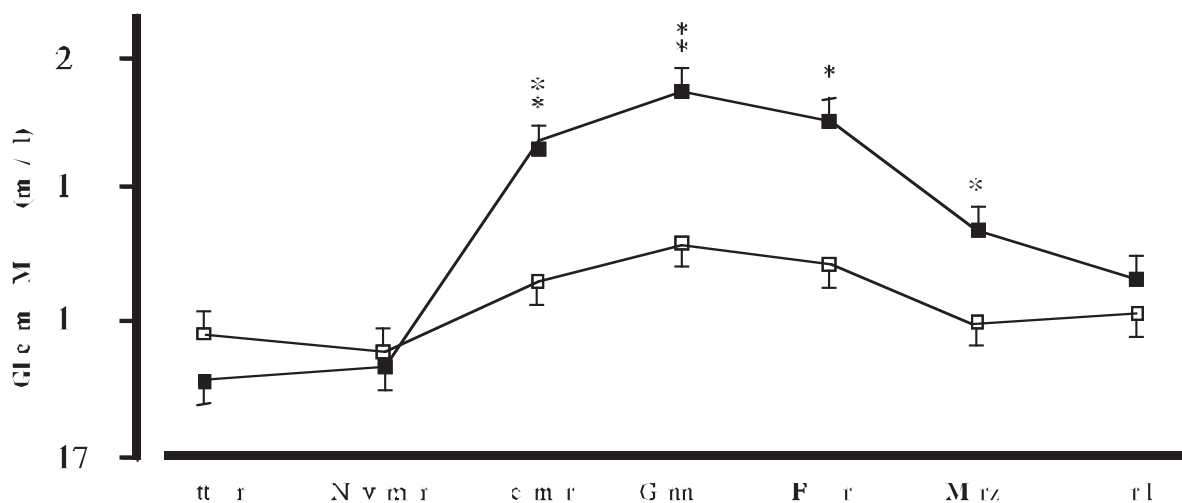
Se poi si considera che l'aumento di un solo punto percentuale dell'HbA<sub>1c</sub> determina un aumento intorno al 20% di retinopatia e neuropatia diabetica e intorno al 16% del rischio cardiovascolare<sup>39</sup>, si comprende che ogni riduzione, anche limitata, dell'HbA<sub>1c</sub> è di rilevante importanza clinica.

In conclusione i risultati di questo nostro studio confermano l'efficacia di un trattamento vaccinale preventivo con liofilizzato batterico orale a somministrazione trans-mucosale nella profilassi dei fatti flogistici acuti a carico delle vie aeree superiori anche in una popolazione particolarmente a rischio,



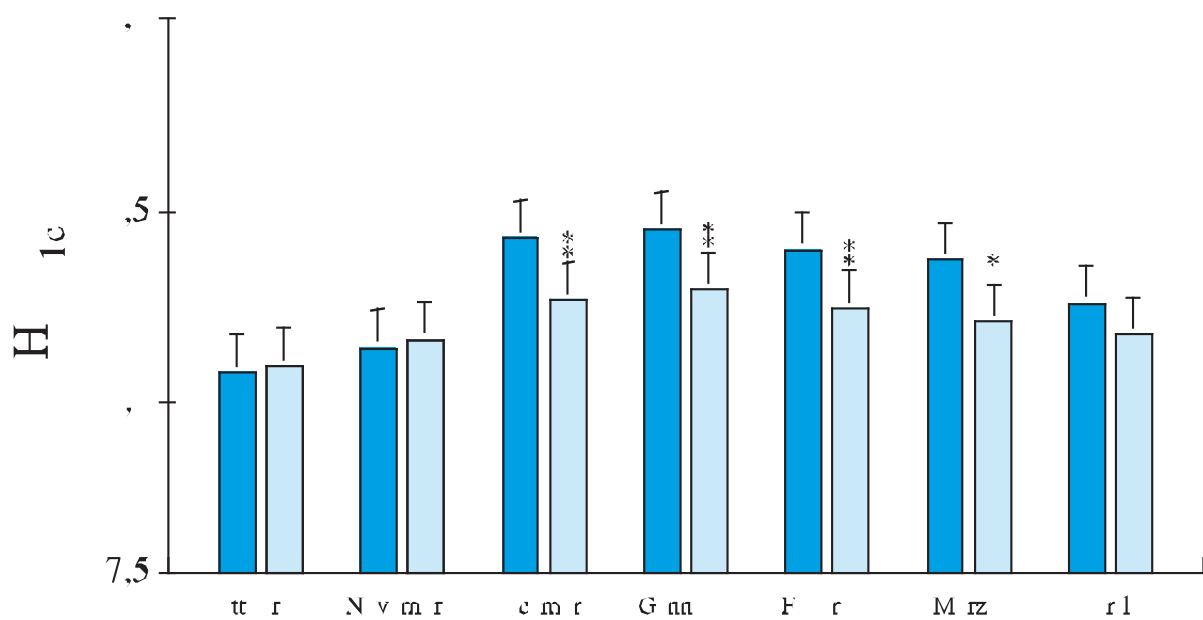
**Figura 4.** Valori di glicemia a digiuno determinati durante il periodo di studio ad intervalli quindicinali senza (quadrati pieni) e con (quadrati vuoti) trattamento vaccinale.

\* =  $p < 0,01$ ; \*\* =  $p < 0,005$ .



**Figura 5.** Valori delle medie glicemiche giornaliere determinate durante il periodo di studio sulla base dei profili glicemici diurni ad intervalli mensili senza (quadrati pieni) e con (quadrati vuoti) trattamento vaccinale.

\* =  $p < 0,01$ ; \*\* =  $p < 0,005$ .



**Figura 6.** Livelli di emoglobina glicosilata ( $HbA_{1c}$ ) determinati senza (barre più scure) e con (barre più chiare) trattamento vaccinale.

\* =  $p < 0,01$ ; \*\* =  $p < 0,005$ .

sia perché anziana, sia perché diabetica. In più negli anziani diabetici la riduzione di numero e di durata degli episodi flogistici acuti delle vie respiratorie risulta utile anche nel mantenere un buon controllo del compenso glicemico durante i mesi invernali, evitando quel deterioramento del controllo glicemico in cui si riverbera ogni fatto flogistico. Sebbene interessanti, si tratta comunque di risultati preliminari che necessitano di essere confermati in ulteriori studi condotti su più ampie casistiche. D'altra parte gli effetti biologici negativi degli episodi flogistici acuti a carico delle vie aeree superiori sono particolarmente evidenti nel paziente diabetico nel quale si traducono in un immediato, evidente scompenso metabolico. Sebbene tali effetti possano essere meno appariscenti ed eclatanti in pazienti non diabetici, riteniamo che il "modello diabete" utilizzato in questo studio sottolinei l'utilità di un trattamento preventivo con lisati batterici in altre popolazioni a rischio: anziani, bambini con infezioni bronchiali ricorrenti, cardiopatici, soggetti con BPCO.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Rampulla C, Arossa W, Cerveri I. *Broncopneumopatie croniche ostruttive. Epidemiologia e aspetti socio-economici*. Rassegna di patologia dell'Apparato Respiratorio 1998;13:460-5.
- 2 www.istat.it: "L'Italia in cifre 2000".
- 3 Russo C, Schwab R, Weksler ME. *Immune dysregulation associated with ageing*. Aging Immunol Infect Dis 1990;2:211-16.
- 4 Wade AW, Green-Johnson J, Szewczuk MR. *Functional changes in systemic and mucosal lymphocyte repertoires with age: an update review*. Aging Immunol Infect Dis 1988;1:65-7.
- 5 Nielsen H, Bonde J. *Association of defective monocyte chemotaxis with recurrent exacerbations in chronic obstructive lung disease*. Eur J Resp Dis 1986;68:200-6.
- 6 Lebowitz MD. *Respiratory changes of aging*. In: Kent B, Butler RN, eds. *Human Aging Research: concepts and Techniques*. New York: Raven Press Ltd 1988:263-76.
- 7 Reichel J. *Pulmonary problems in the elderly*. In: Reichel W, ed. *Clinical Aspects of Aging*. Third Edition. Baltimore: Williams & Wilkins 1989:99-105.
- 8 Rodriguez-Roisin R. *Toward a consensus definition for COPD exacerbations*. Chest 2000;117:398S-401S.
- 9 Murray C, Lopez AD. *Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study*. Lancet 1997;349:1498-504.
- 10 The National Lung Health Education Program Executive Committee. *Strategies in preserving lung health and preventing COPD and associated diseases*. Chest 1998;113:123S-63S.
- 11 ISTAT. *Cause di morte anno 1994*. Edizione 1997.
- 12 www.sanita.it/sdo/Dati97.
- 13 Ball P, Make B. *Acute exacerbations of chronic bronchitis. An international comparison*. Chest 1998;113:199S-204S.
- 14 Sethi S. *Infectious etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis*. Chest 2000;117:380S-5S.
- 15 Watanakunakorn C. *Acute exacerbation of chronic bronchitis*. Chest 2000;118:1523-5.
- 16 Sethi S, Muscarella K, Evans N. *Airway inflammation and aetiology of acute exacerbations of chronic bronchitis*. Chest 2000;118:1557-65.
- 17 Hill SL, Mitchell JL, Stockley RA. *The role of Haemophilus influenzae in COPD*. Chest 2000;117:293S.
- 18 Puigdollers JM, RodésSerna D, Hernandez del Rey L, Tillo Barruffet MT, JofreToroella J. *Immunoglobulin production in man stimulated by an orally administered bacterial lysate*. Respiration 1980;40:142-55.
- 19 Behling UH, Nowotny A. *Immunostimulation by LPS and its derivatives*. In: Friedman H, Klein T, Szentivany A, eds. *Immunomodulation by bacteria and their products*. New York: Plenum Press 1981.
- 20 McGhee J, Mestecky J, Dertzbaugh MT, Eldrige JH, Hirasawa M, Kiyono H. *The mucosal immune system: from fundamental concepts to vaccine development*. Vaccine 1992;10:75-88.
- 21 Bessler WG, Sedelmeier E. *Biological activity of bacterial cell wall components: immunogenicity and immunostimulating bacterial extract*. Arzneimittel Forsch 1993;43:502-7.
- 22 Palmieri G, Ambrosi G, Palmieri R, Guidoboni A. *Immunomodulating effects of a bacterial lysate in elderly subjects*. Curr Ther Res 1987;42:1194-2000.
- 23 Rutishauer M, Pitzke P, Grevers G, vanAubel A, Elsasser U, Kammereit A. *Use of polyvalent bacterial lysate in patients with recurrent respiratory tract infections: results of a prospective, placebo-controlled randomized, double-blind study*. Advan Ther 1998;15:330-40.
- 24 Grevers G, Palacios OA, Rodriguez B, Abel S, vanAubel A. *Treatment of recurrent respiratory tract infections with a polyvalent bacterial lysate in patients with: results of an open prospective, multinational*. Advan Ther 2000;17:103-15.
- 25 Seymour A, Phear D. *The cause of death in diabetes mellitus. A study of diabetic mortality in the Royal Adelaide Hospital from 1956 to 1960*. Med J Austr 1963;1:890-4.
- 26 Naghibi M, Smith RP, Baltch AL. *The effects of diabetes mellitus on chemotactic and bactericidal activity of human polymorphonuclear leukocytes*. Diab Res Clin Pract 1987;4:27-35.
- 27 Bagdade JD, Rooth RK, Bulger RJ. *Impaired leukocyte function in patients with poorly controlled diabetes*. Diabetes 1974;23:9-15.

