

# MEDIA

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

## Direttori

G. Vespasiani, C. Cricelli

## Comitato di Redazione

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

## Direttore Responsabile

Patrizia Alma Pacini

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

## Edizione

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

## Staff Marketing Pacini Editore Medicina

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

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

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

## Redazione

Lucia Castelli  
Tel. 050 3130224  
redazione@pacinieditore.it

## Stampa

Industrie Grafiche Pacini • Ospedaletto (Pisa)

## Editoriale

La gestione della politerapia nel paziente con patologia cardiovascolare

A. Filippi .....135

## Sezione formativa

Ortaggi, frutta e legumi uno degli scudi protettivi per la salute. Apporti raccomandati e gestione delle quantità "a colpo d'occhio"

O. Sculati, M. Villa, S. Rosati, T.D. Spagnoli, L. Bioletti, M. Sculati .....142

## Articolo di aggiornamento

L'utilizzo dell'insulina glargine nel trattamento del paziente diabetico: valutazione clinica e farmacoeconomica

D. Cucinotta, C. Lazzaro .....151

## Caso Clinico

Non sempre gli specialisti aiutano, specie se a pagamento ....

M. Comaschi .....168

## Report Congressi e Convegni

M. Comaschi .....173

## Notizie dal web

Insulino resistenza, sindrome metabolica e .... qualche consiglio per i pazienti

M. Comaschi .....174

## Sezione di autovalutazione

Risposte ai precedenti questionari .....175

## Notizie dal mondo della diagnostica

Una goccia per il tuo cuore .....176

## Notizie dal mondo del farmaco

Effetto antialbuminurico e nefroprotezione

del losartan nel paziente diabetico.....178

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

ASSOCIAZIONE NAZIONALE  
EDITORIA PERIODICA SPECIALIZZATA

**PACINI**editore  
**MEDICINA**

## NORME REDAZIONALI

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

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

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

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

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

### Norme generali

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

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

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

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

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

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

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

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

**Esempi di corretta citazione bibliografica per:**

**Articoli e riviste:**

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

**Libri:**

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

Capitoli di libri o atti di Congressi:

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

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

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

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

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

### Norme specifiche per le singole rubriche

**Editoriali:** sono intesi come considerazioni generali e pratiche su temi d'attualità, in lingua italiana, sollecitati dal Direttore o dai componenti il Comitato di Redazione. Per il testo sono previste circa 15 cartelle da 2000 battute. Sono previste inoltre al massimo 3 figure e 5 tabelle. Bibliografia: massimo 15 voci.

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

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

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

**Report Congressi:** sono previste 5 cartelle da 2000 battute.

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

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

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

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

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

MeDia Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

Pacini Editore S.p.A., via Gherardesca 1, 56121 Ospedaletto (PI)

Tel. 050 313011 - Fax 050 3130300

E-mail: Pacini.Editore@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.

*In copertina:* Torino, veduta panoramica

Finito di stampare presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A. - Pisa - Novembre 2004

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

# Editoriale

## La gestione della politerapia nel paziente con patologia cardiovascolare

### PREMESSA

In pochi settori della medicina è possibile trovare solide evidenze scientifiche come per la prevenzione secondaria della patologia aterosclerotica. Negli ultimi decenni sono stati pubblicati numerosi studi in questo campo ed è stato pertanto possibile elaborare raccomandazioni condivise dalle principali linee guida internazionali. Per quanto riguarda il ruolo della terapia farmacologia nella cardiopatia ischemica vi sono prove di efficacia per almeno quattro classi di farmaci: antiaggreganti piastinici,  $\beta$ -bloccanti, ACE-inibitori e statine. Queste terapie hanno mostrato importanti vantaggi in modo sostanzialmente indipendente dalla presenza di sintomi/complicanze e dalla presenza/entità di fattori di rischio cardiovascolare (CV). Nell'ambito della terapia del post infarto miocardio, poi, vi è evidenza anche per gli n3-PUFA. Se consideriamo l'ictus su base aterosclerotica le prove di efficacia riguardano, attualmente, gli antiaggreganti piastinici, gli ACE-inibitori e le statine.

### POLITERAPIA "INEVITABILE"

In base a quanto sopra riportato la sola terapia preventiva "di base" prevede per la grande maggioranza dei pazienti con patologia CV l'utilizzo contemporaneo dai 3 ai 5 farmaci (Tab. I). Se consideriamo però che spessissimo è presente anche ipertensione arteriosa, da trattarsi in modo "aggressivo" in presenza di patologia CV, sarà molto probabile dover utilizzare anche altri farmaci per ridurre in modo adeguato la pressione arteriosa. In questi soggetti, generalmente anziani, con problemi d'ipertensione prevalentemente sistolica, l'uso di 3-4 molecole antipertensive per raggiungere i valori desiderati è molto frequente. I farmaci da usare contemporaneamente diventano allora 4-7. Questa è un'ipotesi "conservativa", dato che, nei soggetti ad alto e altissimo rischio CV è indicato raggiungere valori pressori più bassi (< 130/85 mmHg) rispetto a quelli proposti per la popolazione generale. Il numero di "pillole" potrà anche essere superiore nel caso si utilizzino molecole che richiedono più somministrazioni al dì.

Come già accennato, la gran parte dei pazienti con patologia CV è anziana e, per questo motivo, è difficile che non siano presenti

**Alessandro Filippi**

Responsabile Area  
Cardiovascolare,  
Società Italiana  
di Medicina Generale

**Corrispondenza**

filippi.alessandro@simg.it

**Tabella I**

Trattamento farmacologico da prendere in considerazione in presenza di patologia cardiovascolare aterosclerotica.

	Post infarto miocardico	Angina pectoris	Ictus	Arteriopatia periferica
Antiaggreganti piastrinici	+	+	+	+
β-bloccanti	+	+		
ACE-inibitori	+	+	+	+
Statine	+	+	+	+
N3-PUFA	+			

anche problemi di natura non CV: artrosi, diabete mellito, osteoporosi, ipertrofia prostatica benigna, insonnia, ecc.; molto spesso saranno quindi necessarie anche altre terapie.

Anche salvaguardando il principio dell'utilizzo del minor numero di farmaci possibile, è quindi evidente come sia difficile evitare di proporre una politerapia importante alla gran parte di questi pazienti. In particolare, sarà difficile identificare quale farmaco CV non prescrivere, proprio alla luce della particolare efficacia della terapia in prevenzione secondaria. Interessante e "provocatorio" è, in tal senso, un editoriale pubblicato da Yusuf su Lancet in cui si ricorda che: "Il beneficio di ogni singolo trattamento appare in larga parte indipendente, tanto che se tutti venissero usati nei soggetti appropriati, sembra ragionevole attendersi che dai 2/3 ai 3/4 degli eventi potrebbero essere prevenuti".

### L'UTILIZZO DELLA POLITERAPIA NEL "MONDO REALE"

Apparentemente la proposta e la prescrizione dei farmaci raccomandati non sembrerebbe essere difficoltosa: i pazienti sono già tutti identificati come tali, il numero di questi pazienti è relativa-

mente limitato per ogni Medico di Medicina Generale (MMG) e le indicazioni/controindicazioni sono ampiamente note e condivise. Malgrado tutto ciò il comportamento prescrittivo nel mondo reale nordamericano ed europeo, Italia compresa, mostra un importante sotto utilizzo delle terapie di provata efficacia, sia a livello ospedaliero, sia nell'ambito della Medicina Generale (MG). Questo fenomeno è troppo ampio per poter essere spiegato dalle controindicazioni e/o dal rifiuto dei pazienti nei confronti delle terapie. Oltre ad essere prescritti in modo insufficiente, i farmaci vengono molto spesso utilizzati a dosaggi inferiori a quelli raccomandati o, comunque, con modalità insufficienti per raggiungere alcuni target preventivi rilevanti [pressione arteriosa (PA), livelli di colesterolo LDL (lipoproteine a bassa densità)]. A titolo esemplificativo si riportano i dati ricavati dalla rete di ricercatori Health Search per quanto riguarda i pazienti italiani con ictus/attacco ischemico transitorio (TIA) e angina pectoris (Tab. II).

### MIGLIORARE LA PRESCRIZIONE

A fronte della situazione sopra illustrata appare impossibile accettare la mancata proposta/prescrizione di farmaci in grado di evitare migliaia di

**Tabella II**

Prevenzione secondaria nei pazienti italiani con ictus/attacco ischemico transitorio o angina pectoris.

	Ictus/attacco ischemico transitorio	Angina pectoris
Prescrizione antiaggreganti piastrinici	72,1%	67,8%
Prescrizione di β-bloccanti	-	25,2%
Prescrizione di ACE-inibitori	69,3%	62%
Prescrizione di statine	16,9%	24,2%
PA < 140/90 mmHg	41,3%	41,1%
Colesterolo totale < 190 mg/dl	34,3%	39,9%

eventi CV ogni anno nel nostro paese. Tra l'altro, l'omissione di terapie chiaramente efficaci, in assenza di controindicazioni e/o di rifiuto da parte del paziente (sempre meglio registrarlo), può configurare una grave mancanza dal punto di vista etico e professionale al punto che, in caso di evento CV potenzialmente prevenibile, sarebbero addirittura ipotizzabili ripercussioni di carattere legale con l'accusa di negligenza.

I motivi per cui non vengono prescritti farmaci raccomandati possono essere molti: i principali sono riassunti in Tabella III.

Come già detto, la sotto prescrizione interessa in tutti i paesi, sia pur con modalità non sempre sovrapponibili, Specialisti e Medici di famiglia. È pertanto evidente che la soluzione al problema non può essere né facile, né immediata. Ciò nonostante è possibile ottenere miglioramenti rilevanti in tempi brevi e senza sforzi eccezionali.

Iniziamo da ciò che può essere fatto anche dal singolo medico.

L'uso del computer consente anche al singolo professionista di affrontare il problema con una sua strategia personale. I pazienti con patologia CV sono alcune decine (per il MMG) e presentano generalmente diagnosi registrate in computer. È possibile inserire avvisi automatici che ci ricordino la necessità di considerare l'uso dei farmaci in questi soggetti. Questa strategia si è dimostrata capace di aumentare la prescrizione in modo clinicamente e statisticamente significativo senza creare disagio al lavoro quotidiano. Sempre il computer può consentire la verifica periodica della propria pratica, verificando il raggiungimento degli standard qualitativi che si sono scelti e pianificando poi la strategia per un ulteriore miglioramento. Tramite internet è possibile ottenere con facilità informazioni e aggiornamenti utili per la pratica clinica e "scaricare" strumenti utili per la propria

attività ambulatoriale. Ad esempio le principali linee guida in inglese sono facilmente reperibili (europee su: [www.escardio.org](http://www.escardio.org), USA su: [www.guideline.org](http://www.guideline.org)), il sito [www.lineeguida.info](http://www.lineeguida.info) [(creato e garantito dalla Società Italiana di Medicina Generale (SIMG)] offre invece la traduzione italiana delle principali linee guida internazionali e le sintesi operative, problema per problema, strutturate per il MMG italiano; sul sito della SIMG, area CV, [www.simg.it/areacv](http://www.simg.it/areacv), è possibile trovare gli indicatori e gli standard minimi per la valutazione della propria attività professionale. In altre parole, alcune ore all'anno spese su questi siti consentono di migliorare ed aggiornare le proprie conoscenze e di disporre degli strumenti per l'autovalutazione. Migliorare l'utilizzo della consulenza specialistica può essere molto utile per migliorare la propria pratica. La richiesta di visita dovrebbe (sempre) essere finalizzata a problemi specifici: "è opportuno aggiungere il farmaco XX e se sì con quale dose iniziare?", "i livelli di colesterolo LDL e di PA raggiunti possono essere considerati soddisfacenti in questo paziente?", ecc. Ognuno, ovviamente, utilizzerà lo stile di comunicazione a lui più consono, ma in ogni caso dovrebbe emergere chiaramente cosa ci si aspetta dallo specialista. Naturalmente è necessario fornire al consulente tutti gli elementi necessari per valutare il paziente: sintesi anamnestica, esami, ecc. Può essere utile ricordare che quest'ultimo aspetto, unito alle modalità di formulazione della richiesta, permette al collega non solo di rispondere meglio e più facilmente ai nostri quesiti, ma anche di comprendere meglio come il paziente viene assistito dal proprio MMG, modulando quindi le modalità del suo intervento specialistico: puramente consulenziale in caso di soggetto con buona impostazione preventiva, più "intenso" in caso di evidenti problemi nella gestione del MMG. Oltre a ciò, il buon

### Tabella III

#### Motivi di mancata prescrizione di farmaci raccomandati.

- Controindicazioni
- Rifiuto da parte del paziente
- Futilità della terapia per gravi patologie concomitanti/prognosi infausta a breve termine
- Necessità di selezionare le terapie maggiormente importanti in presenza di polipatologia
  
- Dimenticanza
- Scarsa abitudine alla verifica della qualità del proprio operato
- Accettazione di livelli di pressione arteriosa e/o colesterolo LDL superiori agli obiettivi consigliati
- Non conoscenza/sottovalutazione dei benefici della terapia
- Timore eccessivo di effetti negativi della terapia

uso della consulenza può aiutare a superare i timori nei confronti di farmaci e/o loro dosaggi percepiti come potenzialmente “difficili”, come ad esempio i  $\beta$ -bloccanti.

Vi sono poi altre iniziative, che non dipendono dal singolo medico, ma che potrebbero essere implementate in modo semplice. Una possibilità interessante è quella offerta da incentivi contrattuali legati al raggiungimento di obiettivi clinici, quali una “copertura” prescrittiva minima dei pazienti con patologia CV nota, in accordo con le linee guida. Iniziative simili sono già in atto in Gran Bretagna.

## MIGLIORARE LA COMPLIANCE

Anche se prescritti correttamente, i farmaci possono non essere assunti dal paziente e questo fenomeno è tanto più frequente quanto più ci si allontana dall'evento acuto. La maggior parte delle informazioni circa la possibilità di migliorare la compliance riguardano la terapia dell'ipertensione arteriosa, ma le stesse considerazioni possono ragionevolmente essere estese all'intero problema della politerapia CV. Recentemente la *Cochrane Collaboration* ha effettuato una revisione della letteratura; eccone i principali risultati: “La semplificazione del regime posologico aumenta l'aderenza alla terapia in 7 su 8 studi, con un aumento relativo dall'8 al 19,6%. Le strategie motivazionali hanno avuto successo in 10 su 24 studi, mostrando generalmente un piccolo aumento dell'aderenza alla terapia, con un massimo del 23%. Interventi complessi che utilizzano più di una strategia migliorano l'aderenza terapeutica in 8 su 18 studi, con un incremento che varia dal 5 al 41%. La sola educazione del paziente sembra essere largamente priva di successo. Conclusioni: ridurre il numero delle dosi giornaliere sembra essere efficace ... Alcune strategie motivazionali e interventi complessi appaiono promettenti, ma sono neces-

sarie maggiori evidenze basate su studi randomizzati controllati di buona qualità”.

In attesa di questi studi, nella pratica quotidiana è comunque opportuno considerare i motivi di assenza/riduzione della compliance (Tab. IV) e valutare le possibilità di miglioramento da porsi in atto nel rapporto con i singoli pazienti (Tab. V). Può inoltre essere utile ricordare che alcune diffuse convinzioni in merito alla compliance non hanno sempre trovato conferma negli studi; ad esempio non vi è conferma che l'incremento dell'età di per sé sia correlato ad una riduzione della compliance, così come non sempre i soggetti che assumono più farmaci sono poi quelli con minor compliance.

## IL RUOLO DELL'OSPEDALE

Molti soggetti con patologia CV vengono ospedalizzati. Il periodo trascorso in ospedale può essere un momento importante per rafforzare la compliance, vista anche l'elevata motivazione dei pazienti subito dopo eventi acuti. L'utilità di interventi formativi e motivazionali si è dimostrata utile anche in campi più “difficili” rispetto alla sola terapia farmacologica, come dimostrato dal sottoprogetto dietetico dello studio GISSI-Prevenzione, che ha mostrato un importante e persistente miglioramento nelle abitudini alimentari dei soggetti che avevano ricevuto semplici consigli durante il ricovero. Un altro studio, sia pur di dimensioni limitate, sembra indicare una migliore compliance quando i pazienti sono maggiormente coinvolti e responsabilizzati nell'assunzione della terapia nel corso della degenza. È importante che, se possibile, tutte le terapie necessarie inizino ad essere prescritte durante il ricovero. In questo senso può essere utile ricordare come già nel 1997 l'*American Heart Association* affermava: “Un punto importante riguarda la responsabilità dell'inizio della terapia antidislipidica nel corso del ricovero per evento

### Tabella IV

#### Motivi di non compliance.

- Non sapere come assumere i farmaci (quante volte, quando durante la giornata, a stomaco pieno, ecc.)
- Non comprendere l'importanza del farmaco per la gestione della malattia
- Timore dell'assunzione di molti farmaci contemporaneamente
- Timore di possibili effetti indesiderati
- Comparsa di effetti indesiderati
- Dimenticanza
- Handicap fisici e/o mentali

**Tabella V****Come migliorare la compliance.**

- Comunicare in modo rispettoso
- Motivare le proposte in modo semplice, ma chiaro
- Chiedere l'opinione del paziente e facilitare la comunicazione di eventuali dubbi
- Se necessario coinvolgere anche familiari/caregivers
  
- Ridurre il più possibile il numero di "pillole" e semplificare lo schema posologico
- Fornire istruzioni chiare, scritte (leggibili per il paziente) sull'assunzione della terapia
- Se possibile incrementare gradualmente i dosaggi per limitare i possibili effetti indesiderati
- Se possibile aumentare gradualmente il numero dei farmaci
- Illustrare i più frequenti effetti indesiderati e concordare il da farsi nel caso si manifestino
  
- Valutare eventuali disabilità che ostacolano l'assunzione di farmaci
- Se necessario utilizzare dispenser o altri supporti che aiutino il paziente
- Se necessario coinvolgere familiari/caregivers
  
- Verificare periodicamente l'assunzione della terapia
- Verificare periodicamente la comprensione dello schema posologico
- Verificare periodicamente l'assenza di effetti indesiderati

coronarico acuto. Una responsabilità suddivisa spesso conduce alla non prescrizione della terapia. Lo specialista CV o, comunque, il medico del reparto deve essere responsabile dell'inizio di questa terapia prima della dimissione dopo evento coronarico acuto. Il non farlo può fornire al medico che seguirà il paziente durante il follow-up il messaggio che la riduzione del colesterolo "non è importante". Questa osservazione può essere estesa ad altri farmaci ed al problema dei dosaggi target. Visto che nel nostro paese il principale momento di comunicazione tra ospedale e MMG è rappresentato dalla lettera di dimissione, è opportuno ribadire l'importanza di sfruttarla al meglio. Se strutturata in modo opportuno la lettera di dimissione può rappresentare uno strumento molto utile: oltre all'elenco dei farmaci e delle posologie alla dimissione, è possibile fornire indicazioni circa il dosaggio target e l'eventuale opportunità di introdurre successivamente altre molecole. In questo modo si incentiverebbe/favorirebbe l'ottimizzazione della terapia preventiva post dimissione da parte del MMG. Questo aspetto è sempre più importante vista la tendenza a ridurre sempre più la durata dei ricoveri.

**UN APPROCCIO GLOBALE**

Anche se il tema riguarda la politerapia, è comunque necessario accennare alla necessità dell'ap-

proccio non farmacologico, molto spesso trascurato o sottovalutato o, comunque, ritenuto di difficile attuazione. Questa posizione non è sostenibile, sia per le prove di efficacia, sia perché è possibile ottenere risultati importanti anche nella normale pratica ospedaliera e delle cure primarie. In ogni caso la strategia preventiva dovrà essere mirata all'individuo ed alle sue necessità di "prevenzione globale". Questa osservazione, apparentemente ovvia, si riferisce alla necessità: a) di considerare gli interventi nell'ambito dell'intero "problema prevenzione" (patologia CV, neoplasie, osteoporosi, ecc.); b) di valutare le caratteristiche, i desideri e le necessità dei singoli individui e, spesso, delle loro famiglie. Tutto questo avrà rilevanza anche quando si dovranno analizzare i risultati ottenuti, sia a livello di singoli individui, sia a livello di popolazione. A titolo di esempio si può ricordare quanto possano differire le tipologie di pazienti e, di conseguenza, le problematiche da affrontare. Facendo riferimento ai pazienti USA con ipertensione arteriosa, è stato possibile identificare quattro tipologie principali: a) soggetti che utilizzano in modo efficace un mix di farmaci e misure non farmacologiche per controllare la PA; b) soggetti che aderiscono bene alla terapia farmacologica, ma che fanno fatica a modificare gli stili di vita scorretti; c) soggetti che dimenticano spesso l'assunzione di farmaci e che hanno risultati molto modesti nel migliorare lo stile di vita; d) soggetti che modificano spesso/cessano la terapia in modo autonomo e mantengono stili di vita scorretti. È

evidente come diverse dovranno essere le strategie nei confronti di queste tipologie di pazienti, così come la valutazione dei risultati ottenuti.

## CONCLUSIONE

Nei soggetti con patologia CV la politerapia dovrebbe essere la regola. La sua gestione deve far parte di un approccio preventivo globale

## BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

Corlett AJ. *Aids to compliance with medication*. BMJ 1996;313:926-9.

Ayanian JZ, Guadagnoli E, McNeil BJ, Cleary PD. *Treatment and outcomes of acute myocardial infarction among patients of cardiologists and generalist physicians*. Arch Intern Med 1997;157:2570-6.

Barzi F, Woodward M, Marfisi RM, Tavazzi L, Valagussa F, Marchioli R, GISSI-Prevenzione Investigators. *Mediterranean diet and all-causes mortality after myocardial infarction: results from the GISSI-Prevenzione trial*. Eur J Clin Nutr 2003;57:604-11.

Benson J, Britten N. *Patients' views about taking antihypertensive drugs: questionnaire study*. BMJ 2003;326:1314-5.

Brotans C, Permanyer G, Pacheco V, Moral I, Ribera A, Cascant P, et al. *Ptophylactic treatment after myocardial infarction in primary care: how far can we go?* Fam Practice 2003;20:32-35.

Butler J, Arbogast PG, BeLue R, Daugherty J, Jain MK, Ray WA, et al. *Outpatient adherence to beta-blocker therapy after acute myocardial infarction*. J Am Coll Cardiol 2002;40:1589-95.

Campbell NC, Thain J, Deans HG, Ritchie LD, Rawles JM. *Secondary prevention in coronary heart disease: baseline survey of provision in general practice*. BMJ 1998;316:1430-4.

Degli Esposti E, Sturani A, Di Martino M, Falasca P, Novi MV, Baio G, et al. *Long-term persistence with antihypertensive drugs in new patients*. J Hum Hypertens 2002;16:439-44.

Filippi A, Bignamini AA, Sessa E, Samani F, Mazzaglia G. *Secondary prevention of Stroke in Italy: a cross-sectional survey in family practice*. Stroke 2003;34:10010-4.

Filippi A, Gensini G, Bignanimi AA, Sabatini A, Mazzaglia G, Cricelli C. *Management of patients with suspected angina, but without known myocardial infarction: a cross-sectional survey*. Br J Gen Pract 2004;54:429-33.

Filippi A, Sabatini A, Badioli L, Samani F, Mazzaglia G,

condiviso con il paziente. I contatti ripetuti nel corso degli anni, tipici delle patologie croniche, consentono di intervenire in modo articolato e personalizzato per migliorare la compliance. Sono possibili interventi semplici che da subito possono facilitare il compito del medico. Ulteriori possibilità di miglioramento sono offerte dai momenti di collaborazione/comunicazione tra MMG e specialista e dai ricoveri ospedalieri.

Catapano A, et al. *Effects of an automated electronic reminder in changing the anti-platelet drug prescribing behavior among Italian General Practitioners in diabetic patients*. Diabetes Care 2003;26:1497-500.

Gensini GF. *Ictus cerebrale: linee guida italiane di prevenzione e trattamento*. Milano: Ed. SPREAD – Pubblicazioni Catel 2003.

Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, Douglas JS, Fihn SD, Gardin JM, et al. *ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: executive summary and recommendations. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Chronic Stable Angina)*. Circulation 1999;99:2829-48.

Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, Fletcher G, Greenland P, Hiratzka LF, et al. *When to start cholesterol-lowering therapy in patients with coronary heart disease. A statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association Task Force on Risk Reduction*. Circulation 1997;95:1683-85.

Hardman JG, Limbird LE, Goodman Gilman A. *Goodman & Gilman – Le basi farmacologiche della terapia*. Edizione italiana. 10ª Edizione. McGraw-Hill 2003.

Khunti K, Sorrie R, Jennings S, Farooqi A. *Improving aspirin prophylaxis after myocardial infarction in primary care: collaboration in multipractice audit between primary care audit group and health authority*. BMJ 1999;319:297.

Lowe CJ, Raynor DK, Courtney EA, Purvis J, Teale C. *Effects of self medication programme on knowledge of drugs and compliance with treatment in elderly patients*. BMJ 1995;310:1229-31.

*Progetto nutrizione e prevenzione*. <http://www.simg.it/area-metabolica>

Schroeder K, Fahey T, Ebrahim S. *Interventions for improving adherence to treatment in patients with high blood pressure in ambulatory settings*. Cochrane Database Syst Rev 2004;(2):CD004804.

Thompson PD, Buchner D, Pina IL, Balady GJ, Williams MA, Marcus BH, et al. for the American Heart Association Council on Clinical Cardiology



Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention; American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Subcommittee on Physical Activity. *Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity)*. *Circulation* 2003;107:3109-16.

Weir MR, Maibach EW, Bakris GL, Black HR, Chawla P, Messerli FH, et al. *Implications of a health lifestyle and medication analysis for improving hypertension control*. *Arch Intern Med* 2000;160:481-90.

Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyorala K. *Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Summary of recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention*. *Blood Press* 1998;7:262-9.

Yusuf S. *Two decades of progress in preventing vascular disease*. *Lancet* 2002;360:2-3.

# Sezione formativa - Articolo 1

## Ortaggi, frutta e legumi uno degli scudi protettivi per la salute. Apporti raccomandati e gestione delle quantità “a colpo d’occhio”

Un adeguato consumo di ortaggi e frutta riveste un ruolo importante non solo per la copertura dei fabbisogni di fibre e di alcune vitamine e sali minerali, ma anche per la prevenzione dell'eccesso ponderale e di diverse malattie cronico degenerative <sup>1-6</sup>.

La revisione dei dati della letteratura indica che gli apporti minimi raccomandati di ortaggi e frutta, se tradotti in grammi, non sono molto diversi nelle linee guida delle varie società scientifiche ed organismi istituzionali, se si eccettuano le recenti Linee Guida per una Sana Alimentazione Italiana del 2003.

La verdura, la frutta e i legumi sono un elemento chiave del sistema di protezione dai danni cellulari che possono provocare i tumori perché contengono sostanze come carotenoidi, diverse vitamine (E, C, gruppo B, come acido folico e B6) e dei composti non nutritivi in senso stretto, come flavonoidi e polifenoli (gli elementi che danno il colore o che limitano le ossidazioni delle piante) e la fibra alimentare. Assunti insieme nei mixer naturalmente presenti nei vegetali, dimostrano di essere particolarmente efficienti quanto ad ottimizzare il funzionamento del nostro sistema di difesa e di riparazione da danni diversi (Tab. I).

Ma che cosa si intende per adeguato consumo giornaliero di ortaggi e frutta (Tab. II)?

Le Linee Guida per una Sana Alimentazione Italiana del 2003 suggeriscono 5-6 porzioni al giorno <sup>7</sup>, il programma educativo del *National Cancer Institute USA "Five a Day"* 5 porzioni al giorno <sup>8</sup>, mentre la Piramide dell'*United States Department of Agriculture (USDA)* per la guida alla scelta dei cibi negli USA riporta 5-9 porzioni al giorno <sup>9</sup>. Ma cosa si intende per porzione? Non lo stesso quantitativo per tutte le raccomandazioni e questo rende il confronto tra le diverse linee guida riportate in letteratura poco agevole.

Negli anni '40 vengono redatte le prime *Recommended Dietary Allowances (RDA)* <sup>10</sup> e l'*USDA* ridefinisce gli obiettivi delle raccomandazioni nutrizionali: non più coprire il fabbisogno calorico, ma soddisfare i fabbisogni RDA di nutrienti <sup>11</sup>. Per coprire tali fabbisogni l'*USDA* consiglia, nell'ambito della campagna di educazione alimentare denominata *Basic Four*, 4 o più porzioni al giorno di ortaggi e/o frutta. Le porzioni sono espresse in volumi e l'unità di misura è la *cup* americana, la cui capacità, diversamente dalle tazze italiane, è standardizzata (237 ml). Una porzione di ortaggi e frutta è pari a mezza tazza (118,5 ml).

**Oliviero Sculati,**  
**Maria Villa,**  
**Susalba Rosati,**  
**Teresa Denise**  
**Spagnoli \***  
**Lucia Bioletti \***  
**Michele Sculati \*\***

U.O. Nutrizione , SIAN -  
Dipartimento di  
Prevenzione, ASL di  
Brescia; \* SIAN ASL 5  
Collegno (TO);  
\*\* Università di Parma

---

### Corrispondenza

oliviero.sculati@asl.brescia.it

**Tabella I**

Gli antiossidanti alimentari con diversi effetti sulla salute (da <sup>3</sup>, mod.).

Tipo di antiossidante	Fonte principale	Raccomandazioni
Vitamina E	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Olio vegetale di buona qualità: extravergine di oliva, colza</li> <li>• Olio di germe di grano</li> <li>• Margarina</li> </ul>	Da privilegiare a crudo
Vitamina C	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Semi di lino, zucca, mandorle, noci, nocciole, ecc.</li> <li>• Agrumi, kiwi, ribes nero, peperone, mandarini maturi, cavoli, indivia, ecc.</li> </ul>	Saltuariamente Da limitare (grassi idrogenati) 1 piccola manciata 3-4 volte/settimana Da privilegiare seguendo la stagionalità
Selenio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Crostacei, carne, cipolla, aglio, frattaglie, uova, cereali interi, carote, cavolo, ecc.</li> </ul>	Secondo specifiche raccomandazioni
Zinco	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ostriche, fegato, carne, cereali integrali interi</li> </ul>	Secondo specifiche raccomandazioni
Carotenoidi: Provitamina A, Luteina, Lycopene	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Frutta e legumi dal colore verde, arancio giallo, rosso: carote, spinaci, mais, mango, melone, pomodoro, pompelmo rosa, cocomero</li> </ul>	5 porzioni di frutta e di verdure/die, seguendo la stagionalità
Composti fenolici: Flavonoidi: tannini Quaracetina Catechina Stilbene (resveratrolo)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Agrumi, bacche</li> <li>• Cipolla</li> <li>• Tè</li> <li>• Buccia e semi d'uva vino</li> </ul>	Da privilegiare seguendo la stagionalità A volontà Da privilegiare Eventualmente 3/2 dl al giorno
Solfati Terpene Glucosinolati	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erbe aromatiche</li> <li>• Aglio, cipolla, porro, scalogno</li> <li>• Cofifere: cavolo, crescione, ravanella, mostarda, senape</li> </ul>	A volontà A volontà Da privilegiare seguendo la stagionalità

Gli anni '80 segnano una svolta per le linee guida statunitensi. L'aumento del rischio di malattie cardio- e cerebrovascolari porta alla ridefinizione del razionale delle raccomandazioni, volte non più solo alla copertura dei fabbisogni di nutrienti ma anche a prevenire le malattie cronico degenerative <sup>12-15</sup>.

Il limite minimo degli apporti giornalieri di ortaggi e frutta, che fino ad allora era stato previsto in 4 porzioni sale, a 5 porzioni. L'incremento a 5 del numero giornaliero raccomandato di porzioni è legato alla campagna "5 a day for a better health program" promossa dal *National Cancer Institute* statunitense (NCI) <sup>8</sup>. La "Piramide per la guida alla scelta degli alimenti" sia nel 1992 <sup>16</sup>, sia nel 1996 <sup>9</sup>, raccomanda quotidianamente:

- 3 porzioni di ortaggi e 2 di frutta per un apporto calorico di 1600 kcal/die;
- 4 porzioni di ortaggi e 3 di frutta per un apporto calorico di 2200 kcal/die;
- 5 porzioni di ortaggi e 4 di frutta per un apporto calorico di 2800 kcal/die.

Considerando che una porzione corrisponde a mezza tazza di ortaggi o frutta cotti o crudi (1 tazza se si tratta di ortaggi crudi a foglia), gli apporti consigliati vanno da un minimo di 375-400 g/die (come per il *Five a Day*) ad un massimo di 675-720 g/die. Tali apporti rappresentano tutt'ora lo standard raccomandato negli USA <sup>9</sup>.

In *Italia* raccomandazioni specifiche in merito agli apporti giornalieri di ortaggi e frutta compaiono per la prima volta nel 1996-97 <sup>17 18</sup>.

Quelle del 2003 <sup>7</sup> mantengono invariate le grammature delle porzioni rispetto alla precedente edizione del 1997, ma ampliano il numero di porzioni giornaliera a 5-6, correlandole all'apporto calorico, come nella piramide americana:

- 2 di ortaggi e 3 di frutta per un apporto calorico giornaliero di 1700 kcal;
- 2 di ortaggi e 3 di frutta per un apporto calorico giornaliero di 2100 kcal;
- 2 di ortaggi e 4 di frutta per un apporto calorico giornaliero di 2600 kcal.

**Tabella II**

Ortaggi e frutta: consumi raccomandati.

Autore	Apporti raccomandati di ortaggi e frutta	1 porzione	Apporti raccomandati di ortaggi e frutta calcolati in grammi/die	Razionale delle raccomandazioni
Hunt CL, 1916 <sup>19</sup> e 1921 <sup>20</sup>	30% delle kcal/die (2-6 porzioni/die) <i>utilizzare spesso ortaggi a foglia</i>	8 onces = 220 g	450-1350 g/die	Assicurare un adeguato fabbisogno calorico di ortaggi e frutta
USDA 1956 <sup>21</sup> <i>Basic Four: essentials of an Adequate Diet</i>	4 o più porzioni/die (di cui almeno 1 al giorno di agrumi; consumare spesso ortaggi a foglia)	Mezza <i>cup</i> (75-80 g)	300-320 g/die o più	Coprire i fabbisogni di micronutrienti
U.S. National Cancer Institute 1986 <sup>8</sup> : <i>Five a day for a Better Health Program</i>	5 porzioni/die	Mezza <i>cup</i> frutta o ortaggi crudi o cotti (75-80 g) Una <i>cup</i> ortaggi a foglia	375-400 g/die	Prevenire alcune forme di tumore
USDA 1992 <sup>16</sup> e 1996 <sup>9</sup> <i>Piramide per la Guida alla Scelta degli Alimenti</i>	5-9 porzioni/die	Mezza <i>cup</i> frutta o ortaggi crudi o cotti (75-80 g) Una <i>cup</i> ortaggi a foglia	Min 375-400 g/die Max 675-720 g/die	Coprire i fabbisogni di micronutrienti e prevenire le malattie cronico degenerative
ININ (Italia), 1997 <sup>17</sup> : <i>Linee Guida per una Sana Alimentazione Italiana</i>	3-5 porzioni/die	Frutta 150 g ortaggi 250 g (di cui a foglia 50 g)	Min 450-550 g/die Max 1250 g/die	Prevenire le malattie cronico degenerative
INRAN (Italia), 2003 <sup>7</sup> : <i>Linee Guida per una Sana Alimentazione Italiana</i>	5-6 porzioni/die	Frutta 150 g ortaggi 250 g (di cui a foglia 50 g)	Min 950 g/die Max 1100 g/die	Coprire i fabbisogni di nutrienti e prevenire le malattie cronico degenerative
OMS, 2003 <sup>1</sup> <i>Prevention chronic diseases</i>	400 g/die	Non indicata	400 g/die	Coprire i fabbisogni di micronutrienti, prevenire l'obesità e le malattie cronico degenerative

Gli apporti minimi consigliati salgono pertanto in misura rilevante (da 450-550 a 950 g/die), mentre quelli massimi scendono da 1250 a 1100 g/die.