- <sup>28</sup> Glodstein E, Green GM, Seamans C. *The effect of acidosis on pulmonary bactericidal function.* J Lab Clin Med 1970;75:912-6.
- <sup>29</sup> Repine JE, Clawson CC, Goetz FC. *Bacterial function of neutrophils from patients with acute bacterial infections and from diabetics.* J Infect Dis 1980;142:869-75.
- <sup>30</sup> Soler NB, Bennett MA, Fitzgerald MG, Malins JM. *Intensive care in the management of diabetic ketoacidosis.* Lancet 1973;1:951-4.
- <sup>31</sup> Khurana RC, Younger D, Ryan JR. *Characteristics of pneumonia in diabetes.* Clin Res 1973;21:629 (abstract).
- <sup>32</sup> Garancini MP. *L'epidemiologia del diabete non-insulino-dipendente e della ridotta tolleranza al glucosio.* In: Vaccaro O, Bonora E, Bruno G, Garancini MP, Muntoni S, eds. *Il diabete in Italia.* Milano: Kurtis 1996:17-30.
- <sup>33</sup> The DAI study group. *The DAI prospective study on macrovascular complications in patients with type 2 diabetes. Characteristics of the study population.* Ann Ist Super Sanità 2001;37:289-96.
- <sup>34</sup> Gregorio F, Ambrosi F, Manfrini S, Velussi M, Carle F, Testa I, Merante D, Filipponi P. *Poorly controlled elderly type 2 diabetic patients: the effects of increasing sulphonylurea dosages or adding metformin.* Diabetic Med 1999;16:1016-24.
- <sup>35</sup> Gregorio F. *Il trattamento antidiabetico nell'anziano: scelte difficili per una popolazione in crescita.* Scripta Medica 2000;3:243-52.
- <sup>36</sup> Pellegrino M, Palmieri B, Zanasi A. *Studio multicentrico sull'attività immunostimolante di un lisato batterico.* Boll Ist Sieroter Milan 1987;66:247-53;1987.
- <sup>37</sup> Carta P, Zedda S, Locci F, Lisci ML, Bande M, DelGiacco GS. *Double-blind, randomized clinical trial of a bacterial immunomodulator in chronic obstructive bronchopneumonic infections.* Int J Immunotherapy 1994;10:25-33.
- <sup>38</sup> Moratti G, Canepa GS, Scelsi F, Moratti M. *Impiego dei lisati batterici nelle immunodepressioni post-operatorie in ORL.* Orl Ped 1999;10:81-8.
- <sup>39</sup> UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33).* Lancet 1998;352:837-53.



# Caso clinico

## Le difficoltà di un medico attento e aggiornato

### COME LEGGERE IL CASO CLINICO

Il caso clinico è presentato in tre blocchi temporali.

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

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

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

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

### Carlo Giorda

Unità Dipartimentale  
Malattie Metaboliche e  
Diabetologia, ASL 8,  
Regione Piemonte,  
Chieri (TO)

### GLI ATTORI

*Dott. Xx.* Diabetologo ospedaliero di 42 anni, è responsabile di un ambulatorio dedicato con infermiera a tempo pieno e dietista 6 ore settimanali. Ha possibilità di ricoverare nel reparto di medicina, da cui proviene, ma non possiede Day Hospital. Attento e meticoloso, partecipa a corsi di aggiornamento e rivede periodicamente le linee guida di interesse endocrino-metabolico su internet.

*Signor G.M.* Paziente di 67 anni, maschio, pensionato. Diabete di tipo 2 da 17 anni. Kg 71, h 172. Non fuma, assume 200-250 ml vino rosso die. P.A. 140/85; ipertensione arteriosa trattata da 5 anni (sempre con doxazosin); clearances urinaria creatinica 45 ml/min; proteinuria 1,9 g die; esame urine: positività alle proteine e lieve glicosuria; HbA<sub>1c</sub> 8,2%. Profilo in autocontrollo: colazione 138-231, pranzo 161-249, cena 184-233 mg dl. Colesterolo totale 238 mg/dl; HDL 41 mg/dl; trigliceridi 119 mg/dl; emocromo: Hb 11,2 GR 3.200.000 GB 6.500; enzimi epatici nella norma. Terapia in atto: glicenclamide 5 mg + metformina 500 mg 3 volte die, insulina intermedia 14 u ore 23.00, doxazosin 4 mg die.

### LA STORIA CLINICA

Il paziente a seguito di una gastroenterite virale si è recato in pronto soccorso dove un ECG di controllo ha evidenziato un'onda Q

### Obiettivi

*Rivedere le linee guida per la gestione del paziente cardiopatico e nefropatico  
Formazione, aggiornamento e organizzazione del diabetologo*

### Corrispondenza

giordaca@tin.it

superiore a 1,5 mm in D2 D3 AVF ma con enzimi cardiaci, ripetuti nelle 24 ore, negativi. G.M., dimesso dal PS con diagnosi di possibile cardiopatia ischemica in diabetico, giunge al Servizio di Diabetologia per arruolamento al servizio. Non è più seguito in ambiente specialistico da circa 18 mesi perché trasferitosi da altra regione. Il dott. Xx decide di approfondire l'aspetto cardiologico:

#### Schema 1

(vedi commenti a tali scelte a pag. successiva)

Scegli un'opzione *diagnostica* da consigliare al diabetologo:

- 1) richiedere un ecocardiogramma
- 2) richiedere una prova da sforzo
- 3) richiedere una visita cardiologica

Scegli un'opzione *terapeutica* da consigliare al diabetologo:

- 1) passare a insulina triiniettiva (rapida a colazione e pranzo e miscela 30/70 a cena), sospendere glibenclamide e metformina, aggiungere aspirina, ramipril 5 mg die, simvastatina 20 mg serale)
- 2) passare a metformina 2,5 g/die, sospendere glibenclamide e lasciare insulina serale, aggiungere aspirina e ramipril 5 mg/die
- 3) come l'opzione 1, ma con irbesartan 300 mg al posto del ramipril

... il dott. Xx crede nella dimensione internistica della diabetologia e, prima di consultare il cardiologo, richiede un ecocardiogramma al fine di avere un'indicazione certa se l'onda Q sottende una necrosi inferiore. Per fare questo inizia la procedura di tutti gli ambulatori specialistici: lettera/referto al medico curante che segnala il quesito clinico e consiglia l'esame ecografico. Il curante invia G.M. all'ambulatorio di ecocardiografia, segue attesa di 50 giorni e il dott. Xx rivede G.M. dopo più di 2 mesi.

Il referto dell'ecocardio segnala area ipocinetica in infero-posteriore a conferma dell'ipotesi di un IMA inferiore silente. La frazione di eiezione è buona, > 55%. Il compenso è migliorato (HbA<sub>1c</sub> 7,2%), la pressione è 115/75 mm/Hg.

Il sott. Xx consulta internet, in particolare il sito w.w.w. guidelines.com per le linee guida e compie una ricerca di aggiornamento su PubMed. Decide quindi di mantenere la terapia precedentemente scelta, aggiunge l'atenololo, invia il paziente dal medico curante con una lettera, consigliando una consulenza dal cardiologo che prenda in esame la possibilità di effettuare una coronarografia e pro-

#### Schema 2

(vedi commenti a tali scelte a pag. successiva)

Scegli un'opzione *diagnostica* da consigliare al diabetologo:

- 1) rivalutare il paziente con esami a 3 mesi
- 2) richiedere una visita cardiologica per studio emodinamico
- 3) richiedere una visita cardiologica e nefrologica

Scegli un'opzione *terapeutica* da consigliare al diabetologo:

- 1) ridurre la terapia antipertensiva sospendendo il doxazosin
- 2) prescrivere una dieta ipoproteica 0,8 g per kg di peso
- 3) lasciare tutto invariato aggiungendo atenololo

cedere a rivascolarizzazione. Consiglia anche un controllo dal nefrologo, per impostare un'adeguata terapia per la nefropatia conclamata che sembra emergere con certezza dagli esami.

## PARTE 2

Il dott. Xx rivede il paziente G.M. sette mesi dopo. Il paziente non si è presentato al controllo a tre mesi perché vi sono stati rallentamenti nella gestione clinica: il cardiologo, ricevuta la richiesta di visita per eventuale studio emodinamico, ha proposto al curante una scintigrafia dinamica ritenendola più pertinente al caso in questione. Il curante ha dato via libera ma tra prenotazione esame ed esecuzione sono passati 55 giorni. Il cardiologo ha poi proceduto ad una coronarografia e angioplastica sulla coronaria destra con applicazione di stent. Ha dimesso il paziente con aggiunta di ticlopidina ma per motivi non chiari è stata sospesa la statina. Il paziente si presenta in terapia biiniettiva perché, riferisce, il giorno dopo lo studio emodinamico è andato in ipoglicemia verso le 13.30 per cui gli è stata sospesa l'insulina del pranzo. Nessuno ha poi più riconsiderato di reintrodurla.

Il nefrologo ha confermato la diagnosi di nefropatia e consigliato e prescritto una dieta ipoproteica 0,6 g/kg ma il paziente, perché poco convinto, non l'ha ancora iniziata.

## DOMANDA FINALE

Quale è il punto più debole della gestione clinica del dott. Xx?