Il report "Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases" consiglia un intake minimo giornaliero di 400 g di ortaggi e frutta non solo per la prevenzione di alcune forme di tumore, ma anche delle principali malattie cronico degenerative.

Decisamente più alte sono le quote minime proposte dalle Linee Guida per una Sana Alimentazione Italiana del 2003 (950 g/die); tuttavia i dati scientifici disponibili confermano effetti protettivi per dosi minori.

Recenti revisioni della letteratura indicano che un apporto medio giornaliero di 400 g di ortaggi e frutta potrebbe ridurre, a livello di popolazione, l'incidenza dei carcinomi gastrointestinali ed ormonodipendenti del 19% e la mortalità per malattie cardiovascolari del 16%<sup>22-25</sup>.

Ma i 400 g giornalieri possono avere un effetto protettivo anche nei riguardi dell'insorgenza dell'obesità. È noto ormai da alcuni anni il fatto che l'inserimento di un'adeguata quantità di ortaggi e frutta nell'alimentazione giornaliera possa influenzare la densità energetica, il contenuto di fibre e la varietà della dieta, tutti fattori importanti nel determinare l'introito energetico giornaliero<sup>26 27</sup>. Rolls et al. hanno evidenziato in soggetti che consumano ortaggi e frutta ai pasti un intake calorico globale giornaliero inferiore in media del 30% rispetto a chi non li consuma<sup>27 28</sup>.

La quota giornaliera minima di ortaggi e frutta utile a prevenire e trattare l'obesità è stata definita in 400 g/die solo recentemente. Il dato deriva dai lavori di Epstein et al., che hanno valutato l'intake di ortaggi e frutta come strategia per la perdita di peso in genitori obesi con figli normopeso<sup>29</sup>.

Si è valutato l'incremento degli apporti di ortaggi e frutta vs. il decremento del consumo di snack e l'effetto sul peso a un anno. I genitori che hanno incrementato l'intake di ortaggi e frutta a 5 porzioni (1 porzione = mezza *cup*) al giorno (2 di frut-

ta e 3 di ortaggi per un totale di 375-400 g/die), hanno avuto un maggior decremento ponderale rispetto alle famiglie che hanno ridotto il consumo di snack ricchi di grassi o zuccheri a meno di 10 alla settimana. Inoltre le famiglie che hanno aumentato l'intake giornaliero di ortaggi e frutta hanno anche ridotto inconsapevolmente gli apporti di grassi e zuccheri, mentre il gruppo che ha ridotto il consumo di snack non ha aumentato parallelamente l'intake di ortaggi e frutta.

Per consigliare ai pazienti un apporto giornaliero di almeno 400 g di ortaggi e frutta si può ricorrere all'impiego della bilancia per quantizzare l'intake giornaliero, ma può essere di uso non agevole per il consumatore.

La sempre maggiore attenzione alle strategie di comunicazione ha fatto emergere, nell'ambito dell'educazione alimentare, una nuova metodica per la quantizzazione dei consumi, basata sul confronto dei cibi con volumi noti di oggetti di uso comune e, più recentemente, con il volume della mano nelle sue diverse articolazioni. La dietetica per volumi, pur non precisissima, offre, rispetto alla tradizionale valutazione quantitativa in grammi, una esperienza di misura delle porzioni facilmente memorizzabile e rende riutilizzabili in modo pratico e innovativo le indicazioni sulle porzioni da consumare.

La porzionatura in volumi, come già citato in precedenza, è ben radicata nella cultura americana. Gli ingredienti delle comuni ricette americane non vengono espressi in grammi ma in *cups*, che sono unità di volume.

Le porzioni d'uso vengono confrontate con la dimensione di oggetti di uso comune (palla da baseball, tennis o ping pong, mazzo di carte ecc.), ma ancora più comodo, rispetto ad oggetti come la palla da tennis, appare il confronto con il volume del pugno chiuso, ad esempio per la verdura e la frutta. Si utilizzano, per definire la taglia delle mani (*small, medium e large*), i parametri UNI e ISO utilizzati per la standardizzazione dei guanti<sup>30</sup>.

**Tabella III**

	Mezza <i>cup</i> 118,5 cc	1 vasetto di yogurt da 125 cc	Mezza pallina da tennis
Ortaggi g (media ± ds)	79 ± 22	83 ± 23	51 ± 11
Frutta g (media ± ds)	72 ± 13	75 ± 14	51 ± 7

**Tabella IV**

	1 pugno <i>small</i>	1 pugno <i>medium</i>	1 pugno <i>large</i>
Ortaggi g (media ± ds)	126 ± 18	159 ± 27	178 ± 32

In Tabella III sono riportati i dati medi relativi alle pesate di 8 varietà di ortaggi e 4 di frutta selezionati tra quelli più comunemente consumati (verdure a foglia escluse), tagliati a pezzetti e contenuti in un vasetto di yogurt da 125 cc o confrontati con il volume di mezza palla da tennis.

In Tabella IV quelli relativi alle pesate di 4 varietà di

ortaggi con un volume paragonabile a quello di 1 pugno *small*, *medium* o *large*.

Si possono così concretizzare facilmente i suggerimenti operativi: almeno tre porzioni al giorno di verdure, grandi, quando sono servite sul piatto, pronte da mangiare, come il proprio pugno, insieme a due frutti grandi almeno quanto una palla da tennis ognuno.

# PAZIENTI IN SOVRAPPESO: UN "PESO" O "UN'OPPORTUNITÀ" PER I MEDICI DI MEDICINA GENERALE?

**Ovidio Brignoli,  
Gerardo Medea\*,  
Oliviero Sculati\*\***

Vice Presidente SIMG,  
Brescia - docbri@tin.it;  
\* Responsabile Area  
Metabolica SIMG, Brescia -  
medea.gerry@numerica.it;  
\*\* U.O. Nutrizione - SIAN -  
Dipartimento di Prevenzione,  
ASL di Brescia -  
oliviero.sculati@asl.brescia.it

## Il progetto "nutrizione e prevenzione" ADI-SIMG

La prevalenza del problema sovrappeso-obesità aumenta e sembra inarrestabile. Il 35% circa della popolazione nei nostri ambulatori > 14 anni ha un indice di massa corporea (BMI) tra 25,1 e 29,9 (sovrappeso) e ben il 19% è francamente obeso (BMI > 29,9) (dati Health Search dicembre 2002). Ogni giorno negli ambulatori dei Medici di famiglia transitano, perciò, da 15 a 25 individui con problemi di sovrappeso, e anche i soggetti in normopeso rischiano di perdere questa condizione di normalità a causa di errori alimentari, anche gravi, dei quali essi non hanno spesso coscienza. La Medicina Generale ha le potenzialità per realizzare interventi di prevenzione primaria in campo nutrizionale, in grado di arrestare, se non addirittura d'invertire, questo trend negativo.

Negli anni 1997-2000 è stato, infatti, realizzato in Lombardia un progetto sperimentale ("Prevenzione e Nutrizione"), che ha dimostrato la fattibilità di tale obiettivo. Il progetto, attuato in collaborazione tra l'Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica (ADI) e i Medici della Società Italiana di Medicina Generale (SIMG), ha coinvolto oltre 13.500 pazienti. I messaggi veicolati dal Medico di Medicina Generale (MMG) su una corretta alimentazione hanno determinato un aumento significativo del consumo di frutta e verdura. Per quanto riguarda il BMI, il 72% della popolazione osservata non ha subito incrementi, nel restante 28% sono stati più i soggetti che sono rientrati in una categoria di BMI inferiore di quanti hanno subito un incremento di classe.

Si tratta, a questo punto, di capillarizzare l'esperienza e di rendere sistematici, da parte dei MMG, gli interventi di prevenzione primaria in campo nutrizionale.

ADI e SIMG promuovono *un progetto di prevenzione del sovrappeso e dell'obesità in Medicina Generale*, coerente con le iniziative su questo tema auspicate dal Ministero della Salute.

Il progetto ha durata triennale, è attivo dal mese di agosto 2004 ed il reclutamento dei medici che aderiscono allo stesso si concluderà il 31.12.2004.

Gli obiettivi dichiarati del progetto sono:

- 1) migliorare alcuni consumi alimentari protettivi (frutta, verdura) e ridurre quelli a rischio (grassi di origine animale o vegetale, soprattutto saturi);
- 2) migliorare la regolarità con cui si fa attività fisica (che si è dimostrata efficace nella prevenzione delle malattie cardiovascolari acute e del diabete mellito tipo 2);

- 3) mantenere stabile il peso nel 50% dei soggetti adulti normopeso (> 18 anni) coinvolti nel progetto;
- 4) ridurre il BMI da uno a due punti nel 50% dei soggetti in sovrappeso.

Ogni medico partecipante avrà a disposizione semplici, ma efficaci, strumenti per realizzare l'intervento; i MMG che desiderano informazioni gestibili nell'ambito dietetico e nutrizionale le troveranno disponibili nei materiali consultabili (tre semplici questionari, schede con suggerimenti pratici da discutere e consegnare ai pazienti denominati "Leggi e fai!") e in molti altri materiali di supporto pratico.

Un follow-up dei soggetti coinvolti (almeno una trentina per ogni MMG) consentirà di monitorare l'efficacia degli interventi e di misurare i risultati ottenuti.

L'auspicio è di estendere l'intervento educativo-informativo su tutta la popolazione generale: il progetto, infatti, è proposto a livello nazionale ai ricercatori della rete Health Search (circa 800), ai soci SIMG e a tutti i MMG.

L'educazione sanitaria ed alimentare fanno già parte del quotidiano modo di operare dei MMG. Si tratta ora di rendere omogenei e applicabili i messaggi e di coinvolgere il maggior numero possibile sia di medici, sia di pazienti; ma soprattutto di dimostrare che la Medicina Generale, unita ed operativa, è in grado di modificare (migliorandoli) gli stili di vita dannosi alla salute. Un messaggio forte e chiaro alla popolazione e anche alle istituzioni pubbliche.

## Come aderire al progetto "Prevenzione e nutrizione" ADI-SIMG

Tutti i materiali del progetto (protocollo, schede, ecc.) sono disponibili e scaricabili in rete (in parte liberamente, in parte previa *password*, ottenibile dopo l'adesione) sul sito SIMG [www.simg.it](http://www.simg.it) (sottosito *Area Metabolica*) e sul sito dell'ADI [www.adiitalia.com](http://www.adiitalia.com).

In particolare sono disponibili liberamente per i partecipanti al progetto gli aspetti di dietetica applicativi e pratici (dietetica per volumi). Per aderire e ottenere la password di accesso basta comunicarlo all'Unità di Nutrizione ASL di Brescia (Tel. 030-3838623, Fax 030-3838710, E-mail: [oliviero.sculati@asl.brescia.it](mailto:oliviero.sculati@asl.brescia.it)), indirizzo: Unità di Nutrizione, via Cantore 20, 25125 Brescia.



## BIBLIOGRAFIA

- 1 WHO/FAO Expert Consultation. *Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases*. Geneva 2003.
- 2 Roberts SB, Heyman MB. *Dietary composition and obesity. Do we need to look beyond dietary fat?* J Nutr 2000;130:276S.
- 3 Pichard C. *Nutrition et cancer: (presque) tout est dans l'assiette*. Médecine&Hygiène 2003;2459:2279.
- 4 Suvimax H, et al. *Rapport public*. Paris: INSERM 2003.
- 5 Riboli E, Hunt KJ, Slimani N, Ferrari P, Norat T, Fahey M, et al. *European prospective investigation into cancer and nutrition: Study populations and data collection*. Publ Health Nutr 2002;5:1113-24.
- 6 Marioli R. *La prévention cardiovasculaire: une entreprise au long cours nécessitant courage et ténacité!* Médecine&Hygiène 2004;2470:363-4.
- 7 Ministero delle Politiche Agricole e Forestali, Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione. *Linee Guida per una Sana Alimentazione Italiana. Revisione 2003*. Roma: INRAN 2003.
- 8 National Cancer Institute. *Five a Day for Better Health Program Guidebook*. Washington, DC: U.S. Government Printing Office 1999.
- 9 United States Department of Agriculture Center for Nutrition Policy and Promotion. *The food Guide Pyramid*. Washington, DC, 1996.
- 10 National Research Council Committee on Food and Nutrition. *A Yardstick for Good nutrition – Recommended Dietary Allowances*. 1941:2.
- 11 Welsh S, Davis C, Shaw A. *USDA's Food guide. Background and Development*. U.S. Department of Agriculture, Publication n. 1514, Haytsville 1993.
- 12 Ziegler RG. *A review of epidemiologic evidence that carotenoids reduce the risk of cancer*. J Nutr 1989;119:116-22.
- 13 Ziegler RG. *Vegetables, fruits and carotenoids and the risk of cancer*. Am J Clin Nutr 1991;53(Suppl 1):251s-9s.
- 14 Block G, Patterson B, Subar A. *Fruit, vegetables and cancer prevention: a review of the epidemiological evidence*. Nutr Cancer 1992;18:1-29.
- 15 Thompson HJ, Heimendinger J, Haegele A, Seadlacek SM, Gillette C, O'Neill C, et al. *Effect of increased vegetable and fruit consumption on markers of oxidative cellular damage*. Carcinogenesis 1999;20:2261-6.
- 16 United States Department of Agriculture Center for Nutrition Policy and Promotion. *The food Guide Pyramid*. Washington, DC, 1992.
- 17 Istituto Nazionale della Nutrizione. *Linee Guida per una Sana Alimentazione Italiana. Revisione 1997*. Roma: Edicomp 1997.
- 18 Società Italiana di Nutrizione Umana. *Livelli di assunzione raccomandati di energia e nutrienti per la popolazione italiana. Revisione 1996*. Roma 1997.
- 19 Hunt CL. *Food for Young Children*. U.S. Department of Agriculture, Farmers'Bulletin 1916;717:1-21.
- 20 Hunt CL. *A Week's Food for an Average Family*. U.S. Department of Agriculture, Farmers'Bulletin 1921;1228:25.
- 21 Page L, Phipard EF. *Essentials of an Adequate Diet Facts for nutrition Programs*. U.S. Department of Agriculture. ARS 1956;62:4-16.
- 22 Van't Veer P, Jansen MC, Klerk M, Kok FJ. *Fruits and vegetables in the prevention of cancer and cardiovascular disease*. Public Health Nutr 2000;3:103-7.
- 23 Department of Agriculture, Science and Education Administration. *The Hassel Free Guide to a Better Diet*. Leaflet 1980;567.
- 24 Negri E, La Vecchia C, Franceschi S, D'Avanzo B, Parazzini F. *Vegetable and fruit consumption and cancer risk*. Int J Cancer 1991;48:350-4.
- 25 Steinmetz KA, Potter JD. *Vegetables, fruit and cancer: I. Epidemiology*. Cancer Causes Control 1991;2:325-57.
- 26 McCrory MA, Fuss PJ, Saltzman E, Roberts SB. *Dietary determinants of energy intake and weight regulation in healthy adults*. J Nutr 2000;130:276S-9S.
- 27 Rolls BJ. *The role of energy density in the overconsumption of fat*. J Nutr 2000;130:268S-71S.
- 28 Bell EA, Rolls BJ. *Energy density of foods affects energy intake across multiple levels of fat content in lean and obese women*. Am J Clin Nutr 2001;73:1010-8.
- 29 Epstein LH, Gordy CC, Raynor HA, Beddome M, Kilanowski CK, Paluch R. *Increasing fruit and vegetable intake and decreasing fat and sugar intake in families at risk for childhood obesity*. Obesity Res 2001;9:171-8.
- 30 Sculati O, Spagnoli TD, Sculati M, Formigatti M, Sabbatici M, Bolesina M. *Tecniche innovative per la sorveglianza nutrizionale e l'educazione alimentare: la dietetica per volumi*. Ann Ig 2003;15:135-46.
- 31 Steinmetz KA, Potter JD. *Vegetables, fruit and cancer: II. Mechanisms*. Cancer Causes Control 1991;2:427-42.

**SEZIONE DI AUTOVALUTAZIONE**

1. A quali delle seguenti sostanze contenute nella frutta e negli ortaggi è attribuibile il loro effetto antitumorale?
  - a. carotenoidi
  - b. vitamine (E, C, acido folico e B6)
  - c. flavonoidi
  - d. fibra alimentare
  - e. tutte le precedenti
  - f. nessuna delle precedenti
  
2. Quale delle seguenti affermazioni è falsa rispetto al consumo raccomandato di frutta e verdura in Italia (INRAN 2003)?
  - a. il numero raccomandato di porzioni giornaliere di frutta e ortaggi è di 5-6 e deve essere correlato all'apporto calorico complessivo
  - b. le calorie\die fornite da frutta e ortaggi devono essere almeno il 50% di quelle complessive
  - c. l'apporto minimo consigliato di frutta e ortaggi è di 950 g/die
  - d. l'apporto massimo consigliato di frutta e ortaggi è di 1100 g/die
  
3. Dati di letteratura dimostrano che l'assunzione di almeno 400 g giornalieri di frutta e verdura hanno un effetto protettivo nei riguardi dell'insorgenza dell'obesità, i carcinomi gastrointestinali e il rischio cardiovascolare.
  - a. vero
  - b. falso
  
4. Recenti studi hanno dimostrato che i soggetti che consumano abitualmente frutta e ortaggi ai pasti introducono un carico calorico globale giornaliero inferiore in media del 10% rispetto a chi non li consuma.
  - a. vero
  - b. falso

# Articolo di aggiornamento

## L'utilizzo dell'insulina glargine nel trattamento del paziente diabetico: valutazione clinica e farmacoeconomica

### PRIMA SEZIONE: VALUTAZIONE CLINICA

#### Introduzione

Sulla base delle solide evidenze ricavate dai principali studi prospettici eseguiti negli ultimi anni, vi è, all'interno della comunità scientifica mondiale, pieno accordo sul concetto in base al quale, tra gli obiettivi terapeutici da perseguire sia nel paziente diabetico di tipo 1 che nel paziente diabetico di tipo 2, debba senz'altro essere annoverato uno stretto controllo della glicemia. Quest'ultimo può essere meglio definito come il raggiungimento di glicemie vicine ai valori riscontrabili nel soggetto non diabetico in ogni momento della giornata e la minimizzazione del rischio di ipoglicemia. Universalmente, si riconosce all'emoglobina glicata A1c il ruolo di principale indicatore del controllo glicemico nel medio periodo.

Allo scopo di raggiungere tale obiettivo, le principali Società Scientifiche diabetologiche mondiali (incluse quelle operanti nel nostro Paese) suggeriscono l'implementazione di un trattamento farmacologico "intensificato" unitamente ad un corretto programma educativo ed alimentare ed ad un adeguato programma di monitoraggio domiciliare della glicemia. La definizione di "trattamento intensificato" non fa riferimento tanto alle modalità di esecuzione della stessa terapia (orale o iniettiva), quanto piuttosto agli obiettivi da perseguire grazie al trattamento stesso e che, come si diceva, sono rappresentati dall'ottenimento di valori di glicemia *close to normal* e, nel contempo, dalla minimizzazione del rischio di ipoglicemia; nei principali studi prospettici essa ha infatti rappresentato probabilmente il problema di più difficile soluzione allorquando ci si sia posto un obiettivo terapeutico ambizioso.

Nella pratica clinica, il raggiungimento dei target glicemici indicati dalle linee guida internazionali si presenta spesso oltremodo problematico, vuoi per la difficoltà nel far accettare al paziente regole e regimi di trattamento che di fatto ne limitano la qualità di vita, sia per i limiti oggettivi di alcuni degli strumenti terapeutici a nostra disposizione.

Da questo punto di vista, la recente introduzione anche in Italia dell'analogo insulinico ad azione prolungata glargine può rappresentare, per le motivazioni che discuteremo più avanti, uno strumento

**Domenico Cucinotta, Carlo Lazzaro\***

Dipartimento di Medicina Interna, Università di Messina, \* Economista Sanitario, Milano

#### Corrispondenza

[domenico.cucinotta@unime.it](mailto:domenico.cucinotta@unime.it)

terapeutico idoneo a rendere il trattamento intensificato del diabete di tipo 1 e 2 più "facile" e meglio accettato dal paziente agevolando così la *compliance* del paziente stesso a tale trattamento.

## Glargine: caratteristiche cinetiche e chimiche

La disponibilità di un preparato insulinico che potesse provvedere al fabbisogno di insulina basale è stata attesa a lungo <sup>1</sup>.

Glargine (21A-Gly-30Ba-L-Arg-30Bb-L-Arg-human insulin) è prodotta attraverso la tecnica del DNA ricombinante. Essa risulta da due modificazioni della molecola dell'insulina umana. La prima consiste nell'aggiunta di due cariche positive (due molecole di arginina) alla porzione C-terminale della catena B. Ciò si risolve in uno spostamento del punto isoelettrico da un pH di 5,4 a 7,0 circa, che rende la molecola più solubile ad un pH acido e meno solubile al pH fisiologico del tessuto sottocutaneo. La sostituzione dell'asparagina in A21 con una glicina conferisce carica neutra al risultante analogo dell'insulina umana e si associa ad una buona stabilità <sup>1</sup>. Iniettata come soluzione a pH acido, l'insulina glargine – che è una soluzione limpida – forma dei microprecipitati al pH fisiologico (neutro) del tessuto sottocutaneo. A causa della sua stabilità, glargine presenta un assorbimento ritardato e prolungato dal sito sottocutaneo di iniezione, provvedendo ad un rifornimento di insulina basale costante nel tempo. Ciò ben simula la secrezione basale di insulina nella popolazione non diabetica durante lo stato di digiuno interprandiale.

## Glargine: razionale d'uso ed evidenze cliniche disponibili

Le formulazioni insuliniche ad azione intermedia esistenti [*Neutral Protamin Hagedorn* (NPH), lenta] e quelle ad azione lenta (ultralenta), non riproducono l'effetto atteso da un'insulina basale. Questi preparati insulinici hanno un profilo d'azione con un picco, una durata d'azione relativamente breve ed una grande variabilità intra- ed inter-soggetto dell'assorbimento sottocutaneo. L'omeostasi fisiologica della glicemia dei soggetti normali non-diabetici nei periodi interprandiale e notturno è finemente regolata, grazie ad una lenta e continua secrezione d'insulina. Dato che la concentrazione di insulina rimane stabile durante la notte, i sog-

getti normali non-diabetici non rischiano l'ipoglicemia notturna o l'iperglicemia all'alba.

Pertanto, mimando la situazione fisiologica, l'uso di un'insulina con un profilo d'azione privo di picco dovrebbe migliorare il controllo glicemico nei pazienti con diabete di tipo 1, specialmente in quelli con deficit assoluto della produzione endogena. Questa idea fu testata da Pickup et al. circa 25 anni fa nel loro pionieristico lavoro con infusione sottocutanea continua d'insulina (CSII) <sup>2</sup>.

Nel diabete di tipo 1 l'azione di una dose di glargine, così come determinato con la tecnica del *clamp* isoglicemico, inizia circa 90 minuti dopo l'iniezione s.c. nella parte mediale della coscia e dura 24 ore <sup>3</sup>. Inoltre, il profilo d'attività di glargine è più vicino a quello della CSII, mentre l'NPH mostra un picco tra la 3<sup>a</sup> e la 6<sup>a</sup> ora dall'iniezione s.c., seguito da un rapido decremento dell'azione. Anche nei soggetti non-diabetici, l'iniezione s.c. di glargine esibisce un profilo d'attività privo di picco <sup>4,5</sup>. Esiste poi solo una piccola o addirittura nulla differenza nella cinetica di assorbimento di glargine in dipendenza del sito di iniezione <sup>4</sup>.

In teoria, il profilo d'azione lungo e privo di picco di glargine dovrebbe ridurre la probabilità di ipoglicemia notturna e dovrebbe migliorare il controllo glicemico. Dati clinici ricavati da studi di registrazione sia a breve (4 settimane) che a lungo termine (16-52 settimane) supportano tali aspettative <sup>6,7</sup>. La stessa cosa si è osservata in uno studio più recente, nel quale si sono riscontrati meno episodi di ipoglicemia con glargine che con NPH, specialmente durante la notte <sup>8</sup>.

Negli studi nel diabete di tipo 1, glargine era somministrata con insulina umana regolare ai pasti <sup>7</sup>. Il suo impiego potrebbe verosimilmente essere ottimizzato con un regime che preveda la somministrazione unica giornaliera di glargine con analoghi a breve durata d'azione ai pasti nel diabete di tipo 1, come di recente dimostrato nei lavori di Raskin et al. <sup>9</sup>, Porcellati et al. <sup>10</sup> e Rossetti et al. <sup>11</sup>. Questi ultimi due lavori hanno dimostrato che l'ottimizzazione dell'utilizzo della insulina glargine, in associazione ad una corretta educazione del paziente all'uso dell'insulina prandiale, può consentire non solo un più stabile controllo della glicemia durante la notte (meno ipoglicemie e più bassa glicemia al risveglio) ma anche migliori valori di HbA<sub>1c</sub> (6,5% vs. 7,0%) nei confronti del braccio NPH nel lungo termine, rispettivamente dopo 3 e 12 mesi di trattamento.

In alcune importanti esperienze cliniche, è stata

inoltre valutata l'efficacia e la tollerabilità di regimi insulinici *Multiple Daily Injections* (MDI) comprendenti analoghi ad azione rapida e glargine, nei confronti del microinfusore per la CSII, considerato, al momento, il "gold standard" per il trattamento del paziente diabetico di tipo 1.

Da questo punto di vista, è disponibile un'analisi retrospettiva eseguita negli USA su 515 pazienti adulti di tipo 1 in trattamento con CSII a base di lispro o aspart da almeno 6 mesi o con un regime "MDI" con glargine e lispro o aspart per almeno 6 mesi<sup>12</sup>. Entrambi i trattamenti si sono rivelati ugualmente efficaci nella riduzione dei livelli di HbA<sub>1c</sub> vs. la valutazione basale, senza apprezzabili differenze tra i due gruppi alla fine dell'osservazione. Nessuna differenza fra i due trattamenti è stata registrata in termini di incremento del peso corporeo (comunque limitato) e di incidenza di ipoglicemia. Viceversa, nel gruppo trattato con CSII, si sono registrati 12 episodi di chetoacidosi, 6 dei quali hanno richiesto l'ospedalizzazione del paziente. Nessun episodio di chetoacidosi è stato registrato nel gruppo in trattamento con glargine. L'analisi dei costi ha messo infine in evidenza come, a fronte di un'efficacia e di una tollerabilità non superiore rispetto al trattamento "MDI/glargine", il trattamento con CSII era gravato da costi significativamente superiori rispetto a quello che prevedeva la somministrazione di analogo rapido e glargine.

Un'ulteriore esperienza effettuata in Italia da Lepore et al.<sup>13</sup> ha sostanzialmente confermato i dati dello studio precedente, vuoi dal punto di vista dell'efficacia (riduzione dei livelli di HbA<sub>1c</sub>) che della tollerabilità (incidenza di episodi di ipoglicemia).

Una metanalisi<sup>14</sup> degli studi di fase III/IIIb, che hanno confrontato l'insulina glargine verso NPH in pazienti con diabete di tipo 2, ha confermato che la frequenza di ipoglicemie severe era significativamente ridotta nei pazienti che utilizzavano glargine, a parità di controllo metabolico raggiunto. Inoltre, soltanto lo 0,7% dei pazienti che usavano glargine vs. l'1,8% di quelli che usavano NPH aveva presentato episodi di ipoglicemia severa notturna: in entrambi i casi si raggiungeva una chiara significatività statistica.

Di particolare interesse sono i risultati di uno studio eseguito da Ridde et al.<sup>15</sup>, denominato *Treat to Target Study*. Lo studio, eseguito su circa 700 pazienti di tipo 2 in cattivo controllo con la terapia

orale e durato 24 settimane, prevedeva, nei due bracci di trattamento l'aggiunta di glargine o NPH *bedtime* alla terapia orale praticata in precedenza dal paziente. Lo studio si proponeva il raggiungimento di valori di glicemia al risveglio inferiori a 100 mg/dl. Tale obiettivo veniva conseguito tramite una titolazione dell'insulina particolarmente intensiva. Sia i pazienti in trattamento con glargine, sia quelli in trattamento con NPH hanno registrato, a fine studio, una significativa riduzione nei livelli di glicemia a digiuno e di HbA<sub>1c</sub> rispetto ai valori pretrattamento, senza apprezzabili differenze tra i due gruppi. In circa il 60% dei pazienti a fine studio veniva raggiunto un valore di HbA<sub>1c</sub> inferiore o uguale al 7%. Nel gruppo glargine, tuttavia, la percentuale di pazienti che raggiungevano il valore target di glicemia a digiuno (< 100 mg/dl) senza manifestare episodi di ipoglicemia notturna era significativamente più elevata rispetto ad NPH. Un altro studio<sup>16</sup>, finalizzato a determinare la relazione tra livelli di HbA<sub>1c</sub> e rischio di ipoglicemia in pazienti diabetici di tipo 2 trattati con glargine o NPH, che ha preso in considerazione più di 1700 soggetti, ha dimostrato che – a parità di numero di episodi ipoglicemici confermati, sia diurni che notturni – l'impiego di glargine garantisce il raggiungimento di livelli di HbA<sub>1c</sub> significativamente più bassi rispetto ad NPH.

La significativa riduzione del rischio di ipoglicemia ottenibile con glargine nei confronti di NPH è stata infine confermata da un ulteriore studio<sup>17</sup> durato 52 settimane e che ha coinvolto 570 pazienti in precedente trattamento con farmaci orali o insulina in combinazione con sulfoniluree. In questi soggetti, glargine o NPH (somministrate *bedtime*) venivano titolate fino al raggiungimento di valori glicemici a digiuno pari a 120 mg/dl, ottenuti senza episodi di ipoglicemia. Il numero di pazienti che, durante lo studio, ha fatto registrare almeno un episodio di ipoglicemia è risultato essere significativamente superiore nel gruppo NPH vs. il gruppo glargine. È interessante notare come in questo studio, nel sottogruppo di pazienti in sovrappeso (BMI > 28 kg/m<sup>2</sup>), il trattamento con glargine abbia garantito una riduzione dei livelli di HbA<sub>1c</sub> significativamente maggiore rispetto al gruppo NPH, lasciando intuire un particolare beneficio nell'utilizzo del farmaco in questa importante sottopopolazione di pazienti con diabete di tipo 2.

I dati provenienti dai trials clinici nel diabete di tipo 2 sembrano quindi suggerire in modo univoco come, con l'impiego di glargine, la riduzione

del rischio di ipoglicemia possa facilitare l'utilizzo della terapia insulinica intensificata, permettendo di attuare strategie terapeutiche idonee a raggiungere in maniera più sicura gli obiettivi del buon controllo glicemico.

Un ulteriore vantaggio offerto da glargine nei confronti delle insuline isofano/lenta è rappresentato dal fatto che il nuovo analogo ad azione prolungata può essere iniettato senza bisogno di essere preventivamente risospeso nelle fiale o cartucce, con conseguente minore variabilità nell'assorbimento rispetto alle insuline ad azione intermedia. La scarsa attenzione dei pazienti ad una risospensione accurata dell'NPH nelle cartucce, prima dell'iniezione con la penna, può causare una variazione del contenuto di NPH in un intervallo compreso tra il 5 ed il 214%<sup>18</sup>. In una serie di studi di clamp effettuati in soggetti non-diabetici dopo l'iniezione sottocutanea di 0,3 U/kg di NPH, si è riscontrata fino ad un 50% di differenza nel tempo di raggiungimento del picco di concentrazione plasmatica, nella durata d'azione e soprattutto nel profilo d'azione dell'NPH adeguatamente risospeso rispetto a quella non miscelata<sup>18 19</sup>.

Infine, la possibilità di assumere glargine in qualunque momento della giornata, sempre alla stessa ora<sup>20</sup>, consente al paziente di ottenere uno stile di vita più flessibile e, quindi, agevola la sua *compliance* al trattamento.

I dati di farmacocinetica e farmacodinamica dell'insulina glargine, unitamente ai risultati degli studi clinici, suggeriscono che, sia nei pazienti con diabete di tipo 1, sia in quelli con diabete di tipo 2, glargine rappresenta un nuovo, valido strumento terapeutico atto a facilitare il conseguimento ed il mantenimento degli obiettivi terapeutici di buon controllo glicemico, grazie alla significativa efficacia ed alla notevole sicurezza d'uso. Da questo punto di vista, in prospettiva, glargine è potenzialmente in grado di migliorare gli esiti a lungo termine nel paziente diabetico.

## SECONDA SEZIONE: VALUTAZIONE FARMACOECONOMICA

### Introduzione

Questa sezione dell'articolo si propone, quale ideale raccordo alla sezione clinica del medesimo contributo, la formulazione di alcune considera-

zioni di carattere economico-sanitario relative al confronto tra insulina glargine ed insuline NPH nel trattamento del paziente diabetico di tipo I e II nel primo anno dalla diagnosi.

Le considerazioni che seguiranno, formulate sulla base di evidenze riscontrabili in letteratura, si auspicano utili ed interessanti per i medici diabetologi e per le figure apicali delle Aziende Sanitarie Pubbliche (ASP) per quanto concerne la gestione razionale delle risorse destinate al trattamento del paziente affetto da tale patologia metabolica.

### Materiali e metodi

#### Strumento di valutazione economica e prospettive di analisi

Lo strumento di valutazione economica utilizzato è l'analisi dei costi<sup>21</sup>, la quale persegue l'obiettivo di comparare i programmi sanitari considerati sotto il profilo delle risorse consumate, queste ultime espresse in valore monetario. Nel caso in questione sono state considerate sia risorse di pertinenza del settore sanitario (farmaci; prestazioni sanitarie di carattere ambulatoriale e ospedaliero; trasporti in urgenza dal domicilio al nosocomio per ipoglicemia sintomatica), sia risorse di pertinenza del paziente e dei suoi familiari (es.: trasporti dal domicilio al luogo di cura per visite di controllo; riflessi del percorso di diagnosi, terapia e follow-up sulla capacità lavorativa e sul tempo libero)<sup>21</sup>.