**Commenti allo Schema di scelte 1****Opzione diagnostica**

1) Richiedere un ecocardiogramma. *La maggior parte delle linee guida consigliano di confermare una necrosi elettrica con l'indagine ecocardiografica per avere certezze sulla effettiva presenza di lesioni. Una scelta di tale tipo denota una volontà di gestire personalmente il problema delle complicanze coronariche.*

2) Richiedere una prova da sforzo. *Il test ergonomico è utile nello screening della malattia coronarica silente, soprattutto in presenza di fattori di rischio plurimi. In questo caso, essendo già presente una lesione elettrica, potrebbe essere più indicato confermare con le informazioni morfologiche e dinamiche tipiche dell'ecocardiogramma.*

3) Richiedere una visita cardiologica. *Tale scelta può essere corretta, si demanda tutto allo specialista. Si perde però in capacità diagnostica e si sminuisce la dimensione internistica della diabetologia.*

**Opzione terapeutica**

1) Passare a triiniettiva (rapida a colazione e pranzo e miscela 30/70 a cena), aggiungere aspirina, ramipril 5 mg die, simvastatina 20 mg serale. *Paziente con probabile infarto recente, con danno renale e in compenso mediocre: l'introduzione di insulina è ineccepibile. Il ramipril è utile per ambedue i danni, cardiaco e renale, statina e ASA per la prevenzione secondaria.*

2) Passare a metformina 2,5 g/die, lasciare insulina bedtime, aggiungere aspirina e ramipril 5 mg die. *La metformina ha forti evidenze di prevenzione cardiovascolare ma in questo caso la funzionalità renale e la possibilità che l'infarto sia recente inducono a cautela.*

3) Passare a triiniettiva (rapida colazione e pranzo e 30/70 a cena), aggiungere aspirina, irbesartan 300 mg die, simvastatina 20 mg serale. *Usare un sartanico per cui esistono evidenze di efficacia nella nefropatia diabetica, al posto dell'ACE-inibitore, potrebbe essere giustificato da recenti evidenze che segnalano come in caso di nefropatia conclamata i sartanici siano particolarmente indicati.*

**Commenti allo Schema di scelte 2****Opzione diagnostica**

1) Rivalutare il paziente con esami a 3 mesi. *L'infarto è stabilizzato, non vi è insufficienza cardiaca, i problemi del paziente sono tanti: si potrebbe anche essere attendisti. Ma attenzione che in un paziente a rischio di evoluzione ipocinetico-dilatativa come questo, la rivascolarizzazione può rallentare il fenomeno.*

2) Richiedere una visita cardiologica per studio emodinamico. *Scelta interventista, motivata dalle ragioni di cui sopra, che si avvale di una documentazione clinica ragionata.*

3) Richiedere una visita cardiologica e nefrologica. *Come la precedente, ma si tiene anche conto dell'importante problema renale del paziente.*

**Opzione terapeutica**

1) Ridurre la terapia antipertensiva sospendendo il doxazosin. *Discutibile. La pressione del paziente, al di sotto delle indicazioni delle linee guida, non può che essere salutare. Qualcuno potrebbe obiettare che nello studio Allhat il doxazosin ha dato problemi ma si trattava di pazienti in scompenso emodinamico.*

2) Prescrivere una dieta ipoproteica 0,8 g/kg. *È un'indicazione che ha dalla sua evidenze sperimentali per l'insufficienza renale in generale.*

3) Lasciare tutto invariato. *La terapia è ragionata stando buoni risultati. In questo caso si preferisce demandare al nefrologo il parere sull'apporto proteico.*

**BIBLIOGRAFIA**

- 1 Smith SC Jr, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Cerqueira MD, Dracup K, et al. *AHA/ACC Guidelines for Preventing Heart Attack and Death in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease: 2001 update. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology.* J Am Coll Cardiol 2001;38:1581-3.
- 2 Wood D, DeBacker G, Faergam O, Graham I,

Mancia G, Pyörälä K for the task force. *Prevention of coronary disease in clinical practice: recommendation of the second Joint Task Force of European and other societies on Coronary Prevention.* Atherosclerosis 1998;140:99-270.

- 3 International Diabetes Federation, European Diabetes Policy Group. *A desktop guide to type 2 diabetes mellitus.* Diabetic Medicine 1999;15:715-30.
- 4 <http://www.cochrane.co.uk>: *Systems for routine surveillance for people with diabetes*
- 5 <http://www.guidelines.com>
- 6 Deferrari G, Ravera M, Deferrari L, et al. *Renal and cardiovascular protection in type 2 diabetes mellitus: angiotensin II receptor blockers.* J Am Soc Nephrol 2002;13(Suppl.3):S224-9.
- 7 Grundy SM, Howard B, Smith S Jr, Eckel R, Redberg R, Bonow RO. *Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular Disease: executive summary: conference proceeding for healthcare professionals from a special writing group of the American Heart Association.* Circulation 2002;105:2231-9.

### **Risposta e commento alla domanda finale**

*Il dott. Xx si aggiorna e cerca di impostare l'iter diagnostico e terapeutico nel modo più ragionato possibile. Tuttavia ha seri problemi organizzativi. Infatti i tempi che intercorrono tra l'invio e l'esecuzione di esami o consulenze specialistiche sono inaccettabili e rischiano di avere ricadute negative sulla malattia del paziente. Certamente un'opera preventiva di contatto con il medico di medicina generale e con il cardiologo, unitamente alla condivisione di un protocollo comune, avrebbe potuto portare a prenotazioni riservate o a percorsi preferenziali per il paziente ad alto rischio. Avrebbe altresì evitato variazioni sul tema, come la scintigrafia miocardica e avrebbe accelerato i tempi. Non solo, il paziente non si sarebbe trovato "abbandonato a se stesso" ma sarebbe ritornato con più facilità al servizio di diabetologia e le indebite interruzioni di terapia sarebbero state notate prima. Lo stesso vale per i rapporti con il nefrologo in tema di nefropatia.*

*L'organizzazione è come un farmaco, può migliorare la prognosi dei pazienti. Le dimostrazioni in letteratura, in*

*numerosi campi, sono molte: proprio al diabete di tipo 2 la Cochrane Collaboration dedica la conclusione di una metanalisi in cui asserisce che gli interventi organizzativi, soprattutto il richiamo (recall), periodico e costante, del paziente sono il fattore che più è in grado di migliorare l'esito dell'assistenza.*

*Ma per fare questo bisogna avere il coraggio di partire e organizzarsi. Il Dott. Xx potrebbe obiettare che ha troppe visite, che ha solo un'infermiera e che non sa dove trovare il tempo per dedicarsi a organizzare. Se si è persuasi che il miglior iter diagnostico terapeutico ha un impatto positivo sul decorso della malattia, ci si deve anche convincere che merita fare qualche visita in meno ma trovare del tempo per affrontare un tema così fondamentale. Il solo rapporto interpersonale, la discussione, la condivisione di verbali di riunione con altri colleghi sono in grado di migliorare i flussi e dare avvio al quel processo assistenziale trasversale, che è la gestione integrata di una malattia cronica. Nel tempo i risultati saranno sicuramente visibili.*

# Caso clinico

## Un caso ad alto rischio cardiovascolare: soggetto con sindrome metabolica

### COME LEGGERE IL CASO CLINICO

Il caso clinico è presentato in tre blocchi temporali.

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

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

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

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

**Marcello Previti,  
Domenico Cucinotta**

U.O. di Malattie  
Metaboliche, Dipartimento  
di Medicina Interna,  
Azienda Ospedaliera  
Universitaria di Messina

### Scheda del caso clinico

C.D., di anni 56, sesso maschile, insegnante.

*Anamnesi familiare:* gentilizio positivo per diabete mellito (la madre, un fratello) e per malattie cardiovascolari (il padre, deceduto per ictus cerebrale a 70 anni).

*Anamnesi fisiologica:* nato a termine da parto eutocico, normale sviluppo psico-somatico, abile al servizio di leva, sposato con 3 figli in apparente buona salute. Fumatore (20 sigarette/die), buon mangiatore, modico bevitore, sedentario. Alvo e diuresi regolari.

*Anamnesi patologica remota:* nulla di rilevante sino ad alcuni anni orsono quando, in seguito ad accertamenti occasionali, gli sono stati riscontrati valori glicemici a digiuno di 120 mg/dl e modico aumento dei valori pressori, di cui non ricorda l'entità. Il sanitario curante ha consigliato terapia dietetica, che però il paziente non ha eseguito.

*Anamnesi patologica prossima:* da alcuni mesi il paziente riferisce sintomatologia caratterizzata da astenia, vertigini di tipo soggettivo, transitori offuscamenti del visus, modesta dispnea da sforzo.

Consultato il medico curante, questi ha controllato i valori pressori (160/95 mmHg) ed ha eseguito una glicemia estemporanea, che è risultata superiore a 200 mg/dl e per tale motivo gli ha consigliato di rivolgersi al nostro centro di diabetologia.

### Obiettivi

*Porre diagnosi di sindrome metabolica e attuare i provvedimenti necessari per ridurre l'elevato rischio cardiovascolare ad essa connesso*

### Corrispondenza

domenico.cucinotta@unime.it



**1° STEP**

*I visita in ambulatorio:* altezza cm 170, peso kg 94, circonferenza vita 110 cm, P.A. 165/100 mmHg. All'esame obiettivo del torace suono di percussione lievemente iperfonetico, murmure vescicolare indebolito e modesto respiro aspro diffuso su tutto l'ambito polmonare. Aia cardiaca nei limiti; all'auscultazione rinforzo del secondo tono sul focolaio aortico; attività cardiaca valida, ritmica, normofrequente. Polsi palpabili in tutte le sedi periferiche. Addome di forma globosa, ben trattabile in tutti i quadranti, non dolente. Fegato debordante 2 cm dall'arcata costale, di consistenza parenchimatosa, superficie liscia e decorso regolare. Milza non palpabile. Nulla di patologico a carico delle estremità inferiori.

### Domanda: quale approfondimento diagnostico è opportuno eseguire?

Il paziente viene ricoverato in Day Hospital, dove esegue:

- glicemia = a digiuno 176 mg/dl, 2 ore dopo colazione 188;
- HbA<sub>1c</sub> = 8,5% (v.n. 4-6);
- colesterolo totale 198 mg/dl; colesterolo HDL = 36 mg/dl; trigliceridi = 288 mg/dl;
- GOT = 28 UI; GPT = 54 UI; gamma-GT = 88 (v.n. < 35);
- microalbuminuria (raccolta delle urine della notte) = 16 µg/min.;
- insulinemia a digiuno = 26 µU/ml; indice HOMA 11,3 (v.n. < 5);
- altri esami di laboratorio = nei limiti della norma (compreso esame urine standard);
- Ecg = nei limiti della norma;
- ecocolordoppler dei tronchi sopraortici = ispessimento medio intimale diffuso, con placca fibrotica dello spessore di 3 mm e della lunghezza di 10 mm a carico della carotide esterna di sinistra;
- esame fundus oculi = rari microaneurismi in OO.