L'analisi dei costi è stata eseguita seguendo sia la prospettiva della collettività, sia la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). La prospettiva del SSN comprende, unicamente, i farmaci convenzionati e le prestazioni sanitarie, di carattere ambulatoriale ed ospedaliero, erogate dalle strutture pubbliche e private accreditate. La prospettiva della collettività include, invece, la totalità delle risorse consumate a motivo della patologia, siano esse sanitarie (tra le quali: farmaci convenzionati e non convenzionati; procedure sanitarie ambulatoriali ed ospedaliere effettuate in ambito pubblico e privato, accreditato e non accreditato; ticket) o non sanitarie: la maggior parte di queste ultime è classificabile tra le risorse di pertinenza del paziente e dei suoi familiari<sup>21</sup>.

In sostanza, adottando la prospettiva della collettività, si è cercato, attraverso una metodologia nota come *micro-costing*<sup>22</sup>, di rappresentare l'effettivo consumo di risorse sanitarie e non sanitarie coin-

volte nella terapia del paziente diabetico trattato, alternativamente con insulina glargine o insuline NPH. Seguendo invece la prospettiva del SSN, cioè del terzo pagante, la valorizzazione delle prestazioni sanitarie utilizzate nelle terapie poste a confronto è avvenuta mediante le tariffe attualmente in vigore a livello nazionale <sup>23 24</sup>.

Tutti i costi di seguito indicati sono stati aggiornati al 2004, utilizzando, quando necessario, gli opportuni indici ISTAT <sup>25</sup>.

Data l'ampiezza annuale dell'orizzonte temporale considerato, non è stata eseguita alcuna procedura di attualizzazione.

### Costi relativi a risorse di pertinenza del settore sanitario

I dati clinici suscettibili di monetizzazione sono stati desunti da una serie di articoli di recente pubblicazione. In particolare, in aggiunta alla terapia farmacologica in senso stretto, calcolata in 25 UI giornaliera sia per insulina glargine, sia per insuline NPH, l'elemento che genera riflessi fondamentali sul consumo di risorse sanitarie e non sanitarie è il minor numero di episodi di ipoglicemie sintomatiche a favore di insulina glargine rispetto ad insuline NPH (33,0% vs. 50,7%;  $p = 0,027$ ) <sup>8</sup>; la differenza a favore di insulina glargine, pari a -17,7%, è stata corredata dell'intervallo di confidenza al 95% (IC 95%), i limiti del quale sono riportati tra parentesi (-27% - -8,4%).

Applicando i risultati di un'esperienza di ricerca francese, secondo la quale 10.800 su 40.000 - vale a dire il 27% (IC 95%: 26,6% - 27,4%) - degli episodi di ipoglicemia registrati annualmente comportano l'ospedalizzazione del paziente per 5,7 giorni <sup>26</sup>, si è ipotizzato che, anche nel nostro Paese, la medesima percentuale di eventi ipoglicemici richiedesse il ricovero in regime ordinario per la stessa durata temporale.

Dalla disamina della letteratura emerge inoltre che la terapia con insulina glargine assicura al paziente un miglior controllo glicemico <sup>6 7 9 27-29</sup>. Alla luce di tale risultato, si è ipotizzato, in ottica assai conservativa, che il paziente in terapia con insulina glargine potesse risparmiare 2 visite specialistiche diabetologiche ambulatoriali per anno, finalizzate al controllo della patologia.

Per contro, nel paziente trattato con insulina glargine non si è assunta alcuna diminuzione nella cadenza dell'autocontrollo glicemico e degli accertamenti destinati alla diagnosi ed all'evoluzione delle complicanze insorte a motivo della

patologia, la frequenza dei quali, per il contesto italiano, è stata oggetto di condivisa pubblicazione da parte di clinici diabetologi ed economisti sanitari <sup>30</sup>. Analogamente, non si è considerato il risparmio ascrivibile al minore impiego di siringhe a motivo della monosomministrazione di insulina glargine.

Per entrambe le prospettive di analisi e con riferimento ad una posologia media di 25 UI *per diem*, il costo giornaliero delle terapie è stato determinato, per insulina glargine, con riferimento al prezzo negoziato CIPE <sup>31</sup>, in Euro 0,88 mentre, per le insuline NPH, in Euro 0,57, sulla base dei prezzi correnti <sup>32</sup>, ponderati per le quote di mercato detenute dai diversi nomi commerciali nel 2003 <sup>33</sup>.

Per quanto riguarda la prospettiva della collettività, per la determinazione del valore economico degli episodi di ricovero e delle visite specialistiche sono stati utilizzati due distinti riferimenti monetari. Con riferimento all'ospedalizzazione, è stato impiegato il costo pieno giornaliero medio relativo a 3 Unità Operative (U.O.) di Medicina operanti presso l'Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) Ospedale Maggiore-Policlinico di Milano pari ad Euro 324 (*range*: 316,51-333,37) <sup>25 34</sup>. Sulla base di dati di letteratura, ciascuna visita di controllo è stata monetizzata in Euro 22 <sup>25 35</sup>, supponendo un impegno temporale medio di un dirigente medico pari a 30 minuti.

Quando invece l'analisi dei costi è stata eseguita seguendo la prospettiva del SSN, sono stati utilizzati dati di rimborso desunti dai tariffari nazionali per le prestazioni specialistiche ambulatoriali, che prevedono, per ciascuna visita di controllo, un importo pari ad Euro 12,91 <sup>23</sup>. Per le prestazioni di ricovero ordinario effettuate a favore di pazienti acuti, le tariffe attualmente in vigore nell'ambito del SSN <sup>24</sup> prevedono, per i DRG 294 (diabete età > 35) e 295 (diabete età < 35), un rimborso pari ad Euro 2.584,35 e ad Euro 2.189,78, rispettivamente.

Nel corso del 2002, ultimo anno per il quale i dati a consuntivo sono disponibili, la casistica complessiva attribuibile ai due DRG era pari a 53.216 ricoveri, l'87% dei quali registrati come DRG 294 <sup>36</sup>. Ponderando gli importi tariffari sopra richiamati per la consistenza della casistica ascrivibile ai DRG 294 e 295, si è ottenuta una tariffa media pari ad Euro 2.534,90, con la quale si è valorizzato ciascun episodio di ospedalizzazione per ipoglicemia sintomatica.

Inoltre, ipotizzando una distanza media dal domicilio del paziente alla struttura sanitaria pari a 15 chilometri (km) e privilegiando la prospettiva della collettività, il trasferimento con autolettiga per ipoglicemia sintomatica è stato valorizzato in Euro 19,50, corrispondente al costo medio del trasporto in autolettiga rilevato presso alcune Pubbliche Assistenze operanti sul territorio milanese.

Quando il punto di vista adottato è stato quello del SSN, si è fatto riferimento al rimborso per singolo trasporto in urgenza estemporaneo con autolettiga in comuni con più di 150.00 abitanti riconosciuto dalla Regione Lombardia alle associazioni ed organizzazioni di volontariato impegnate in tale attività, pari ad Euro 28,41<sup>37</sup>.

Per entrambe le prospettive di analisi, l'elaborazione di tali dati di costo e di tariffa è dettagliata in Appendice (Tabb. A1, A2).

### Costi relativi a risorse di pertinenza del paziente e dei suoi familiari

I costi di seguito indicati sono stati inclusi nell'analisi dei costi soltanto quando questa è stata eseguita adottando la prospettiva della collettività.

Da un'indagine empirica veicolata tramite questionario svolta in una Regione del Nord-Est del nostro Paese (Friuli-Venezia Giulia) su un campione di oltre 3.663 diabetici, gli occupati all'esterno della propria abitazione risultavano essere 1.042, pari al 28% del totale; le casalinghe – la cui attività è parimenti passibile di monetizzazione assimilandola, per analogia, all'apporto produttivo di una collaboratrice domestica<sup>38</sup> – erano invece 424, pari all'11,6% del totale<sup>39</sup>. In ottica conservativa, si è assunto che tali percentuali potessero essere proiettate a livello nazionale per valorizzare la diminuita o cessata capacità produttiva del paziente diabetico ospedalizzato, ipotizzata in 8 ore per giorno di ricovero.

Come prescritto dalla letteratura<sup>21 22</sup>, si è inoltre provveduto alla monetizzazione del tempo impiegato dal paziente e da un accompagnatore (*care-giver*) per recarsi e sottoporsi alle visite di controllo presso l'ambulatorio dell'U.O. di Diabetologia: per ciascuna visita, l'impegno temporale per ciascuno degli attori considerati è stato stimato in 3 ore. Nella totalità dei casi, la risorsa tempo è stata valorizzata secondo il concetto di costo-opportunità, ipotizzando che ciascuna ora di attività dedicata alla ospedalizzazione o al controllo della patologia mediante visita ambulatoriale o, ancora, all'accompagnamento del paziente, corrispondesse al

compenso per un'ora di lavoro straordinario<sup>21</sup>.

Per valorizzare l'apporto produttivo esercitato all'interno ed all'esterno dell'abitazione, quale fonte di monetizzazione è stato utilizzato il valore medio del reddito lordo lavorativo orario percepito nel nostro Paese per attività domestiche e non domestiche, pari ad Euro 13,61, importo desunto da un testo sulla normativa retributiva del lavoro domestico<sup>25 40</sup> e da un recente rapporto sui redditi delle famiglie italiane<sup>25 41</sup>.

Inoltre, poiché l'ospedalizzazione impone al paziente abitudini di vita non personalizzabili<sup>42</sup>, caratterizzanti, secondo alcuni sociologi, le istituzioni totalitarie<sup>43</sup>, è stata quantificata in 8 ore giornaliere la perdita di socialità subita dal ricoverato. Fatta salva l'esistenza di metodologie non monetarie più adatte al proposito<sup>21</sup> ma applicabili solo ad uno studio empirico prospettico, sulla scorta di autorevoli raccomandazioni internazionali<sup>44</sup> si è attribuito a ciascuna ora di socialità non fruita dal paziente ospedalizzato il valore medio del reddito lavorativo netto orario percepito nel nostro Paese per attività domestiche e non domestiche, pari ad Euro 9,72<sup>25 40 41</sup>.

Infine, per quanto riguarda un'altra tipologia di costi relativi a risorse di pertinenza del paziente e dei suoi familiari<sup>21</sup>, che comprende i costi sopportati per i trasferimenti dal domicilio all'ambulatorio dell'U.O. Diabetologica – distanti per ipotesi 15 km – e viceversa, in occasione di ciascuna visita di controllo, si è determinato un importo pari ad Euro 10,65 per ciascuna visita, sulla base dei vigenti costi chilometrici stabiliti dall'Automobile Club d'Italia (ACI) per autovetture di media cilindrata (1.400 cm<sup>3</sup>) italiane, alimentate a benzina e catalizzate, con percorrenza media annua pari a 20.000 km<sup>45</sup>.

Non sono state invece valorizzate eventuali partecipazioni al consumo di risorse sanitarie, dal momento che il paziente diabetico ne è di solito esente.

Anche per questa categoria di costi, l'elaborazione dei dati economici è riportata separatamente in Appendice (Tab. A3).

### Analisi di sensibilità

Mediante l'analisi di sensibilità si misura l'impatto indotto da una serie di variazioni delle ipotesi di partenza cruciali o più incerte sui risultati ottenuti: qualora questi ultimi non subiscano importanti



cambiamenti, possono considerarsi attendibili <sup>21</sup>. Nel caso in questione, l'analisi di sensibilità si è focalizzata sull'impiego dei limiti inferiori e superiori dell'IC 95% relativi sia alla differenza percentuale degli episodi di ipoglicemia sintomatica verificatisi nel braccio di pazienti trattati con insulina glargine ed insuline NPH riportata in letteratura <sup>8</sup>, sia alla percentuale di episodi di ipoglicemia sintomatica ospedalizzati secondo lo studio francese precedentemente citato <sup>26</sup>, sulla riduzione e sull'annullamento dell'incremento, in termini di visite di controllo annuali, per i pazienti in terapia con insuline NPH, sulla applicazione del limite inferiore e superiore del *range* del costo per giornata di degenza per quanto concerne la prospettiva della collettività e, per quanto concerne la sola logica tariffaria, sulla sostituzione delle tariffe del Servizio Sanitario

Regionale (SSR) Lombardo <sup>46 47</sup> e del SSR della Regione Toscana <sup>48 49</sup> a quelle del SSN.

È stato inoltre effettuata, sia per il punto di vista della collettività, sia per la prospettiva del SSN, una particolare tipologia di analisi di sensibilità, definita analisi del valore-soglia (*threshold analysis*), finalizzata a determinare la variazione di un parametro fondamentale nell'analisi di base tale per cui il costo delle due terapie insuliniche risulti uguale.

## Risultati

Seguendo la prospettiva della collettività, il costo annuale della terapia con insuline NPH e con insulina glargine risulta rispettivamente pari a Euro 749,84 ed a Euro 525,03 per paziente (Tab. I).

**Tabella I**

Analisi di base – Costi annuali terapia con insuline NPH ed insulina glargine (Euro 2004) – Prospettiva della collettività.

Voci di costo	Insuline NPH (%) (A)	Insulina glargine (%) (B)	Risparmio a favore di insulina glargine (%) (A-B)
<i>Costi di pertinenza del settore sanitario</i>			
Costo annuale terapia farmacologica	208,05 (27,8%)	321,20 (61,2%)	-113,15 (-50,3%)
Costo pieno ricovero in Medicina per ipoglicemia sintomatica ospedalizzata	252,81 (33,8%)	164,55 (31,3%)	88,26 (39,2%)
Costo medio trasporto in urgenza con autolettiga dal domicilio all'ospedale e ritorno	2,67 (0,4%)	1,74 (0,3%)	0,93 (0,4%)
Costo visite specialistiche diabetologiche di controllo	44,00 (5,8%)	0,00 (0,0%)	44,00 (19,6%)
<i>Costi di pertinenza del paziente e dei suoi familiari</i>			
Costo perdita attività lavorativa paziente ospedalizzato	33,65 (4,5%)	21,90 (4,2%)	11,75 (5,2%)
Costo perdita socialità paziente ospedalizzato	24,03 (3,3%)	15,64 (3,0%)	8,39 (3,7%)
Costo perdita attività lavorativa paziente per visite di controllo	81,66 (10,8%)	0,00 (0,0%)	81,66 (36,4%)
Costo perdita attività lavorativa <i>care-giver</i> per visite di controllo	81,66 (10,8%)	0,00 (0,0%)	81,66 (36,4%)
Costo medio trasporto per visite di controllo dal domicilio all'ospedale e ritorno	21,30 (2,8%)	0,00 (0,0%)	21,30 (9,4%)
<b>Totale</b>	<b>749,84 (100%)</b>	<b>525,03 (100%)</b>	<b>224,81 (100%)</b>

La composizione percentuale del costo annuale della terapia con insuline NPH è di seguito dettagliata in ordine decrescente: i dati tra parentesi riguardano la terapia con insulina glargine.

Tra i costi relativi a risorse di pertinenza del settore sanitario, il costo della degenza ospedaliera assorbe il 33,8% (31,3%) dei costi totali, mentre la percentuale del costo totale attribuibile alla terapia farmacologica è pari al 27,8% (61,2%); le due visite di controllo specialistiche diabetologiche aggiuntive per i pazienti in terapia con insuline NPH sono responsabili del 5,8% (0%) dell'importo complessivo; il trasporto con ambulanza dal domicilio all'ospedale incide invece per lo 0,4% (0,3%).

Per quanto concerne i costi relativi a risorse di pertinenza del paziente e dei suoi familiari, rispetto al costo totale la valorizzazione del tempo del paziente destinato alle due visite di controllo specialistiche diabetologiche aggiuntive per i pazienti in terapia con insuline NPH è pari al 10,8% (0%), così come il tempo dedicato dal *care-giver* all'accompagnamento del paziente 10,8% (0%). Il mancato apporto produttivo del paziente a motivo del ricovero ospedaliero eguaglia il 4,5% (4,2%), mentre la monetizzazione della perdita di socialità corrisponde al 3,3% (3%) dell'importo complessivo, rispettivamente.

Il costo del trasporto dal domicilio all'ambulatorio della U.O. di Diabetologia assorbe infine il 2,8% (0%) del costo totale.

Adottando, invece, il punto di vista del SSN, che considera soltanto i costi relativi a risorse di pertinenza del settore sanitario monetizzate secondo logica tariffaria, per quanto concerne le prestazioni diverse dai farmaci il costo annuale della terapia con insuline NPH e con insulina glargine risulta rispettivamente pari ad Euro 583,48 e ad Euro 547,77 per paziente (Tab. II).

La composizione percentuale del costo annuale della terapia con insuline NPH è di seguito dettagliata in ordine decrescente; i dati tra parentesi riguardano la terapia con insulina glargine.

Il costo della degenza ospedaliera assorbe il 59,5% (41,2%) del costo totale, mentre la percentuale del costo totale attribuibile alla terapia farmacologica è pari al 35,4% (58,3%); le due visite di controllo specialistiche diabetologiche aggiuntive per i pazienti in terapia con insuline NPH sono responsabili del 4,4% (0%) dell'importo complessivo; il trasporto con ambulanza dal domicilio all'ospedale incide invece per lo 0,7% (0,5%).

## Analisi di sensibilità

Per brevità, si dettagliano di seguito i risultati

**Tabella II**

Analisi di base – Costi annuali terapia con insuline NPH ed insulina glargine (Euro 2004) – Prospettiva del SSN.

Voci di costo	Insuline NPH (%) (A)	Insulina glargine (%) (B)	Risparmio a favore di insulina glargine (%) (A-B)
<i>Costi di pertinenza del settore sanitario</i>			
Costo annuale terapia farmacologica	206,77 (35,4%)	319,38 (58,3%)	-112,60 (-315,3%)
Costo pieno ricovero in Medicina per ipoglicemia sintomatica ospedalizzata	347,00 (59,5%)	225,86 (41,2%)	121,14 (339,3%)
Costo medio trasporto in urgenza con autolettiga dal domicilio all'ospedale e ritorno	3,89 (0,7%)	2,53 (0,5%)	1,36 (3,8%)
Costo visite specialistiche diabetologiche di controllo	25,82 (4,4%)	0,00 (0,0%)	25,82 (72,2%)
<b>Totale</b>	<b>583,48 (100%)</b>	<b>547,77 (100%)</b>	<b>35,72 (100%)</b>

dell'analisi di sensibilità relativi esclusivamente alla prospettiva del SSN (Tab. III).

A tale proposito, l'analisi di sensibilità ha valutato, tra gli altri, i riflessi sui risparmi correlati a insulina glargine a seguito dell'adozione dei limiti degli IC 95% relativi alla percentuale di ipoglicemie sintomatiche verificatesi<sup>8</sup> ed ospedalizzate<sup>26</sup> contemplata nell'analisi di base. Se si utilizza il limite inferiore dell'IC 95% della percentuale di ipoglicemie sintomatiche totali verificatesi nei due gruppi dei trattati, il risparmio a favore di insulina glargine risulta pari ad Euro 99,85, corrispondente al massimo risparmio a favore di tale opzione terapeutica; nel caso in cui si impieghi, invece, il limite superiore del medesimo IC al 95%, insulina glargine risulta economicamente meno efficiente delle insuline NPH per Euro 28,41.

Impiegando l'estremo inferiore e superiore dell'IC 95% della percentuale delle ipoglicemie sintomatiche ospedalizzate, il risparmio a favore di insulina glargine è pari ad Euro 33,90 e ad Euro 37,53, rispettivamente.

Anche riducendo od eliminando le visite di controllo aggiuntive ipotizzate nell'analisi di base per i pazienti in trattamento con insuline NPH, si conferma un risparmio a favore di insulina glar-

gine per Euro 22,81 ed Euro 9,90, rispettivamente.

La superiore efficienza economica di insulina glargine rispetto ad insuline NPH può essere ulteriormente verificata sostituendo, alle tariffe vigenti nell'ambito del SSN<sup>23 24</sup>, i rimborsi contemplati dai tariffari della Regione Lombardia<sup>46 47</sup> e della Regione Toscana per le prestazioni specialistiche ambulatoriali e per le prestazioni di ricovero per acuti erogate dai presidi ospedalieri che operano in regime di emergenza urgenza<sup>48 49</sup>; la scelta di Lombardia e Toscana si giustifica considerando l'estrema diversità delle modalità di finanziamento che caratterizza i rispettivi SSR<sup>50 51</sup>.

Con riferimento alle tariffe della Regione Lombardia, insulina glargine consente un risparmio di Euro 8,68 rispetto ad insuline NPH. Utilizzando invece le tariffe vigenti nella Regione Toscana, il risparmio a favore di insulina glargine si attesta su Euro 30,14.

Anche seguendo la prospettiva della collettività, valorizzando le risorse sanitarie e non sanitarie attraverso un approccio di *micro-costing*<sup>22</sup> ed adottando le medesime ipotesi di variazione dei parametri dell'analisi di base sopra presentati,

### Tabella III

Analisi di sensibilità – Costi annuali terapia con insuline NPH ed insulina glargine (Euro 2004) – Prospettiva del SSN.

	Insuline NPH (%) (A)	Insulina glargine (%) (B)	Risparmio a favore di insulina glargine (%) (A-B)
Analisi di base			
Differenza % ipoglicemie sintomatiche totali pari al limite inferiore dell'IC 95%	583,48	547,77	35,72
Differenza % ipoglicemie sintomatiche totali pari al limite superiore dell'IC 95%	583,48	483,64	99,85
% di ipoglicemie sintomatiche ospedalizzate pari al limite inferiore dell'IC 95%	583,48	611,89	-28,41
% di ipoglicemie sintomatiche ospedalizzate pari al limite superiore dell'IC 95%	578,29	544,38	33,90
% di ipoglicemie sintomatiche ospedalizzate pari al limite superiore dell'IC 95%	588,68	551,15	37,53
Visite specialistiche diabetologiche di controllo aggiuntive per pazienti trattati con insuline NPH = 1	570,57	547,77	22,81
Visite specialistiche diabetologiche di controllo aggiuntive per pazienti trattati con insuline NPH = 0	557,66	547,77	9,90
Valorizzazione prestazioni sanitarie secondo tariffe Regione Lombardia	506,03	497,35	8,68
Valorizzazione prestazioni sanitarie secondo tariffe Regione Toscana	521,98	491,84	30,14

insulina glargine si conferma sostanzialmente più efficiente sotto il profilo economico della terapia con insuline NPH (Tab. IV).

Con maggior grado di dettaglio, il massimo risparmio a favore di insulina glargine, pari ad Euro 282,26, si registra impiegando il limite inferiore dell'IC 95% relativo alla differenza percentuale di ipoglicemie sintomatiche registrate nei due gruppi di trattamento; per converso, insulina glargine risulta economicamente meno efficiente delle insuline NPH per Euro 3,82 qualora non si contempli alcuna differenza nel numero di visite di controllo annuali previste per i due gruppi dei trattati.

I risultati complessivi dell'analisi di base risultano decisamente consistenti, indicando insulina glargine quale alternativa sostanzialmente meno costosa delle insuline NPH.

Come precedentemente accennato, l'analisi del valore-soglia (*threshold analysis*) è una particolare tipologia di analisi di sensibilità mediante la quale si ricerca il valore di un determinato parametro per il quale le alternative confrontate siano indifferenti sotto il profilo economico<sup>21 22</sup>. Nel caso in oggetto, adottando la prospettiva del SSN ed assumendo quale parametro rilevante il costo terapeutico giornaliero di insulina glargine, pari ad

Euro 0,88, occorrerebbe aumentare tale importo dell'11% per ottenere la sovrapposibilità tra i costi delle due terapie confrontate.

Adottando invece il punto di vista della collettività, con riferimento ai soli costi relativi a risorse di pertinenza del settore sanitario, per ottenere l'indifferenza economica tra i due trattamenti l'analisi del valore-soglia permetterebbe un aumento del prezzo di insulina glargine pari al 6%; considerando anche le risorse di carattere non sanitario, tale percentuale risulta invece pari al 70%.

## Discussione e conclusioni

La sezione economica del presente articolo ha evidenziato la maggiore efficienza economica di insulina glargine rispetto alla terapia con insuline NPH, all'interno di una finestra temporale corrispondente ad un anno di trattamento.

Il modello di analisi dei costi proposto ai paragrafi precedenti – la validità del quale dovrebbe essere confermata da uno studio economico-sanitario prospettico randomizzato e controllato con follow-up di alcuni anni – è basato su una serie di ipotesi di lavoro, caratterizzate da almeno due peculiarità.

**Tabella IV**

Analisi di sensibilità – Costi annuali terapia con insuline NPH ed insulina glargine (Euro 2004) – Prospettiva della collettività.

	Insuline NPH (%) (A)	Insulina glargine (%) (B)	Risparmio a favore di insulina glargine (%) (A-B)
Analisi di base	749,84	525,03	224,81
Differenza % ipoglicemie sintomatiche totali pari al limite inferiore dell'IC 95%	749,84	467,59	282,26
Differenza % ipoglicemie sintomatiche totali pari al limite superiore dell'IC 95%	749,84	582,47	167,37
% di ipoglicemie sintomatiche ospedalizzate pari al limite inferiore dell'IC 95%	745,21	522,01	223,19
% di ipoglicemie sintomatiche ospedalizzate pari al limite superiore dell'IC 95%	754,48	528,05	226,43
Visite specialistiche diabetologiche di controllo aggiuntive per pazienti trattati con insuline NPH = 1	635,53	525,03	110,50
Visite specialistiche diabetologiche di controllo aggiuntive per pazienti trattati con insuline NPH = 0	521,21	525,03	-3,82
Limite inferiore costo degenza ospedaliera	744,00	521,23	222,77
Limite superiore costo degenza ospedaliera	757,16	529,79	227,37

In primo luogo, l'aspetto più critico dell'analisi dei costi riguarda le percentuali di ipoglicemie sintomatiche ospedalizzate, pari al 27% secondo dati di letteratura attinenti alla realtà francese <sup>26</sup>; tale percentuale, per altro, non deriva dal confronto tra pazienti trattati con insulina glargine o con insuline NPH. Nell'analisi di base, tale dato è stato ritenuto, per ipotesi, accettabile anche per il contesto italiano. Tuttavia, per testarne la validità ed i riflessi sui risultati dell'analisi dei costi, nell'analisi di sensibilità esso è stato sostituito dai limiti inferiori e superiori del relativo IC 95%, senza riscontrare apprezzabili variazioni nella maggiore efficienza economica di insulina glargine (Tabb. III, IV).

In secondo luogo, per quanto concerne la prospettiva della collettività, i riferimenti economici necessari alla valorizzazione secondo logica economica delle risorse considerate derivano da fonti eterogenee.

L'analisi dei costi è stata effettuata considerando due distinte prospettive, che richiamano logiche altrettanto diverse.

Adottando la prospettiva della collettività, sono stati identificate, quantificate e valorizzate le risorse di ordine sanitario e non sanitario attivate dalla terapia con insulina glargine ed insuline NPH.

L'attenzione alle tariffe ha caratterizzato, per contro, la seconda logica di analisi, nella quale si è monetizzato il possibile impatto della terapia con insulina glargine ed insuline NPH sulle disponibilità del SSN <sup>23 24</sup>.

Indipendentemente dalle prospettive seguite e nonostante il maggior costo della terapia farmacologica, i risultati ottenuti nell'analisi di base sono concordi nell'indicare insulina glargine come strategia economicamente più efficiente di insuline NPH.

Seguendo il punto di vista della collettività, al termine di un anno di terapia, il risparmio a favore di insulina glargine rispetto ad insuline NPH è, infatti, pari ad Euro 224,81 (Tab. I); facendo riferimento alla logica tariffaria, invece, tale importo eguaglia Euro 35,72 (Tab. II).

A seguito dell'analisi di sensibilità, tali risultati possono definirsi consistenti.

Con riferimento alla prospettiva della collettività, soltanto l'ipotesi di assenza di visite di controllo specialistiche diabetologiche aggiuntive per i pazienti trattati con insuline NPH, comporta maggiori costi per insulina glargine per Euro 3,82 (Tab. IV).

Seguendo invece la prospettiva del SSN, l'unica

evenienza secondo la quale la terapia con insulina glargine risulta economicamente meno efficiente per Euro 28,41 del trattamento con insuline NPH, si riscontra ipotizzando che la differenza in termini di ipoglicemie sintomatiche sia pari al limite superiore dell'IC 95% (Tab. III).

Applicando la totalità delle restanti ipotesi impiegate nell'analisi di sensibilità, seguendo entrambe le prospettive, il risparmio attribuibile a insulina glargine è costantemente riscontrato (Tabb. III, IV).

Pare dunque opportuno evidenziare che il migliore profilo economico di insulina glargine è sostanzialmente indipendente dal novero e dalle logiche di valorizzazione delle risorse utilizzate nell'analisi di base (economica o tariffaria) o dalle variazioni indotte nell'analisi di sensibilità.

Occorre inoltre osservare che, sul piano economico, il vantaggio ascrivibile a insulina glargine è fortemente correlato al minor numero di ipoglicemie verificatesi (-17,7% rispetto ad insuline NPH;  $p = 0,027$ ) <sup>8</sup>, il 27% delle quali, da letteratura, richiede l'ospedalizzazione del paziente <sup>26</sup>. Infatti, la minore esigenza di ospedalizzazione nel gruppo di pazienti trattati con insulina glargine rappresenta, sotto il profilo economico, un elemento condizionante la dinamica complessiva del risparmio attribuibile a tale strategia terapeutica, non solo per quanto riguarda le risorse di carattere sanitario, ma anche per quanto concerne i costi relativi ai trasporti per e dall'ambulatorio della U.O. Diabetologica e, soprattutto, al tempo dedicato dal paziente e dal *care-giver* al processo sanitario, inclusi nelle analisi di base e di sensibilità condotte adottando la prospettiva della collettività (Tabb. III, IV). Non sembra inutile sottolineare che la minore frequenza di episodi ipoglicemici nei pazienti trattati con insulina glargine anziché insuline NPH è ribadita da un recente studio clinico, che quantifica la riduzione del rischio di tale evento da un minimo del 42% ad un massimo del 48% <sup>15</sup>.

La validità delle valutazioni economiche dei programmi sanitari è condizionata dalla loro idoneità a fornire al decisore clinico, economico od istituzionale, previsioni utili ed attendibili mediante le quali indirizzare i processi decisionali che informano, a livello nazionale o regionale, l'allocazione efficace ed efficiente di risorse scarse. Tale affermazione assume un rilievo ancora maggiore qualora oggetto di studio siano trattamenti per patologie croniche, quali la terapia insulinica, a propo-

sito della quale esistono, anche nel nostro Paese, interessanti esempi di valutazioni economiche effettuate a livello regionale <sup>31</sup>.

Secondo recenti stime, in termini di prevalenza, il diabete interessa in Italia 3 milioni di pazienti <sup>52</sup>, il 20% dei quali assume terapia insulinica <sup>53</sup>.

Se soltanto il 50% dei 600.000 diabetici che ricevono insulina fosse trattato con insulina glargine anziché con insuline NPH, sulla base dei risultati ottenuti con l'analisi dei costi presentata ai paragrafi precedenti, nel primo anno di trattamento il risparmio per il SSN approssimerebbe 10,7 milioni di Euro; seguendo la prospettiva della collettività,

tale importo si attesterebbe invece intorno ai 67,4 milioni di Euro.

In conclusione, sulla base di quanto argomentato nella sezione economica del presente articolo, si ritiene che insulina glargine possa considerarsi un'alternativa economicamente sostenibile alla terapia con insuline NPH. In particolare, per quanto concerne la prospettiva del SSN, il maggior costo della terapia farmacologica con insulina glargine risulta più che proporzionalmente bilanciato dal risparmio delle tariffe di rimborso indotto dal minor numero di ipoglicemie sintomatiche necessitanti l'ospedalizzazione del paziente.

## BIBLIOGRAFIA

- Bolli GB, Di Marchi RD, Park GD, Pramming K, Koivisto VA. *Insulin analogues and their potential in the management of diabetes mellitus*. *Diabetologia* 1999;42:1151-67.
- Pickup JC, Keen H, Parsons JA, Alberti KG. *Continuous subcutaneous insulin infusion: an approach to achieving normoglycaemia*. *Br Med J* 1978;1:204-7.
- Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, Porcellati F, Bartocci L, Di Vincenzo A, et al. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro*. *Diabetes* 2000;49:2142-8.
- Owens DR, Barnett A. *Designer insulins: have they revolutionized insulin therapy?* In: Batteridge JD, ed. *Diabetes-current perspectives*. London: Martin Dunilutz 1999.
- Heinemann L, Linkeschova R, Rave K, Hompesch B, Sedlak K, Heise T. *Time-action profile of the long-acting insulin analog insulin glargine (HOE 901) in comparison with those of NPH insulin and placebo*. *Diabetes Care* 2000;23:644-9.
- Pieber TR, Eugene-Jolchine I, Derobert E. *Efficacy and safety of HOE 901 versus NPH-insulin in patients with type 1 diabetes*. *The European Study Group of HOE 901 in type 1 diabetes*. *Diabetes Care* 2000;23:157-62.
- Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL, Garg SK, Mecca TE, Wilson TA. *Less hypoglycaemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes*. *Diabetes Care* 2000;23:639-43.
- Yky-Järvinen H, Ziemer M, Dressler A, and the HOE 901/3002 Study Group. *Less nocturnal hypoglycaemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes*. *Diabetes Care* 2000;23:1130-6.
- Raskin P, Klaff L, Bergenstal R, Halle JP, Donley D, Mecca T. *16-week comparison of the novel insulin analog Lantus (HOE 901) and NPH human insulin used with insulin lispro in patients with type 1 diabetes*. *Diabetes Care* 2000;23:1166-71.
- Porcellati F, Rossetti P, Pampanelli S, Fanelli CG, Torlone E, Scionti L, et al. *Better long-term glycaemic control with the basal insulin glargine as compared with NPH in patients with type 1 diabetes mellitus given meal-time lispro insulin*. *Diabetic Medicine* 2004;21:1-8.
- Rossetti P, Pampanelli S, Fanelli C, Porcellati F, Costa E, Torlone E, et al. *Intensive replacement of basal insulin in patients with type 1 diabetes given rapid-acting insulin analog at mealtimes: a 3-month comparison between administration of NPH insulin four times daily and glargine insulin at dinner or bedtime*. *Diabetes Care* 2003;26:1490-6.
- Garg SK, Walker AJ, Hoff HK, D'Souza AO, Gottlieb PA, Chase HP. *Glycemic parameters with multiple daily injections using insulin glargine versus insulin pump*. *Diabetes Technol Ther* 2004;6:9-15.
- Lepore G, Dodesini AR, Nosari I, Trevisan R. *Effects of continuous subcutaneous insulin infusion vs multiple daily insulin injection with glargine as basal insulin: an open parallel long-term study*. *Diab Nutr Metab* 2004;17:84-89.
- Dailey G, Riddle M, Massi Benedetti M, Fritsche A, Lin Z, et al. *A meta-analysis of phase III/IIIb studies comparing insulin glargine with human insulin in type 2 diabetes: severe hypoglycemia is less common with glargine*. *American Diabetes Association 63<sup>rd</sup> Annual Meeting, New Orleans 13-17 giugno 2003*. *Diabetes* 2003;52(Suppl 1):A444 (abstract 1925-PO).
- Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. *Insulin Glargine 4002 Study Investigators: the treat-to-target trial: ran-*