### Domanda: quale programma terapeutico intraprendere?

Viene raccolta una accurata anamnesi dietologica e concordato con il paziente un piano alimentare che prevede un introito giornaliero di 1300 Kcal

(55% carboidrati, 25% lipidi di cui l'80% insaturi). Viene anche consigliata una attività fisica moderata (passeggiata giornaliera di 1 h a passo veloce) e prescritta terapia farmacologia con acido acetilsalicilico (ASA) 100 mg/die in formulazione gastroprotetta. Viene fissato un appuntamento in ambulatorio dopo 45 giorni

**2° STEP**

*II visita in ambulatorio:* peso kg 93, P.A. 150/90, esame obiettivo sostanzialmente invariato, tranne scomparsa del respiro aspro diffuso al torace.

Esami di laboratorio:

- glicemia a digiuno = 150 mg/dl, 2 ore dopo colazione = 172, 2 ore dopo pranzo = 168;
- trigliceridi = 220 mg/dl.

Il paziente riferisce di aver smesso di fumare ma di avere difficoltà a seguire il regime alimentare

### Domanda: è opportuno modificare il piano terapeutico?

Viene aggiunta, alla terapia precedente, metformina 500 mg 2 volte al giorno per 15 gg, poi 1 g 2 volte al giorno. Viene fissato appuntamento per controllo dopo ulteriori 45 giorni

**3° STEP**

*III visita:* peso kg 90, P.A. 145/85, es. obiettivo invariato, esami di laboratorio:

- glicemia a digiuno 126 mg/dl, 2 ore dopo colazione 144, 2 ore dopo pranzo 140, 2 ore dopo cena 135;
- HbA<sub>1c</sub> 7,7%
- trigliceridi 188 mg/dl

Il paziente riferisce una migliore compliance con il regime alimentare e un miglioramento della cenesi.

### Domanda: è consigliabile una ulteriore modifica del piano terapeutico?

Viene deciso di aggiungere in terapia un ACE-inibitore alla dose di 10 mg/die e viene fissato nuovo appuntamento dopo 6 mesi.

*IV visita:* peso kg 88, P.A. 135/85 mmHg, glicemia a digiuno 121 mg/dl, 2 ore dopo colazione 136, 2

ore dopo pranzo 124, 2 ore dopo cena 144; HbA<sub>1c</sub> 6,7%, trigliceridi 168 mg/dl. Il paziente riferisce pieno benessere.

## DISCUSSIONE DEL CASO CLINICO

Il paziente può essere inquadrato come affetto da sindrome metabolica, dal momento che sono presenti diabete mellito di tipo 2, ipertensione arteriosa, ipertrigliceridemia con basso colesterolo HDL e obesità centrale; inoltre la valutazione della sensibilità all'insulina con il modello omeostatico (HOMA) dimostra la presenza di una condizione di insulino-resistenza, elemento fisiopatologico caratteristico della sindrome (v. avanti). Tutto ciò determina una condizione di elevato rischio cardiovascolare, al quale contribuisce l'abitudine al fumo. In realtà l'elevato rischio si è già tradotto, nel nostro paziente, in danno d'organo (presenza di lesioni ateromasiche ai tronchi sopraortici), che è già parzialmente sintomatico e che può condurre ad eventi clinici gravi di ischemia acuta, sia cerebrale che extracerebrale. Va sottolineato come tutto questo sia comparso in un soggetto che non sapeva di essere diabetico o che, per meglio dire, aveva sottovalutato in passato la sua condizione di rischio (alterata glicemia a digiuno) sia nei confronti della comparsa del diabete che degli eventi cardiovascolari.

L'obiettivo del trattamento del paziente è quello di una correzione di tutti i fattori di rischio presenti, obiettivo reso ancor più stringente dalla documentazione di un iniziale danno vascolare.

Poiché è noto che una modifica dello stile di vita (alimentazione corretta e attività fisica adeguata, finalizzate alla perdita di peso) può decisamente migliorare lo stato di insulino-resistenza e, attraverso questa via, i fattori di rischio connessi, è doveroso in prima istanza percorrere questa strada. Sempre nell'ambito delle modifiche dello stile di vita va sottolineata l'importanza di ottenere la sospensione del fumo, fattore che incrementa ulteriormente il rischio vascolare. La scelta di associare da subito terapia con ASA è dettata dal fatto che il danno vascolare è già presente e quindi è opportuno utilizzare un intervento farmacologico antiaggregante piastrinico, di cui è documentata ampiamente l'efficacia in prevenzione secondaria.

Il riscontro, al successivo controllo, di risultati solo in parte soddisfacenti, con modesta perdita di

peso e persistenza di valori glicemici e pressori ancora lontani dagli obiettivi terapeutici (v. avanti), ha indotto i sanitari ad aggiungere un farmaco di provata efficacia sulla insulino-resistenza e cioè la metformina, prescritta ad un dosaggio progressivamente crescente allo scopo di ridurre il rischio di effetti collaterali a livello gastrointestinale. Questo provvedimento sembra aver sortito un buon risultato sul piano del controllo glicemico che appare soddisfacente al successivo controllo, probabilmente anche grazie alla discreta perdita di peso registrata e che la metformina può aver contribuito ad ottenere; però la persistenza di valori pressori non ottimali ha consigliato di attuare, in aggiunta al precedente, un trattamento farmacologico con un ACE-inibitore.

L'efficacia di questa strategia di intervento multifattoriale è dimostrata dal riscontro, al successivo controllo a distanza, di una quasi completa normalizzazione dei fattori di rischio. È verosimile che questi risultati si tradurranno, nel tempo, anche in un miglioramento del quadro strumentale di danno vascolare e nella prevenzione di eventi clinici maggiori.

## DISCUSSIONE GENERALE

Diabete mellito di tipo 2 e ipertensione arteriosa sono condizioni assai spesso associate; infatti fino al 70% dei pazienti con diabete di tipo 2 è anche iperteso, mentre la prevalenza di ipertensione nella popolazione generale non supera il 25-30%<sup>1</sup>. Accanto a queste patologie è comune poi il riscontro, nello stesso paziente, di obesità (specie obesità centrale o viscerale) e di iperlipoproteinemia di tipo IV (ipertrigliceridemia con basso colesterolo HDL), anch'essi fattori di rischio vascolare ben noti. La coesistenza di queste alterazioni non è casuale ma è giustificata dalla presenza di un meccanismo fisiopatologico comune e cioè una condizione di ridotta attività biologica dell'insulina o insulino-resistenza. Il quadro clinico che risulta dalla combinazione di questi fattori (e di altri, meno frequenti) è stato infatti dapprima definito "sindrome da insulino-resistenza" ed oggi ha ricevuto, con il termine di "sindrome metabolica" il riconoscimento da parte dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e l'inserimento ufficiale, con un proprio codice, nella classificazione internazionale delle malattie (ICD-9), a conferma dell'importanza della individuazione e del tratta-

**Tabella I**

Criteri diagnostici per la sindrome metabolica.

O.M.S. (da 2)

Intolleranza glucidica (diabete o IGT)  
e/o insulino-resistenza + almeno 2 di:

- Alterato metabolismo glucidico (diabete o IGT o IFG)
- Insulino-resistenza (clamp)
- Iperensione ( $\geq 140/90$  mmHg)
- Ipertrigliceridemia ( $\geq 150$  mg/dl)
- Basso HDL ( $\leq 35$  uomini, 40 donne)
- Obesità (rapporto vita/fianchi  
> 0,9 uomini, 0,85 donne o BMI > 30)
- Microalbuminuria ( $\geq 20$   $\mu$ g/min)

ATP III (da 4)

Almeno 3 di:

- Glicemia a digiuno  $\geq 110$  mg/d
- HDL < 40 uomini, 50 donne
- Trigliceridi  $\geq 150$
- Circonferenza vita > 102 cm uomini, 88 donne
- Pressione arteriosa  $\geq 130/85$

mento dei soggetti affetti, con l'obiettivo di ridurre l'elevato rischio cardiovascolare.

Negli ultimi anni sono stati proposti diversi criteri diagnostici per la sindrome metabolica (Tab. I). Secondo l'OMS<sup>2</sup> per porre diagnosi occorre la presenza di alterazioni manifeste del metabolismo glucidico (diabete mellito di tipo 2 o ridotta tolleranza glucidica-IGT o alterata glicemia a digiuno-IFG) e/o di una documentata (con la tecnica del clamp euglicemico) insulino-resistenza associata ad almeno 2 delle seguenti condizioni: alterazioni del metabolismo glucidico, ipertensione arteriosa, obesità centrale, ipertrigliceridemia con basso HDL, microalbuminuria. La difficoltà di valutare con la complessa tecnica del clamp la insulino-resistenza può essere superata con l'uso del modello omeostatico (HOMA), che dà risultati sovrapponibili e che può essere calcolato facilmente con la formula<sup>3</sup>: "insulinemia a digiuno (mU/ml) x glicemia a digiuno (mmol/l)/22,5". Un'altra proposta è quella avanzata dal *National Cholesterol Education Program* americano<sup>4</sup> e cioè la presenza di almeno 2 dei seguenti criteri: iperglicemia, iper-

tensione, ipertrigliceridemia, basso colesterolo HDL, obesità addominale; questa proposta ha l'evidente vantaggio di una più facile applicabilità clinica. Utilizzando questi criteri la prevalenza della sindrome metabolica oscilla, nelle popolazioni occidentali tra il 20 e il 30%, dato estremamente preoccupante soprattutto in considerazione dell'elevato rischio cardiovascolare di cui essa è gravata; è dimostrato infatti che un soggetto con sindrome metabolica ha un rischio superiore a quello della popolazione generale<sup>4</sup>.