- domized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003;26:3080-6.
- 16 Yky-Järvinen H, Häring H-U, Johnson E, Arbet-Engels C, Nguyen H, Zeger S, et al. *The relationship between glycemic control and hypoglycemia using insulin glargine versus NPH insulin: a meta-regression analysis in type 2 diabetes. American Diabetes Association 63<sup>rd</sup> Annual Meeting, New Orleans 13-17 giugno 2003.* *Diabetes* 2003;52:A149 (abstract 642-P).
- 17 Massi Benedetti M, Humburg E, Dressler A, Ziemen M. *A one-year, randomised, multicentre trial comparing insulin glargine with NPH insulin in combination with oral agents in patients with type 2 diabetes.* *Horm Metab Res* 2003;35:189-96.
- 18 Jehle PM, Micheler C, Jehle DR, Breitig D, Boehm BO. *Inadequate suspension of neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in pens.* *Lancet* 1999;354:1604-7.
- 19 Lepore M, Bartocci L, Fanelli C, Pampanelli S, Porcellati F, Bolli GB. *Effect of adequate vs inadequate resuspension of NPH insulin prior to sc injection on pharmacokinetics and dynamics in T1DM.* *American Diabetes Association 61<sup>st</sup> Annual Meeting, Philadelphia 22-26 giugno 2001.* *Diabetes* 2001;50(Suppl 2):A70 (abstract 285-PP).
- 20 *Lantus. Riassunto delle caratteristiche del farmaco. Scheda tecnica.*
- 21 Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the economic evaluation of health care programmes.* 2<sup>nd</sup> Edition. Oxford: Oxford University Press 1997.
- 22 Gold MR, Siegel JE, Russel LB, Weinstein MC. *Cost-effectiveness in health and medicine.* New York: Oxford University Press 1996.
- 23 Ministero della Sanità. *Decreto ministeriale n. 150 del 22 luglio 1996. Prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale erogabili nell'ambito del Servizio Sanitario Nazionale e relative tariffe.* Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 216 del 14 settembre 1996, Serie generale.
- 24 Ministero della Sanità. *Decreto ministeriale n. 178 del 30 giugno 1997. Aggiornamento delle tariffe delle prestazioni di assistenza ospedaliera, di cui al decreto ministeriale 14 dicembre 1994.* Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 209 dell'8 settembre 1997, Serie generale.
- 25 Sistema Statistico Nazionale – Istituto Nazionale di Statistica, *Compendio Statistico Italiano.* <http://www.istat.it/Anumital/Astatset/prez.htm>. Roma: ISTAT aprile 2004.
- 26 Allicar MP, Mégas F, Houzard S, Baroux A, Le Thai F, Augendre-Ferrante B. *Fréquence et coûts des séjours hospitaliers pour hypoglycémie en France en 1995.* *La Presse Médicale* 2000;29:657-61.
- 27 Rosenstock J, Park G, Zimmerman J for the U.S. *Insulin Glargine (Hoe 901) Type 1 Diabetes Investigator Group: Basal Lantus (HOE 901) vs. NPH insulin in patients with type 1 diabetes on multiple daily insulin regimens.* *Diabetes Care* 2000;23:1137-42.
- 28 Rosenstock J, Schwartz SL, Clark CM, Park GD, Donley DW, Edwards MB. *Basal Insulin Therapy in Type 2 Diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin.* *Diabetes Care* 2001;24:631-6.
- 29 DeWitt DE, Hirsch IB. *Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus.* *JAMA* 2003;289:2254-64.
- 30 Fossati C, Gugiatti A, Massi Benedetti M, Medea G, Noacco C, Rossi M. *Valutazione dei costi dell'assistenza. In: Progetto per l'organizzazione dell'assistenza al diabete dell'adulto.* Milano: Pubblicazioni Health Srl 1998:89-112.
- 31 Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria – CeVEAS. *Uso dell'analogo dell'insulina a lunga durata d'azione nella terapia del diabete mellito. Rapporto di Technology Assessment preparatorio ai lavori della Commissione Regionale del Farmaco.* Modena 2003.
- 32 OEMF. *L'Informatore farmaceutico. Aggiornamento n. 6.* Milano 2004.
- 33 IMS Health. *Il Mercato Farmaceutico Italiano Anno 2003.* Milano 2003.
- 34 Ospedale Maggiore di Milano. *Rapporto di gestione 1999.* Milano 2001.
- 35 *Cresce il popolo degli addetti alla sanità.* ASI 2001;8:7-17.
- 36 Ministero della Salute. *Sistema Informativo Sanitario. SDO. I dati delle SDO. File dati delle SDO. 2002.* <http://www.sanita.it/sdo/software/datisdo.htm>. Roma 2004.
- 37 Regione Lombardia. *Deliberazione Giunta Regionale 22 ottobre 1999 – n. 6/45819. Complesso degli interventi attuativi e degli indirizzi organizzativi volti ad assicurare concretamente lo sviluppo del servizio di emergenza ed urgenza 118 in esecuzione dei provvedimenti di riordino assunti dalla Regione Lombardia con DGR n. 27099 in data 8 aprile 1997, DC n. VI/932 in data 17 giugno 1998 e DGR 37434 in data 17 luglio 1998.* Bollettino Ufficiale della Regione Lombardia. 1° Supplemento Straordinario al n. 47, 23 novembre 1999:35.
- 38 Hodgson TA, Meiners MR. *Cost-of-illness methodology: a guide to current practices and procedures.* *Milbank Memorial Fund Quarterly/Health and Society* 1982;60:429-62.

- <sup>39</sup> Gobbato F, Negro C, Barbina P. *Diabete e Lavoro: ricerca sull'occupazione dei diabetici nella Regione Friuli Venezia Giulia*. Trieste: Università degli Studi di Trieste e Regione Autonoma Friuli Venezia Giulia 1992.
- <sup>40</sup> Bentivoglio M. *Contratto collaboratori domestici*. Milano: Il Sole 24 Ore 1999.
- <sup>41</sup> Banca d'Italia. *Supplementi al Bollettino Statistico. Note metodologiche e informazioni statistiche. I bilanci delle famiglie italiane nell'anno 2002*. Roma 2004;12:58.
- <sup>42</sup> Altman I. *Environment and social behavior: Privacy, personal space, territory, and crowding*. Monterey, California: Brooks-Cole 1975.
- <sup>43</sup> Etzioni A. *Complex Organizations*. New York: Free Press 1961.
- <sup>44</sup> Posnet J, Ian S. *Indirect cost in economic evaluation: the opportunity cost of unpaid inputs*. *Health Economics* 1996;5:13-23.
- <sup>45</sup> Automobile Club d'Italia. *Costi chilometrici*. <http://www.aci.it/servizionline/costichilometrici>. Roma 2004.
- <sup>46</sup> Regione Lombardia. *Aggiornamento delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale erogabili nell'ambito del Servizio Sanitario Regionale e relative tariffe*. <http://www.dgsan.lombardia.it>. Milano 1999.
- <sup>47</sup> Regione Lombardia. *Tariffe delle prestazioni ospedaliere in regime di ricovero in vigore dalle dimissioni del 1/8/2003 (CMS\_DRG Grouper V19.0) – DGR VII/13796 del 25/7/2003*. <http://www.dgsan.lombardia.it>. Milano 2003.
- <sup>48</sup> Regione Toscana. *Delibera n. 372 del 15/04/2002. Dipartimento della Salute e delle Politiche della Solidarietà. Revisione dei criteri di attribuzione delle tariffe ai presidi di ricovero per acuti (livelli tariffari). Individuazione dei DRG di alta specialità e loro remunerazione*. <http://www.rete.toscana.it>. Firenze 2002.
- <sup>49</sup> Regione Toscana. *Nomenclatore tariffario delle prestazioni specialistiche ambulatoriali. DGR n. 229 del 03/03/1997 e successive modificazioni e integrazioni (aggiornato al 10/06/2002)*. <http://www.rete.toscana.it>. Firenze 2002.
- <sup>50</sup> Jommi C. *I meccanismi regionali di finanziamento delle Aziende Sanitarie*. In: Anessi Pessina E, Cantù E, a cura di. *L'aziendalizzazione della sanità in Italia. Rapporto OASI 2000*. Milano: EGEA 2000:71-92.
- <sup>51</sup> Cantù E, Jommi C. *I sistemi di finanziamento e di controllo della spesa in cinque regioni: un aggiornamento al 2003*. In: Anessi Pessina E, Cantù E, a cura di. *L'aziendalizzazione della sanità in Italia. Rapporto OASI 2003*. Milano: EGEA 2003:168-92.
- <sup>52</sup> Corsi A, Monesi G, Navalesi R, Toboga C, Vespasiani G, Virgili F. *Valutazione dei costi dell'assistenza*. In: *Finalità dell'intervento preventivo-curativo nel diabete mellito*. Milano: Pubblicazioni Health 1998:11.
- <sup>53</sup> Fossati C, Gugiatti A, Massi Benedetti M, Medea G, Noacco C, Rossi M. *Valutazione dei costi dell'assistenza*. In: *Progetto per l'organizzazione dell'assistenza al diabete dell'adulto*. Milano: Pubblicazioni Health 1998b:89.

### Finanziamento dello studio

Lo studio ha beneficiato di un finanziamento erogato dall'azienda farmaceutica Aventis Pharma S.p.A. (Gruppo Sanofi Aventis), alla quale non compete comunque alcuna responsabilità in merito a quanto riportato nel presente articolo.



## APPENDICE

### Tabella A1

Elementi per il calcolo dei costi delle alternative confrontate – Risorse di pertinenza del settore sanitario – Prospettiva della collettività.

Variabili	Fonte	Dati quantitativi*	
		Insuline NPH	Insulina glargine
1) Costo annuale terapia farmacologica	OEMF, 2004 <sup>32</sup>	Euro 208,05	Euro 321,20
2) Costo pieno giornata di degenza in regime ordinario Medicina	Ospedale Maggiore di Milano, 1999 <sup>34</sup> Sistema Statistico Nazionale, 2004 <sup>25</sup>	Euro 324,00	
3) Costo visita specialistica diabetologica di controllo (30 minuti)	ASI, 1999 <sup>35</sup> ; Sistema Statistico Nazionale, 2004 <sup>25</sup>	Euro 22,00	–
4) Costo medio trasporto in urgenza con autolettiga dal domicilio all'ospedale e ritorno (15 km + 15 km)	Indagine <i>ad hoc</i> su un campione di Pubbliche Assistenze operanti nel milanese, 2004	Euro 19,50	
5) Visite specialistiche diabetologiche di controllo aggiuntive per pazienti trattati con insuline NPH	Ipotesi di lavoro	2	–
6) 6% ipoglicemie sintomatiche	Yki-Järvinen et al., 2000 <sup>8</sup>	50,7%	33%
7) 7% ipoglicemie sintomatiche ospedalizzate	Allicar et al., 2000 <sup>26</sup>	27%	
8) Degenza media per ipoglicemie sintomatiche ospedalizzate	Allicar et al., 2000 <sup>26</sup>	5,7 giorni in regime ordinario	
Costo pieno ricovero in Medicina per ipoglicemia sintomatica ospedalizzata = [(2) x (6) x (7)]		Euro 252,81	Euro 164,55
Costo medio trasporto in urgenza con autolettiga dal domicilio all'ospedale e ritorno = [(4) x (6) x (7)]		Euro 2,67	Euro 1,74
Costo visite specialistiche diabetologiche di controllo = [(3) x (5)]		Euro 44,00	–

\* = Quando espressioni di dati quantitativi monetari, gli importi sono indicati in Euro a valori 2004.

**Tabella A2**

Elementi per il calcolo dei costi delle alternative confrontate – Risorse di pertinenza del settore sanitario – Prospettiva del SSN.

Variabili	Fonte	Dati quantitativi*	
		Insuline NPH	Insulina glargine
9) Costo annuale terapia farmacologica	OEMF, 2004 <sup>32</sup>	Euro 225,00	Euro 315,00
10) Costo pieno ricovero in regime ordinario in Medicina	Ipotesi di lavoro; Ministero della Sanità, 1996 <sup>23</sup>		Euro 2.540,97
11) Costo visita specialistica diabetologica di controllo	Ministero della Sanità, 1996 <sup>23</sup>		Euro 12,91
12) Costo medio trasporto in urgenza con autolettiga dal domicilio all'ospedale e ritorno (15 km + 15 km)	Regione Lombardia, 1999 <sup>37</sup>		Euro 28,41
13) Visite specialistiche diabetologiche di controllo aggiuntive per pazienti trattati con insuline NPH	Ipotesi di lavoro	2	–
14) 6% ipoglicemie sintomatiche	Yki-Järvinen et al., 2000 <sup>8</sup>	50,7%	33%
15) 7% ipoglicemie sintomatiche ospedalizzate	Allicar et al., 2000 <sup>26</sup>		27%
Costo pieno ricovero in regime ordinario in Medicina per ipoglicemia sintomatica ospedalizzata = [(10) x (14) x (15)]		Euro 347,00	Euro 225,86
Costo medio trasporto in urgenza con autolettiga dal domicilio all'ospedale e ritorno = [(12) x (14) x (15)]		Euro 3,89	Euro 2,53
Costo visita specialistica diabetologica di controllo = [(11) x (13)]		Euro 25,82 –	

\* = Quando espressioni di dati quantitativi monetari, gli importi sono indicati in Euro a valori 2004.

**Tabella A3**

Elementi per il calcolo dei costi delle alternative confrontate – Risorse di pertinenza del paziente e dei suoi familiari – Prospettiva della collettività.

Variabili	Fonte	Dati quantitativi*	
		Insuline NPH	Insulina glargine
16) Degenza media per ipoglicemie sintomatiche ospedalizzate	Allicar et al., 2000 <sup>26</sup>	5,7 giorni in regime ordinario	
17) Visite specialistiche diabetologiche di controllo aggiuntive per pazienti trattati con insuline NPH	Ipotesi di lavoro	2	–
(18) Perdita attività lavorativa paziente ospedalizzato	Ipotesi di lavoro	8 ore <i>per diem</i>	
(19) Perdita socialità paziente ospedalizzato	Ipotesi di lavoro	8 ore <i>per diem</i>	
(20) Perdita attività lavorativa paziente per visite di controllo	Ipotesi di lavoro	3 ore per visita	–
(21) Perdita attività lavorativa <i>care-giver</i> per visite di controllo	Ipotesi di lavoro	3 ore per visita	–
(22) Costo medio trasporto per visita di controllo dal domicilio all'ospedale e ritorno (15 km + 15 km)	Automobile Club d'Italia, 2004 <sup>45</sup>	Euro 10,65	–
(23) Valore medio reddito lordo lavorativo orario per attività domestiche e non domestiche	Bentivoglio 1999 <sup>40</sup> ; Banca d'Italia, 2004 <sup>41</sup>	Euro 13,61	
(24) Valore medio reddito netto lavorativo orario per attività domestiche e non domestiche	Sistema Statistico Nazionale, 2004 <sup>25</sup>	Euro 9,72	
(25) % pazienti diabetici occupati	Gobbato et al., 1992 <sup>39</sup>	28%	
– attività non domestiche		11,6%	
Costo perdita attività lavorativa paziente ospedalizzato = [(16)x(18)x(23)x(25)]		Euro 33,65	Euro 21,90
Costo perdita socialità paziente ospedalizzato = [(16)x(19)x(24)]		Euro 24,03	Euro 15,64
Costo perdita attività lavorativa paziente per visite di controllo = [(17)x(20)x(23)]		Euro 81,66	–
Costo perdita attività lavorativa <i>care-giver</i> per visite di controllo = [(17)x(21)x(23)]		Euro 81,66	–
Costo medio trasporto per visita di controllo dal domicilio all'ospedale e ritorno = [(17)x(22)]		Euro 21,30	–

\* = Quando espressioni di dati quantitativi monetari, gli importi sono indicati in Euro a valori 2004.

## Caso clinico

Non sempre gli specialisti aiutano, specie se a pagamento ...

### **G.M. FEMMINA, CAUCASICA, DI ANNI 41**

Status: la paziente si reca dal proprio Medico di famiglia periodicamente, perché sa di essere affetta da diabete mellito definito "lieve", per il quale assume da circa due anni glibenclamide 2,5 mg, associata a metformina 400 mg tre volte al dì prima dei pasti. Il farmaco le era stato prescritto dal precedente medico di fiducia, attualmente ritirato dal lavoro. È sua abitudine andare dal medico circa una volta ogni due mesi per le prescrizioni e per farsi misurare la pressione arteriosa. La signora G.M. nel complesso si sente abbastanza bene, accusa solo una facile stancabilità nei quotidiani lavori di casa, ed una tendenza al sovrappeso corporeo, che combatte inseguendo diete consigliate da amici o trovate su giornali femminili. La paziente è sposata, ha due figli, un maschio ed una femmina, rispettivamente di 15 e 6 anni, ha lavorato fino all'età di 35 anni come segretaria in un'azienda di shipping, quando ha lasciato per accudire la seconda figlia. È discretamente benestante; il marito è un professionista di buon successo. La signora pratica in modo saltuario qualche attività sportiva: per alcuni mesi ha frequentato una volta alla settimana una palestra di fitness; gioca qualche partita a tennis e, durante l'estate, è abituata a nuotare almeno una volta al giorno per un quarto d'ora. Malgrado la tendenza al sovrappeso, è "piacente" e cura molto il proprio aspetto fisico. L'ultimo controllo eseguito in laboratorio risale a circa tre mesi prima di questa visita, e rileva HbA<sub>1c</sub> di 7,1%, colesterolemia totale di 230 mg/dl, glicemia basale 163 mg/dl. Durante il colloquio con il medico riferisce di aver controllato da sola qualche volta la glicemia al risveglio, con valori oscillanti tra 162 e 175 mg/dl, ma non li ha trascritti sul diario. Riferisce inoltre di soffrire, da qualche settimana, di malesseri pomeridiani o serali, caratterizzati prevalentemente da profonda ed improvvisa stanchezza, seguiti da emicranie che durano fino ad un'ora. Al momento della visita la pressione arteriosa (PA) in ortostatismo è 145/85 mm Hg. Il Medico, che ha assunto la cura della paziente solo da alcuni mesi, concorda con la signora una consulenza specialistica presso lo studio di un Diabetologo molto noto in città.