**Il trattamento della sindrome metabolica**

*Correzione del sovrappeso:* le caratteristiche antropometriche e comportamentali del soggetto con sindrome metabolica (per lo più obeso o in sovrappeso, sedentario e con alimentazione incongrua, spesso fumatore) giustificano la necessità imprescindibile di un intervento mirante a modificarne lo stile di vita. In termini pratici è necessario, oltre a far smettere di fumare, far per-

**Tabella II**Obiettivi del trattamento del diabete mellito di tipo 2 (da<sup>5,6</sup>).

	American Diabetes Association	Linee guida italiane
Emoglobina glicata	< 7%	< 7
Glicemia a digiuno	90-130 mg/dl	80 - 120
Glicemia postprandiale	< 180 mg/dl	120 - 160
Pressione arteriosa	< 130/80 mmHg	< 130/85
Colesterolo LDL	< 100 mg/dl	< 115*
Trigliceridi	<150 mg/dl	< 150
Colesterolo HDL	> 40 mg/dl	> 40

\* = &lt; 100 in prevenzione secondaria.

**Tabella III**Studi clinici sull'uso dell'aspirina nella prevenzione primaria dell'infarto miocardico in soggetti con diabete mellito (da <sup>8</sup>).

Studio	N° pazienti diabetici	Durata (anni)	Dose di aspirina	Pazienti con eventi	
				aspirina	placebo
<i>Physicians' Health Study</i>	533	5	325 mg	4,0%	10,1%
ETDRS	3711	5	650 mg	9,1%	12,3%
HOT	1501	3,8	75 mg	2,3%	3,6%

dere quantità anche modeste di peso (può essere sufficiente il 5-10%) e questo può essere ottenuto con un corretto regime alimentare (moderatamente ipocalorico ed equilibrato, privilegiando gli alimenti che costituiscono la base della cosiddetta dieta mediterranea e cioè verdura, frutta, legumi e cereali) e con una attività fisica regolare e non necessariamente impegnativa (ad esempio 30-40 minuti giornalieri di camminata a passo veloce). Il risultato così ottenuto è in molti casi in grado di riportare entro gli obiettivi desiderati i valori dei fattori di rischio presenti.

Nella Tabella II sono elencati gli obiettivi che dovrebbero essere raggiunti in questi pazienti, sia secondo l'*American Diabetes Association* <sup>5</sup> che secondo le linee-guida delle principali società scientifiche italiane dell'area <sup>6</sup>; come si vede, si tratta di obiettivi assai simili e in ogni caso molto impegnativi, basati peraltro sulle più recenti evidenze scientifiche.

Quando le modificazioni dello stile di vita, nonostante un adeguato periodo di intervento (di almeno un paio di mesi), non vengono ottenute o non sortiscono gli effetti desiderati, è necessario associarvi l'intervento farmacologico, intervento che peraltro può essere instaurato immediatamente se i valori dei fattori di rischio sono particolarmente elevati o se sono già presenti le manifestazioni cliniche della patologia vascolare.

*Correzione dell'iperglicemia:* la presenza di uno stato di insulino-resistenza suggerisce prioritariamente l'uso di farmaci attivi su questa condizione, quali le biguanidi. La metformina è l'unico farmaco di questa classe oggi disponibile. Essa agisce con meccanismi non del tutto noti ma certamente riduce la resistenza all'azione dell'insulina da parte del fegato, che in condizioni di digiuno aumenta di molto la produzione di glucosio con conseguente iperglicemia. L'efficacia della metformina anche nella prevenzione degli eventi cardiovascolari è ampiamente documentata <sup>7</sup> e il farma-

co rappresenta oggi l'agente anti-iperglicemizzante di prima scelta nel diabete mellito di tipo 2.

*Correzione dell'ipertensione:* l'intervento su questo fattore di rischio può essere condotto simultaneamente, dal momento che ormai numerose evidenze dimostrano che alcune categorie di farmaci in grado di abbassare la pressione arteriosa (ACE-inibitori e antagonisti dei recettori dell'angiotensina II) sono particolarmente efficaci nel paziente diabetico, anche nell'ottica della prevenzione di una microalbuminuria. In realtà oggi qualunque altra categoria di agenti ipotensivanti (diuretici, beta-bloccanti, calcio-antagonisti sia non che diidro-piridinici purché *long-acting*) può essere utilizzata con relativa tranquillità nel paziente con diabete mellito, essendo dimostrato che è prioritario l'obiettivo terapeutico rispetto al tipo di farmaco <sup>1</sup>.

*Il trattamento degli altri fattori di rischio:* farmaci di prima scelta nel trattamento di una eventuale dislipidemia sono le statine, dal momento che l'obiettivo primario è la riduzione del colesterolo HDL. L'associazione con un fibrato va contemplata in seconda istanza, quando cioè nonostante un buon controllo metabolico i valori dei trigliceridi si mantengono al di sopra dell'obiettivo terapeutico, considerando attentamente il rapporto rischio-benefici. Per quanto riguarda l'uso degli antiaggreganti piastrinici, se si accetta l'idea che la sola presenza del diabete di tipo 2 conferisce un rischio sovrapponibile a quello di una malattia cardiovascolare manifesta in un soggetto non diabetico <sup>4</sup>, questi farmaci andrebbero sempre prescritti in questi pazienti; le linee guida <sup>5 6</sup> comunque ne consigliano l'uso nei soggetti che, oltre al diabete di tipo 2, hanno almeno un altro fattore di rischio cardiovascolare (di fatto la stragrande maggioranza di questi pazienti) o, ovviamente, già una malattia cardiovascolare manifesta (prevenzione secondaria). In questi casi il farmaco di prima scelta rimane l'acido acetilsalicilico (ASA) a basso dosaggio e in formulazione gastroprotetta, come

ribadito di recente <sup>8</sup>, perché esistono chiare evidenze di una sua efficacia nella prevenzione primaria degli eventi cardiovascolari in studi clinici controllati che hanno arruolato anche pazienti diabetici (Tab. III).

*Il trattamento multifattoriale intensivo*: il raggiungimento degli obiettivi terapeutici attraverso la correzione, contemporanea e aggressiva, di tutti i fattori di rischio presenti nei soggetti con sindrome metabolica rappresenta una strategia impegnativa, costosa ma vincente. Lo dimostrano in maniera incontrovertibile i risultati di uno studio clinico controllato appena pubblicato, lo Steno-2 Diabetes <sup>9</sup>. In questo studio un gruppo di pazienti con diabete di tipo 2 e microalbuminuria, quasi tutti anche ipertesi, è stato randomizzato o a un trattamento convenzionale secondo protocolli standard o a un trattamento aggressivo, con obiettivi terapeutici molto rigorosi e sostanzialmente simili a quelli sopra riportati. Dopo 8 anni di trattamento i pazienti in terapia intensiva avevano un numero di eventi cardiovascolari dimezzato rispetto al gruppo di controllo, oltre ad una minore incidenza di microangiopatia e ad una regressione della microalbuminuria.

Questo studio rappresenta un ulteriore stimolo a intervenire presto e con il massimo impegno nei soggetti in cui la presenza di diabete mellito di tipo 2, obesità, ipertensione arteriosa ed altri eventuali fattori di rischio configura il quadro della sindrome metabolica e conferisce un profilo di rischio cardiovascolare particolarmente elevato.

## BIBLIOGRAFIA

- <sup>1</sup> Arauz-Pacheco C, Parrott MA, Raskin P. *The treatment of hypertension in adult patients with diabetes*. Diabetes Care 2002;25: 134-47.
- <sup>2</sup> WHO Study Group. *Definition, Diagnosis, and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications*. World Health Organization (WHO), Geneva 1999.
- <sup>3</sup> Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RL. *Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man*. Diabetologia 1985;28:412-9.
- <sup>4</sup> 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) – Adult Treatment Panel III*. JAMA 2001;285:2486-96.
- <sup>5</sup> American Diabetes Association. *Standard of medical care for patients with diabetes mellitus*. Diabetes Care 2003;26(Suppl.1):S33-S50.
- <sup>6</sup> *Linee-guida per la prevenzione cardiovascolare nel paziente diabetico*. Ital Heart J 2002;3:669-76.
- <sup>7</sup> UK Prospective Diabetes Study Group. *Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34)*. Lancet 1998;352:854-65.
- <sup>8</sup> Colwell JA, Nesto RW. *The platelet in diabetes*. Diabetes Care 2003;26: 2181-8.
- <sup>9</sup> Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen G, Parving HH, Pedersen O. *Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes*. N Engl J Med 2003;348:383-93.



# Report Congressi e Convegni

## **XIV CONGRESSO NAZIONALE AMD CATANIA 21-24 MAGGIO 2003**

Quest'anno il Congresso biennale dell'AMD si è tenuto in un posto delizioso, vicino a Catania, sulla riviera di Acireale, Acitrezza ed Acicastello, luoghi Verghiani e Viscontei, stracarichi di fascino e di fichi d'india. Il Centro Congressi era "La Perla Ionica", un Village un po' demodé, ma funzionale, con uno splendido Auditorium per le riunioni in plenaria e capienti aule per le sessioni parallele ed i corsi. Vito Borzì, responsabile del Comitato Organizzativo, ha fatto un grandissimo lavoro.

Ma i Congressi non si misurano sulla bellezza dei luoghi, bensì sulla validità dei contenuti scientifici, sull'efficacia della comunicazione, sulla capacità di dare ricadute sui comportamenti clinici degli operatori. La tradizione di AMD, fin dalla sua fondazione, è sempre stata quella di organizzare congressi nazionali con un taglio fortemente pragmatico, finalizzato più al miglioramento della qualità dell'assistenza alla persona affetta da diabete mellito, ed alla crescita culturale del diabetologo clinico, piuttosto che alla presentazione di ricerche di base. In tale campo la Società gemella, la SID, trova senz'altro la sua migliore collocazione. I tradizionali temi di AMD sono l'organizzazione delle strutture assistenziali, la TQM, la formazione del personale sanitario del team diabetologico, il costante rinforzo proprio del concetto di team pluridisciplinare e pluriprofessionale. In questo contesto la stretta cooperazione con altre società scientifiche ha portato a Catania all'organizzazione di sessioni scientifiche congiunte, in particolare con ANMCO, SIMG, OSDI e naturalmente SID. Il programma è stato vasto e direi completo: la relazione inaugurale, nella magnifica cornice del Teatro Bellini di Catania, tradizionalmente tenuta dal Presidente uscente, ha toccato un campo minato, e molto poco conosciuto dagli operatori sanitari ed in particolare dai medici. Il tema infatti era la collocazione dei Servizi di Diabetologia e più in generale dei sistemi di assistenza al cittadino diabetico nel contesto della realtà economica della sanità italiana. La relazione, attraverso una disamina dei principali macrosistemi sanitari applicati nel mondo sviluppato, è giunta alla proposta di costituire un innovativo "processo di continuità di cura" per il paziente diabetico, condiviso tra la Primary Care, i Servizi Specialistici di II e III livello ed i livelli di Specialistica correlati alle complicanze croniche della malat-

**Marco Comaschi**

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

**Corrispondenza**

m.comaschi.usl3@libero.it

tia, superando così l'ormai ingestibile sistema delle prestazioni a richiesta. Lo stesso tema è stato poi efficacemente ripreso nella relazione tenuta dal Prof. Piero Micossi, che ha ben evidenziato come si debba ormai passare da un'organizzazione basata sulla competenza specialistica a bassa accessibilità dell'utenza, ad una basata invece proprio sull'accessibilità della persona ai Servizi Sanitari.

Di grandissimo valore scientifico è stata la relazione tenuta dal Prof. Riccardo Vigneri, Presidente della SIE, sulle più recenti acquisizioni in tema di prevenzione e soprattutto sulla cura del diabete di tipo 1. Vigneri ha entusiasmato l'uditorio con la sua indiscussa capacità di rendere chiari e semplici complessi concetti di genetica e biologia molecolare.

Tra le sessioni un cenno va fatto a quelle organizzate congiuntamente all'ANMCO, che ha fatto il punto sulla situazione delle patologie cardiovascolari nella popolazione dei diabetici italiani; alla SIMG, incentrata proprio sullo stretto rapporto creatosi tra primary care e servizi specialistici di diabetologia; ed infine alla SID, durante la quale è stato trattato lo scottante tema dell'autocontrollo domiciliare della glicemia. Ospite illustre Maria Rita Taaskinen, che ha tenuto una lettura magistrale.

Il prof. Domenico Cucinotta, Past President e Direttore del Centro Studi di AMD, ha presentato i risultati conclusivi dell'indagine svolta dalla Società sulla qualità di vita dei pazienti diabetici italiani, e sulla loro percezione dei livelli di qualità dell'assistenza nel SSN. Cucinotta ha anche annunciato la presentazione, entro l'autunno, di un "Rapporto

Sociale Diabete 2003", espressione di uno stato dell'arte sull'assistenza e la ricerca nazionale.

Il Comitato Scientifico del Congresso ha scelto dieci comunicazioni orali, tra i circa 300 lavori pervenuti, cui assegnare un premio, reso possibile da grants non condizionanti delle Industrie Partners di AMD. Di particolare interesse sono state le presentazioni della dr.ssa Lapolla, a nome del Gruppo di Studio su Diabete e Gravidanza, quella della Dr.ssa Musacchio, sull'esperienza di istituzione di un Centro Territoriale Integrato nel Milanese, ed infine quella di Umberto Valentini sui risultati ottenuti dal gruppo di Brescia nella cura integrata con i Medici di Medicina Generale.

Le principali letture e relazioni del Congresso di Catania sono disponibili in audio e video, con relative slides, sul sito [www.infodiabetes.it](http://www.infodiabetes.it), portale italiano del ben noto Medscape, patrocinato da AMD.

Come in ogni Congresso, anche a Catania si è proceduto al rinnovo parziale del Consiglio Direttivo: Giacomo Vespasiani, già Presidente Eletto, ha assunto la carica di Presidente, e, tra i nuovi consiglieri usciti dal responso delle urne, Gerardo Corigliano, Sergio Leotta, Pietro Pata, Giovanni Perrone e Umberto Valentini, proprio quest'ultimo è stato nominato Presidente Eletto.

L'ospitalità siciliana ancora una volta ha tenuto fede alla sua fama; i momenti sociali sono stati organizzati con estrema cura e con grande signorilità.

I prossimi appuntamenti di AMD sono, nel novembre del 2004 a Lucca, il II Workshop del Centro Studi e Ricerche, e, nel maggio del 2005, il XV Congresso Nazionale nella cornice del Porto Antico di Genova.

## VII CONGRESSO SIMG LOMBARDIA UN CITTADINO LIBERO DI SCEGLIERE? STANDARD ED INDICATORI DI QUALITÀ A GARANZIA DELLA LIBERTÀ DI SCELTA DEL CITTADINO

Si è tenuto a Bergamo il 24-25 maggio scorso il 7° Congresso della SIMG Lombardia dal titolo: “Un cittadino libero di scegliere? Standard ed indicatori di qualità a garanzia della libertà di scelta del cittadino”.

Mentre tutte le branche della medicina sono sottoposte a verifiche orientate ad analizzare e a contenere i capitoli di spesa, sono pochi coloro che si occupano di descrivere quale sia il livello qualitativo espresso, a fronte della spesa indotta. In particolare per quanto riguarda la medicina generale. Qual è infatti lo standard minimo che un paziente deve aspettarsi da un medico generale nella gestione delle più frequenti patologie?

Nel corso del convegno della SIMG Lombarda, per la prima volta sono stati presentati alcuni modelli di patologie croniche per le quali si cominciano a definire gli standard di qualità “praticabile” cui ogni medico dovrebbe tendere e gli indicatori di qualità che degli standard costituiscono i punti di controllo e verifica. Dal confronto delle migliori evidenze della letteratura, linee guida, consensus, opinioni di esperti, con i dati della medicina praticata (Health Search), è scaturita la descrizione degli interventi teoricamente praticabili da tutti i medici generali, per garantire un’assistenza di buona qualità in un determinato settore.

Anche la malattia diabetica è stata presentata sotto questa veste in un intervento congiunto del medico generale e dello specialista diabetologo (*G. Medea e D. Orlandini*). La definizione dei propri ambiti di competenza, traccia infatti automaticamente quelli della medicina specialistica e pertanto in questa elaborazione deve necessariamente essere previsto un elevato livello di condivisione.

Il percorso di qualità relativo al diabete non si basa esclusivamente sulle evidenze della letteratura, ma anche sull’osservazione della pratica quotidiana della medicina generale. Da questo punto di vista i dati di Health Search offrono uno strumento insostituibile, sia per conoscere la pratica corrente della medicina generale, sia per valutare l’impatto degli interventi che dovranno essere attuati per orientare la professione verso standard di qualità di volta in volta più avanzati.

**Germano  
Bettoncelli**

Area Respiratoria,  
Società Italiana di  
Medicina Generale

**Corrispondenza**

gerbet@numerica.it

# Notizie dal WEB

## Alimentazione e diabete

L'American Diabetes Association ha costituito un'apposita commissione, la quale ha elaborato una "Position Statement" circa la Terapia Medica Nutrizionale nel diabete che è stata pubblicata nel 2002 sul numero 25 di *Diabetes Care* con il titolo "Evidence-Based Nutrition Principles and Recommendations for the Treatment and Prevention of Diabetes and Related Complications".

È possibile consultare il testo integrale sul sito:

<http://care.diabetesjournals.org/cgi/content/full/25/1/148>

L'articolo è corredato di ben 710 voci bibliografiche e cita altri 29 articoli sul medesimo argomento consultabili tutti in full text.

Come è ben noto, la Terapia Medica Nutrizionale (TMN) nelle persone con diabete rappresenta uno degli aspetti fondamentali del trattamento di questa patologia.

I suoi obiettivi principali sono quelli per favorire:

- livelli glicemici il più vicino possibile a quelli normali allo scopo di prevenire l'insorgenza delle complicanze microvascolari;
- un assetto lipidico ottimale per la prevenzione delle complicanze macrovascolari;
- livelli pressori utili alla prevenzione cardiovascolare.

Gli obiettivi specifici della TMN sono:

- nel diabete tipo 1: garantire un apporto energetico ottimale in sincronia con il regime insulinico praticato e con lo stile di vita mantenuto. Di grande importanza per la persona con diabete è la capacità di gestire la terapia insulinica in funzione della quantità di carboidrati e di calorie assunte;
- nel diabete tipo 2 stimolare la modifica dello stile di vita volto ad ottenere una riduzione ponderale e mantenerla nel tempo. Nelle persone diabetiche trattate con insulina o con farmaci che ne stimolano la secrezione, favorire la capacità di gestire con comportamenti alimentari adeguati, particolari situazioni quali: ipoglicemie, malattie intercorrenti, attività fisica.

### Franco Tomasi

Servizio di Dietologia e  
Nutrizione Clinica,  
Azienda Ospedaliera  
Universitaria,  
Arcispedale «S. Anna»,  
Ferrara

**Corrispondenza**

tomasi@4net.it

# Una pagina per il paziente

## Conservazione e somministrazione dell'insulina

L'insulina è l'ormone necessario per il normale metabolismo di carboidrati, proteine e grassi. Le persone con diabete di tipo 1 non ne producono abbastanza e devono somministrarsela necessariamente. Le persone con diabete di tipo 2 invece, usualmente non devono somministrarsi insulina, ma alcune di loro col tempo possono andare incontro a riduzione della produzione ed essere costretti ad iniettarsela per mantenere un buon compenso metabolico. Questa condizione prende il nome di "fallimento secondario agli ipoglicemizzanti orali" ("secondary failure"). Un regime insulinico è inoltre spesso richiesto in corso di gravidanza ("diabete gestazionale") o in corso di stress conseguente a malattie intercorrenti o durante terapia con cortisonici. In questi casi la somministrazione insulinica non è necessariamente "per tutta la vita", ma il più delle volte potrà essere interrotta al cessare della condizione che ne ha causato l'assunzione.

### **CONSERVAZIONE**

I flaconi di insulina o le cartucce per "penna" che non sono in uso dovrebbero essere conservati in frigorifero o in contenitori termici, ad una temperatura intorno a 8 gradi. Il flacone o la cartuccia in uso è bene che siano conservati a temperatura ambiente per evitare l'irritazione nel luogo di iniezione che può intervenire quando si inietta insulina fredda. L'insulina tenuta a temperatura ambiente dovrebbe essere adoperata entro un mese, altrimenti un nuovo flacone dovrebbe essere utilizzato. Devono comunque essere evitate temperature sotto i 2 gradi o sopra i 30. Prima di somministrarsi insulina è necessario controllare che il liquido non presenti segni di precipitazione, cambio di colore, congelamento, che potrebbero essere indizi di perdita di potenza. Un flacone di riserva per ciascun tipo di insulina usata dovrebbe sempre essere tenuto a portata di mano.

### **PREPARAZIONE DELLA DOSE**

Prima di ogni iniezione deve essere verificato il tipo di insulina, la data di scadenza, l'aspetto dell'insulina e la conservazione a temperatura ambiente non superiore ad un mese. Le mani ed il sito di inie-

### **Andrea Corsi**

U.O.C. Diabetologia e  
Malattie Metaboliche,  
P.O. Genova Ponente

### **Corrispondenza**

andrea.corsi@libero.it



zione dovranno essere lavati. L'insulina intermedia (di aspetto lattescente) richiede un leggero movimento del contenitore (flacone o "penna") "rotolandolo" tra le mani per facilitare la risospensione. Una quantità di aria pari alla dose richiesta di insulina, dovrà essere iniettata nel flacone prima di procedere all'aspirazione del liquido. Eventuali bolle d'aria dovranno essere eliminate con piccoli colpi sulla siringa in modo da garantire il corretto dosaggio; bolle d'aria nelle cartucce delle penne possono essere causa di inesatto dosaggio e richiedono la sostituzione della cartuccia stessa.

Alcuni soggetti con difficoltà visive o motorie posso giovare dell'uso di siringhe precedentemente riempite da altri. Le siringhe preparate sono stabili per alcuni giorni e dovrebbero possibilmente essere conservate in posizione verticale, con l'ago rivolto verso l'alto, in modo che l'insulina in sospensione non ostruisca l'ago.

Utilizzando una "penna" occorre ricordare di far fuoriuscire due unità di insulina dopo aver cambiato l'ago e prima di selezionare la dose.

### **MISCELAZIONE**

Con la crescente utilizzazione delle "penne" e grazie alla disponibilità di insuline già miscelate, la somministrazione di insuline diverse, estemporaneamente miscelate, è divenuta meno frequente. Comunque, quando si debba miscelare insulina rapida o analogo ultrarapido, con insulina intermedia è necessario aspirare per prima l'insulina rapida o ultrarapida, dall'aspetto trasparente, e successivamente l'intermedia dall'aspetto omogeneamente lattescente. Va ricordato che la nuova insulina glargine non deve essere miscelata con altre forme di insulina.

### **INIEZIONE**

Il concetto fondamentale è che l'insulina deve essere iniettata nel tessuto sottocutaneo. Attualmente sono disponibili aghi assai corti, da 8 o addirittura 6 millimetri. La maggior parte delle persone è quindi in grado di stringere tra due dita una piega della cute, allentare la presa ed iniettare con l'ago a 90° rispetto alla cute. Persone particolarmente magre o bambini, per evitare di pungero il muscolo, possono iniettare nella plica con l'ago a 45°. Non è necessario aspirare alla ricerca

di sangue mentre è utile, specialmente con l'uso delle "penne", attendere cinque secondi dalla fine dell'iniezione, prima di estrarre l'ago. Sul sito di iniezione non dovrà essere eseguito alcuno sfregamento ma semmai una modica pressione per qualche secondo, specialmente se sangue o liquido appaiono dopo l'estrazione dell'ago.

Si raccomanda di rispettare l'intervallo di tempo tra l'iniezione ed il pasto: da 15' prima a subito dopo l'inizio del pasto per gli analoghi ultrarapidi, e circa 30' prima per l'insulina rapida.

### **SEDE DI INIEZIONE**

L'insulina può essere iniettata nel sottocute dell'addome, della faccia anteriore e laterale delle cosce, delle natiche, della parte superiore (deltoidea) delle braccia. La rapidità di assorbimento varia tra le diverse zone, essendo massima per l'addome e via via minore per braccia, cosce, natiche. Aree di lipodistrofia usualmente mostrano un assorbimento più lento. L'esercizio fisico ed il riscaldamento locale (per esempio un bagno molto caldo) possono accelerare l'assorbimento. Per ridurre il rischio di lipodistrofia è opportuno ruotare i punti di iniezione. Per ridurre la variabilità della velocità di assorbimento si consiglia di ruotare il punto di iniezione all'interno della stessa sede e di conservare invece la stessa sede per ogni somministrazione. È conveniente utilizzare le sedi a più lento assorbimento (cosce o natiche) per iniettare l'insulina intermedia o lenta e quelle a più rapido assorbimento (addome) per la pronta o l'analogo ultrarapido. Utilizzare le braccia, mentre è semplice per una terza persona, non è sempre agevole per chi si autosomministra.

### **RIUSO DI SIRINGHE ED AGHI**

Le siringhe e gli aghi "usa e getta" sono commercializzati per essere usati una sola volta. Se usati più volte si possono verificare due problemi maggiori: perdita della sicurezza di sterilità e deformazione dell'ago. Quest'ultimo fenomeno, che con i nuovi aghi, indolori ma molto sottili, è stato dimostrato perfino con una sola iniezione, può determinare un traumatismo del tessuto sottocutaneo che potrebbe favorire l'insorgenza di lipodistrofia. Inoltre, con l'uso, l'ago perde la siliconatura per

cui l'iniezione diviene più dolorosa. Per quanto riguarda poi le "penne", l'ago lasciato infisso nella cartuccia potrebbe favorire l'ingresso di aria che, come già detto, determinerebbe una imprecisione nella selezione del dosaggio. Per questo è necessario che l'ago sia rimosso dalla cartuccia dopo l'iniezione e dunque, poiché non è possibile proteg-

gerlo per garantirne la sterilità, deve essere sostituito. Sembra dunque ragionevole raccomandare di utilizzare una sola volta aghi e siringhe e di derogare da questa disposizione solo in casi eccezionali e per soggetti che mostrino la destrezza necessaria a maneggiare il materiale senza comprometterne la sterilità.

# Sezione di autovalutazione

## Nefropatia diabetica

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

### Mario Salomone

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

### Corrispondenza

mariosalom@inwind.it

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

# Risposte al precedente questionario

## Rischio cardiovascolare

- 1. Per quale motivo è necessario poter stimare il rischio CV globale?**
  - a) poter stimare il rapporto rischio/beneficio degli interventi preventivi
  - b) poter stimare il rapporto costo/beneficio degli interventi preventivi
  - c) per valutare l'opportunità di differenti strategie tese ad individuare soggetti a differente livello di rischio
  - d) ottenere il consenso consapevole da parte dei cittadini
  - e) **tutte le precedenti**
  - f) nessuna delle precedenti
- 2. Il calcolo del rischio CV così come proposta dalla nota CUF (e, comunque, calcolo computerizzato secondo Framingham) è da utilizzarsi solo per:**
  - a) **soggetti senza patologia CV**
  - b) soggetti ad alto rischio CV
  - c) tutti i soggetti
- 3. Generalmente l'entità del rischio viene espressa come probabilità di manifestare un evento nei prossimi 10 anni. Cosa si intende per "evento"?**
  - a) morte CV
  - b) infarto miocardico non fatale e fatale
  - c) morte cardiaca, infarto miocardio e angina pectoris
  - d) ictus, infarto miocardio, angina pectoris, morte CV
  - e) **la definizione di evento può variare a seconda del modello adottato**
- 4. Il calcolo del rischio CV attualmente adottato in Italia (riferimento nota CUF 13) considera come eventi quelli riportati in quale punto (a, b, c, d) della precedente domanda?**
  - d)
- 5. Prima di proporre il trattamento farmacologico è opportuno determinare più volte il:**
  - a) colesterolo totale
  - b) colesterolo totale, HDL
  - c) **colesterolo totale, HDL, trigliceridi**

### Alessandro Filippi

Responsabile Area  
Cardiovascolare,  
Società Italiana di  
Medicina Generale

---

### Corrispondenza

via S. Francesco 14,  
24050 Mozzanica (BG)



6. Attualmente quale dei seguenti fattori di rischio può essere utilizzato facilmente per integrare il calcolo del rischio?
- a) omocisteina
  - b) familiarità per evento CV precoce**
  - c) PCR
  - d) Fibrinogeno
  - e) Tutti i precedenti
  - f) Nessuno dei precedenti
7. Il buon controllo metabolico del diabete mellito riduce la comparsa di eventi CV?
- a) Sì**
  - b) No
8. Per quali soggetti va calcolato sistematicamente il rischio CV?
- a) diabetici
  - b) ipertesi
  - c) uomini sopra i 40 anni
  - d) tutte le precedenti**
  - e) nessuna delle precedenti

# Notizie dal mondo del farmaco

## I grandi trial e le più recenti Linee Guida Europee per il trattamento dell'ipertensione

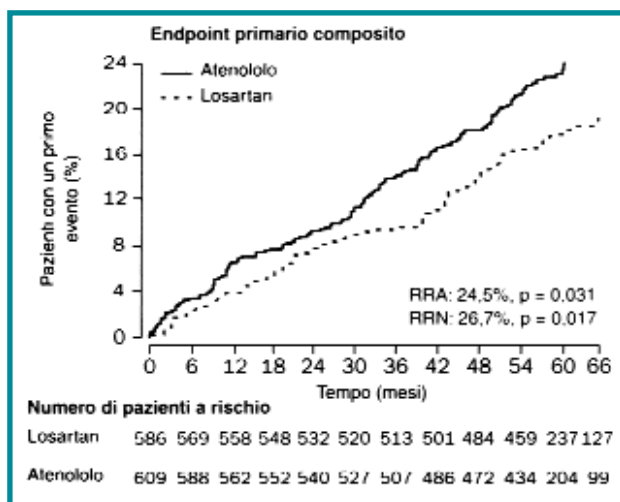
Il comitato di esperti che ha redatto le nuove linee guida ha individuato l'obiettivo primario della terapia antipertensiva nel ridurre la pressione di per sé, indipendentemente dal tipo di farmaco usato, anche se viene rilevata la maggiore utilità di alcuni farmaci, in pazienti con presenza di diversi fattori di rischio cardiovascolare<sup>1</sup>. Per esempio, gli AIIA appaiono molto più efficaci nella prevenzione dell'ictus rispetto ai beta bloccanti o alla terapia tradizionale, e in particolare nei pazienti con ipertrofia ventricolare sinistra<sup>2</sup> o negli anziani<sup>3</sup>. Oppure, gli ACE-I<sup>4</sup> e gli AIIA hanno mostrato di ritardare il progredire di danni renali in pazienti nefropatici diabetici e non<sup>5,6</sup>, ovvero gli AIIA sembrano essere più efficaci dei beta bloccanti nella progressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra.

I livelli di riferimento di PAS/PAD vengono fissati: in tutti i pazienti ipertesi, in  $\leq 140/90$  mmHg; nei pazienti con diabete in  $\leq 130/80$  mmHg.

Le maggiori classi di antipertensivi (beta-bloccanti, calcio-antagonisti, diuretici, ACE-I, AIIA) vengono tutte considerate idonee per l'inizio e il mantenimento della terapia, anche se, dalle ultime evidenze, viene rilevato che, nella maggior parte dei casi, l'obiettivo pressorio si raggiunga con l'utilizzo dell'associazione di più farmaci.

È noto che la prevalenza dell'ipertensione è aumentata nei pazienti diabetici e la coesistenza delle due patologie incrementa sensibilmente il rischio di complicanze cardiovascolari. Anche la presenza di microalbuminuria è un segno di danno renale e indicatore di rischio cardiovascolare aumentato, e per questi motivi le linee guida raccomandano una terapia aggressiva per proteggere i pazienti diabetici di tipo 2.

Al riguardo, le recenti evidenze, dello studio LIFE e RENAAL, hanno mostrato una significativa riduzione di eventi cardiovascolari e dei parametri dell'insufficienza renale nei pazienti diabetici trattati con Losartan, suggerendo come gli AIIA svolgano una funzione nefroprotettiva, e che quindi in tutti i pazienti con presenza di microalbuminuria, il farmaco di prima scelta dovrebbe essere un AIIA. Ma si sottolinea che anche nei pazienti con funzione renale ridotta (diabetici e non), specialmente se accompagnati da proteinuria, gli AIIA hanno dimostrato di aver ridotto l'incidenza di proteinuria rispetto all'atenololo (LIFE), e per questo vengono considerati (insieme agli ACE-I) come il farmaco di prima scelta.



Infatti, i risultati dello studio LIFE, sottogruppo pazienti diabetici, che ha confrontato il Losartan con l'atenololo, in pazienti ipertesi con IVS, hanno mostrato una riduzione del 25% nell'end-point primario composito (mortalità cardiovascolare; ictus; IM); del 39% ( $p = 0,002$ ) nella mortalità totale; del 41% ( $p = 0,0019$ ) nei ricoveri ospedalieri per insufficienza cardiaca; infine l'albuminuria, come evento indesiderato, è stata descritta meno frequentemente nel gruppo trattato con Losartan ( $p = 0,002$ ).

D'altronde l'effetto positivo sui parametri renali era già stato ampiamente dimostrato nello studio RENAAL, dove in pazienti diabetici di tipo 2, con ipertensione e nefropatia, Losartan ha dimostrato vs. placebo, di ridurre del 16% ( $p = 0,002$ ) l'end-point primario composito (raddoppio della creatinina sierica, nefropatia allo stadio terminale e decesso). Anche in questi pazienti si è verificata una riduzione del rischio di prima ospedalizzazione per insufficienza cardiaca del 32% ( $p = 0,005$ ).

Gli effetti nefroprotettivi dimostrati con Losartan e le evidenze emerse da altri studi clinici, hanno indotto il comitato di esperti delle linee guida, ad avvalorare l'uso degli AIIA come farmaci di prima scelta nei pazienti diabetici di tipo 2, e a favorire la nuova indicazione del Losartan per la prevenzione dell'ictus.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertension* 2003;21:1011-53.
- 2 Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:1004-10.
- 3 Lithell H, Hansson L, Skogg I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertension* 2003;21:875-86.
- 4 Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *The Collaborative Study Group. N Eng J Med* 1993;329:1456-62.
- 5 Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al.; Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Eng J Med* 2001;345:851-60.
- 6 Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al.; RENAAL Study Investigators. Effects of Losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Eng J Med* 2001;345:861-9.

# Notizie dal mondo del farmaco

## La terapia insulinica con microinfusori: quale supporto per il Centro di Diabetologia?

*La terapia con microinfusore diventa uno standard anche in Italia. La sfida si pone soprattutto in termini di organizzazione interna e in rete dei Centri.*

*In questo quadro un'operazione finanziaria quale l'acquisizione di Disetronic da parte di Roche Diagnostics può generare un valore aggiunto percepibile per i Centri di Diabetologia?*

Nel gennaio 2002 in Italia risultavano utilizzati 1542 microinfusori<sup>1</sup>: si può quindi stimare prudenzialmente in 2.500-3.000 i pazienti, prevalentemente con diabete di Tipo 1, che attualmente utilizzano questa modalità di infusione dell'insulina.

Nella loro esperienza centinaia di Centri possono vedere confermato quotidianamente quanto già negli scorsi decenni emergeva dalla letteratura<sup>2</sup>: la terapia insulinica sottocutanea continua mediante microinfusore (CSII nell'acronimo inglese) è in grado di instaurare un "circolo virtuoso" nel quale importanti miglioramenti dei parametri oggettivi (emoglobina glicata, numero e gravità delle crisi di ipoglicemie, controllo glicemico, parametri predittivi di complicanze specifiche) interagiscono con un netto miglioramento della qualità della vita del paziente.

### **NON "SE", MA "COME" ADOTTARE IL MICROINFUSORE**

Premesso che la CSII non è appropriata per ogni tipo di paziente e che esistono criteri di inclusione di vario tipo, si ha la sensazione che per molti Centri, il problema non sia "se" ma "in quale modo" inserire abitualmente i microinfusori nel novero degli approcci terapeutici erogati.

La terapia con microinfusione pone delle sfide precise ai Centri di Diabetologia Pediatrici e dell'Adulto: sfide che si esprimono soprattutto in termini organizzativi, di procedure e di corretta allocazione delle risorse umane, prima ancora che finanziarie.

In questo senso il dato che vede il 62% delle strutture diabetologiche intervistate da Bruttomesso et al.<sup>1</sup> seguire meno di 10 pazienti in microinfusione può essere letto in positivo come testimonianza di largo interesse, ma anche in maniera problematica, come esigenza di una più efficace strutturazione del servizio.

Gli aspetti organizzativi e procedurali implicati dall'utilizzo del microinfusore sono diversi; una inchiesta "giornalistica" di Pediatria & Diabete<sup>3</sup> ne ha individuati alcuni:

- assicurare la formazione tecnica (sul microinfusore) e l'aggiornamento scientifico al personale paramedico e medico;
- definire e proceduralizzare gli approcci e le tecniche di educazione sanitaria ottimali nella fase di applicazione della CSII;
- definire "protocolli" specifici di controlli per i pazienti in microinfusione.

L'aspetto ritenuto principale è poi quello del supporto 24 ore su 24, supporto che può riguardare aspetti "medici" e aspetti "tecnici", il microinfusore in sé e le modalità del suo utilizzo.

### SOLUZIONI DIVERSE DA CENTRO A CENTRO

Il problema è complesso e le differenze fra i sistemi sanitari dei vari paesi rendono difficili attività di benchmarking internazionali. Probabilmente non esiste una soluzione valida per tutti. Certo risultano avvantaggiate realtà dove più Centri di cura operano da tempo in rete: in questi casi si può pensare di accentrare alcuni aspetti del percorso assistenziale sfruttando le economie di scopo offerte da una massa critica considerevole di pazienti. Per i centri di dimensioni inferiori si prospetta uno sviluppo più lento, che capitalizzerà le conoscenze e le esperienze maturate dai centri maggiori.

### ROCHE DIAGNOSTICS ACQUISTA E INTEGRA DISETRONIC

In questo contesto di ricerca anche Roche Diagnostics può portare un suo contributo. Risale al marzo scorso la notizia dell'acquisizione da parte di Roche Diagnostics della svizzera Disetronic, tra le aziende leader mondiali nella produzione di microinfusori e nella ricerca nell'ambito dei sistemi per la misurazione in continuo della glicemia. Questa acquisizione è stata strategica, positivamente commentata dagli analisti e dalla stampa finanziaria, ma non è questo il punto. Questa acquisizione può creare valore aggiunto per il paziente e per i Centri di Cura? Sì, e per più di una ragione.

L'integrazione di conoscenze di due aziende titolari entrambe di una estrema competenza di prodotto in due aspetti complementari, quali l'autocontrollo glicemico e la terapia insulinica con microinfusore, può risultare, già nell'immediato, in una visione più completa e quindi più efficace delle problematiche relative alla gestione del diabete.

Nel medio periodo, questa fusione rende ancora più concreta e prossima la prospettiva del pancreas artificiale, confermata dall'esperienza del progetto europeo di ricerca ADICOL (Advanced Insulin Infusion using a Control Loop), passo cruciale nel percorso di chiusura del circolo tra rilevazione glicemica e opportuna infusione insulinica, coordinato scientificamente proprio da Disetronic.

### ROCHE DIAGNOSTICS, UNA REALTÀ "PROSSIMA" AI CENTRI

Roche Diagnostics ha sviluppato nel corso degli anni un'importante dimensione, che possiamo chiamare "competenza di prossimità". Tutti i collaboratori conoscono molto da vicino e spesso da considerevole tempo i Centri di Diabetologia, sono loro "prossimi", in quanto raggiungibili, ma soprattutto esperti ed efficienti nel supporto delle singole realtà.

Oggi Roche Diagnostics sta evolvendo (in Italia e nel mondo) la sua organizzazione in modo da aggiungere alla profonda conoscenza delle problematiche dell'autocontrollo glicemico la competenza di prodotto specifica sui microinfusori, per offrire così ad un ampissimo numero di centri l'opportunità di essere non solo costantemente aggiornati sulle ultime novità della ricerca, ma soprattutto di ricevere un supporto quotidiano in tutti gli aspetti della terapia con microinfusore (dalla selezione dei pazienti al training e all'assistenza).

Le esperienze internazionali in corso ci confermano che l'acquisizione ha già prodotto valore per i pazienti, garantendo loro riferimenti unici (numeri verdi, siti internet, opuscoli informativi) sia per il fronte "infusione" che per quello "autocontrollo glicemico".

Per quanto riguarda i centri, l'obiettivo di Roche Diagnostics insieme con Disetronic è quello di rappresentare un partner affidabile per il team diabetologico, in grado di contribuire a sciogliere eventuali riserve organizzative e consentire l'adozione dei microinfusori ogniqualvolta le condizioni del paziente lo richiedano.

**BIBLIOGRAFIA**

- <sup>1</sup> Bruttomesso D, et al. *Stato attuale della terapia insulinica con microinfusori*. GDM 2003;23:61-8.
- <sup>2</sup> DCCT Trial. *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin dependent diabetes mellitus*. N Engl J Med 1993;329:977-86.
- <sup>3</sup> *Pediatria & Diabete*, n° 7 settembre 2003.