### **Marco Comaschi**

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

### **Corrispondenza**

[m.comaschi.usl3@libero.it](mailto:m.comaschi.usl3@libero.it)

## Discussione a questo punto

1. Qual è la causa più probabile dei malesseri pomeridiani e serali della paziente?
2. Il controllo metabolico è soddisfacente?
3. Quali altre valutazioni sono necessarie per la definizione del rischio cardiovascolare (CV) globale?
4. Il controllo pressorio è soddisfacente?
5. L'attività fisica della paziente è sufficiente?
6. La consulenza specialistica richiesta dal curante era indispensabile?

La signora G.M. prende appuntamento con il Diabetologo e si reca alla visita dopo una settimana.

## Visita dello specialista

### Anamnesi

Il diabete era già presente nella storia familiare della signora: sia la nonna materna, che due zie sempre da parte materna, erano affette da diabete mellito comparso in età postmenopausale. Una delle zie morì per ictus a 69 anni; l'altra è ancora vivente, ma ha subito a 84 anni l'amputazione di un arto inferiore ed è in trattamento insulinico intensivo. Nella linea paterna è invece presente, in due parenti, un gozzo multieteronodulare. La paziente ha un fratello, di 46 anni, iperdislipidemico e in chiaro sovrappeso corporeo (BMI 28) in terapia con statine.

La paziente non ha mai fumato, assume un paio di caffè al giorno, beve un bicchiere di vino bianco ai pasti e, saltuariamente, qualche superalcolico. Almeno una volta alla settimana cena al ristorante, preferendo piatti di pesce e crostacei. La sua alimentazione quotidiana, desunta da un'accurata anamnesi alimentare, apporta circa 2000 Kcal, con il 55% di carboidrati (CHO) ed il 30% di lipidi, suddivisi in modo praticamente uguale tra saturi ed insaturi. È intollerante al latte vaccino fin dall'infanzia.

Le gravidanze si sono svolte senza problemi clinici manifesti, anche se la paziente ricorda che in occasione della prima gestazione fu riscontrata una "lieve" iperglicemia ed anche valori di pressione arteriosa superiori al normale. Il primo figlio pesava 3700 g alla nascita e la seconda 3800.

Relativamente a pregresse patologie, la paziente riferisce solo di aver sofferto durante il periodo del-

l'adolescenza di depressione ed ansia, trattata con terapia farmacologica per molto tempo, anche con alcuni spunti di tipo anoressico/bulimico. Tuttora è sua abitudine assumere qualche ansiolitico per brevi periodi, specie in rapporto con l'insonnia, e talvolta accade ancora che, in caso di difficoltà ad addormentarsi, senta il desiderio di mangiare con voracità. Il ciclo mestruale è regolare. Riferisce un notevole calo di libido, con disinteresse verso la sessualità coniugale, da almeno un anno. Nel complesso afferma di non avere disturbi definibili come gravi o preoccupanti, ma solo occasionalmente i malesseri già riferiti al curante, oltre a qualche fastidioso formicolio agli arti inferiori specie al momento di dormire. Il diabete non la preoccupa molto, non conosce quasi nulla delle complicanze croniche della malattia, ma esprime un forte timore di perdere la vista.

Attualmente la paziente assume con regolarità gli-benclamide 5 mg + metformina 500 mg compressa prima di ogni pasto e lorazepam 1 mg alla sera.

### Visita obiettiva

Altezza 165 cm, peso kg 72, BMI 26,4, conformazione ginoide con discreto eccesso di adipe addominale. Circonferenza della vita 90 cm. Cute di normale colorito ed elasticità, mucose normalmente irrorate.

Apparato respiratorio indenne da reperti obiettivi patologici. Mammelle trofiche, con riscontro di micronodularità diffuse alla palpazione, leggermente dolorabili. Non linfonodi ingranditi nelle diverse sedi di repere superficiali.

Attività cardiaca ritmica, regolare, frequenza 88 bpm. Lieve accentuazione del II tono sul focolaio aortico.

Addome trattabile, non dolente, né dolorabile alla palpazione. Fegato palpabile a due cm dall'arcata costale destra, di consistenza lievemente aumentata, margine smusso, indolente. Aia splenica nella norma.

Polsi periferici eusfigmici.

ROT: normali i riflessi periferici fino al rotuleo; lieve riduzione bilaterale dell'achilleo e scomparsa del plantare. Soglia di sensibilità vibratoria aumentata agli alluci bilateralmente. 5 risposte corrette su 8 alla prova del filamento plantare a destra e 6 a sinistra.

Fundus oculi: qualche microaneurisma diffuso, più evidenti alle ore 11 dell'OD. Non emorragie, né essudati.

PA in posizione seduta (media di tre misurazioni) 145/95 mm Hg.

Dopo 3 minuti di clinostatismo 142/90 mmHg; dopo un minuto di ortostatismo 145/92 mmHg

La prova estemporanea della glicemia capillare eseguita con refllettometro nel corso della visita (ore 17.30) rileva BG 168 mg/dl.

Sulla scorta dei dati raccolti lo Specialista, dopo un colloquio di circa 30 minuti in cui dà alla paziente le principali informazioni relative alla malattia diabetica ed alle sue complicanze, concorda con la signora una serie di accertamenti strumentali e di laboratorio, da eseguirsi nell'arco di un paio di settimane. Nel contempo modifica la terapia nel seguente modo:

- metformina 1000 mg 1 cpr due volte al dì;
- irbesartan 300 mg una compressa al mattino;
- simbutramina 1 cp a pranzo.

Non consegna alla paziente alcuna lista dietetica, ma elenca solo una possibile lista di scambio dei principali alimenti, concordando con la paziente una quota calorica quotidiana di 1600 Kcal, con 220 g di CHO complessi, una netta riduzione dei grassi saturi a favore dell'olio di oliva ed infine una passeggiata quotidiana di almeno un'ora.

Gli accertamenti prescritti dal diabetologo sono i seguenti:

- glicemia basale e due ore dopo una colazione;
- HbA<sub>1c</sub>;
- colesterolemia totale, HDL e trigliceridemia;
- Na e K;
- creatininemia;
- CPK, LDH;
- transaminasi, PA, bilirubinemia;
- fibrinogeno;
- sideremia, transferrinemia e ferritinemia;
- proteina C reattiva;
- test di aggregazione piastrinica sec. Bjorn;
- antitrombina III;
- TSH, FT3, FT4;
- C peptide basale e post colazione;
- ricerca degli anticorpi anti GAD e IA2;
- ricerca degli anticorpi anti TG e TPO;
- cortisolemia basale, pomeridiana e serale;
- LH, FSH, PRL;
- 17β estradiolo, progesterone;
- aldosterone e PRA;
- testosterone;
- dosaggio delle catecolamine e della serotonina urinarie delle 24 ore;

- microalbuminuria su urine "overnight";
- CEA, Ca 125, Ca 15,3;
- ECG standard a riposo;
- ecocardiogramma;
- Holter della PA su 36 ore;
- test di Ewing per la neuropatia autonoma cardiovascolare;
- radiografia del torace;
- ecotomografia addominopelvica;
- consulenza oculistica per fundus in midriasi;
- consulenza neurologica ed eventuale VCM e VCS.

## Discussione a questo punto

1. Lo specialista ha fatto bene a non consegnare alla paziente uno schema di dieta?
2. L'uso della simbutramina è indicato in casi come questo?
3. Quale elemento ha indotto il diabetologo a chiedere il dosaggio degli ormoni tiroidei?
4. È corretto eseguire il dosaggio del C peptide in questa paziente?
5. La ricerca degli anticorpi antinsulari è adeguata?
6. Lo studio degli ormoni sessuali che significato ha?
7. È corretto instaurare una terapia antipertensiva? Se sì, perché l'irbesartan?
8. Esiste l'indicazione all'esecuzione di un Ecocardiogramma? Alla ricerca di che cosa?
9. Avresti richiesto un Ecocolordoppler carotideo?
10. È giustificato eseguire un Holter pressorio?
11. Esistono indicazioni cliniche alla ricerca di alterazioni delle catecolamine o della serotonina?
12. Quanto tempo impiegherà effettivamente la signora ad eseguire tutte le indagini richieste?
13. Quanto costano gli esami richiesti?
14. Avresti immesso la paziente in un gruppo di Educazione Terapeutica?
15. La consulenza di un Tecnico Dietista potrebbe essere utile?

## Risposte consigliabili

1. Sì, ha fatto bene. Al primo impatto con la presa di coscienza della malattia cronica il paziente che riceve uno schema dietetico pesato con grammature e rigidità alimentari, immagina di dover seguire le indicazioni per un periodo di tempo limitato. Le semplici

informazioni sui contenuti calorici e carboidratici dei cibi sono invece notizie preziose, che consentono al paziente di iniziare a ragionare da solo sulle proprie necessità dietetiche.

2. La risposta è controversa. La presenza di ipertensione sembrerebbe una controindicazione, ma esistono lavori che dimostrano come la simbutramina sia innocua se i valori di PA sono ben controllati da una corretta terapia. Peraltro lo stimolo al dimagrimento che si ottiene associando ad una riduzione calorica e ad un'attività fisica discreta la simbutramina, serve da stimolo ai pazienti per proseguire con un corretto apporto calorico.
3. È stato il rilievo anamnestico della presenza di gozzo in famiglia. Peraltro l'associazione di DM e gozzo eucrino o lievemente ipofunzionante è molto comune. Infine, anche se estremamente improbabile, esiste la possibilità di una pluripatologia autoimmune.
4. Non è adeguato. Sarebbe stato più opportuno prevedere un dosaggio dell'insulinemia contemporaneo alla glicemia basale. I due valori possono dare un indice significativo di insulinoresistenza (HOMA index).
5. Sembra decisamente superflua: tale ricerca è giustificata solo dal sospetto clinico di un LADA o NIRAD, che in questo caso sembra veramente improbabile.
6. Ha veramente poco senso: le condizioni della paziente non fanno sospettare un eventuale stato climaterico, né hanno rilevanza nello sviluppo della libido, che è invece sostenuta, da un punto di vista endocrino, dal testosterone anche nella donna.
7. È assolutamente giusto. L'irbesartan ha dimostrato di essere in grado di ridurre significativamente la progressione della nefropatia diabetica anche in stadi già albuminurici, di prevenire o ridurre la IVS e la progressione a scompenso.
8. L'indicazione teorica all'esecuzione dell'ecocardiogramma esiste, ma le linee guida internazionali la raccomandano solo se altri test più facili e meno costosi evidenziano un forte sospetto di IVS.
9. Sì. L'Ecocolordoppler delle carotidi può dare numerosissime informazioni sullo stato di aterogenesi collegato al DM (IMT).
10. Non ancora necessario. Le indicazioni all'Holter pressorio sono legate all'eventuale instabilità dei valori misurati convenzional-

mente, oppure per valutare l'efficacia della terapia. Più utile sarebbe stata la raccomandazione al controllo domiciliare della PA.

11. Non esistono indicazioni cliniche.
12. I tempi medi per l'esecuzione di tutte le indagini richieste nel Servizio Sanitario Nazionale italiano si aggirano intorno ai tre/quattro mesi.
13. Il costo delle indagini, secondo il Nomenclatore Tariffario Nazionale, si aggira sui 2500 €, di cui circa il 35% a carico del cittadino.
14. Sì, senza dubbio. In questo stadio della malattia diabetica la cosa più importante è l'informazione del paziente, che si trasforma successivamente in Educazione Terapeutica.
15. Sì, il dietista è uno dei componenti del Team diabetologico più importante proprio nella fase di informazione ed educazione.

Va infine rilevato come molti altri degli esami richiesti siano decisamente superflui o inutili a questo punto della storia clinica della paziente. L'ecotomografia addominopelvica non ha alcun significato; i test per la neuropatia autonoma e periferica non hanno ancora una giustificazione clinica; i marker neoplastici non si debbono assolutamente utilizzare come esami di screening diagnostico; la cortisolemia è superflua e inutile. Interessante invece la valutazione di fibrinogeno e PCR, come indici di flogosi e di danno dell'endotelio.

## Seconda visita

La signora G.M. torna dal proprio medico dopo ben 4 mesi, appena completate le indagini richieste dallo specialista, per riferirgli i risultati. I reperti fuori norma vengono qui di seguito indicati; va tuttavia tenuto presente che i dati di laboratorio risalgono a circa due mesi fa, periodo in cui la paziente aveva appena iniziato la nuova terapia con metformina:

Glicemia basale: 158 mg/dl.  
 Glicemia postprandiale: 149 mg/dl.  
 HbA<sub>1c</sub>: 7,9%.  
 Colesterolo totale: 286 mg/dl.  
 Colesterolo HDL: 100 mg/dl.  
 Trigliceridi: 210 mg/dl.  
 Colesterolo LDL (calcolato): 144 mg/dl.  
 Fibrinogeno: 359 mg/dl.  
 PCR: 3,5.

ECG: diffuse alterazioni della fase di ripolarizzazione, con S-T rettilineo in V1-V2-V3

L'Holter pressorio rileva un valore massimo di PA alle ore 11 di 165/100, con un minimo di 110/70 alle ore 3. Il tracciato dimostra un normale "dipping", e la media della PA è di 138/85.

L'esame del fundus oculi in midriasi rivela un quadro di retinopatia background, con rarissime microemorragie al polo posteriore. Lo specialista oculista ha consigliato l'esecuzione di una FAG, che la paziente non ha ancora eseguito.

La VCS rileva un discreto rallentamento dello stimolo nervoso del surale bilateralmente.

Tutto il resto è nei limiti della norma.

Il curante misura nuovamente la PA in ortostatismo, rilevando 125/80 mm Hg. La paziente ha portato con sé il diario dell'autocontrollo glicemico domiciliare, dal quale si rileva come i valori a digiuno siano oscillanti tra 88 e 142 mg/dl, quelli postprandiali tra 129 e 189 mg/dl. La media aritmetica di tutte le glicemie è di 135 mg/dl. La signora non ha perso peso, il BMI è identico, ma la circonferenza della vita è scesa ad 87 cm. Si sente bene, ma è molto spaventata per la retina.

## Discussione

1. Si ritiene necessario modificare la terapia? Se sì, come?
2. Sono necessarie ulteriori indagini sul versante cardiovascolare?
3. Come si può ottenere una perdita di peso?
4. È necessaria una nuova visita del Diabetologo?

## Risposte consigliabili

1. La terapia instaurata va benissimo. Il compenso metabolico testimoniato dall'autocontrollo domiciliare, più che dall'HbA<sub>1c</sub>, che ormai risale a due mesi prima, è buono. La PA appare controllata molto bene dall'irbesartan. Sembra invece necessario inserire una statina, per la

dislipidemia con elevato LDL colesterolo, e una bassa dose di ASA. La simbutramina potrebbe invece essere anche sospesa.

2. Le alterazioni ECGrafiche sono sospette per ischemia. Le linee guida internazionali raccomandano in questi casi l'esecuzione di un test da sforzo al cicloergometro o al treadmill. Alcuni studi propongono anche l'Eco stress con dipiridamolo.
3. La signora non ha perso peso, ma la riduzione della "waist" potrebbe essere il segno di una migliorata sensibilità insulinica. È assolutamente necessario impostare una sorta di terapia cognitivo comportamentale, magari in un gruppo educativo.
4. Sembra molto più utile inviare la paziente ad un Servizio Pubblico di Diabetologia, dove possa trovare un Team multiprofessionale che programmi un percorso diagnostico terapeutico, la immetta in un gruppo di Educazione Terapeutica, ottenga in tempi ragionevoli la collaborazione del Cardiologo per il test da sforzo e degli oculisti per la FAG. Naturalmente la figura del Medico curante deve continuare ad essere il punto di riferimento essenziale per la paziente.

Il Medico prescrive alla signora simvastatina 40 mg/die e ASA 100 mg/die, sospende la simbutramina e conferma la metformina e l'irbesartan. Telefona al Servizio di Diabetologia dell'Ospedale locale ed ottiene un colloquio con la Capo Sala, che prenota per la paziente una visita dopo due settimane.

Presso il Servizio la paziente, dopo la visita clinica, viene inviata dalla Tecnica Dietista, che propone alla signora l'introduzione in un gruppo educativo. Dopo un mese la paziente esegue ECG da sforzo, che rileva sottolivellamento di ST per ischemia inducibile in sede anteroseptale dopo sforzo submassimale, senza sintomatologia anginosa. Il cardiologo propone terapia con carvedilolo 12,5 mg bid.



# Report Congressi e Convegni

## IL XX CONGRESSO NAZIONALE DELLA SOCIETÀ DI DIABETOLOGIA – AUDITORIUM ROMA – MAGGIO 2004

I Congressi della SID sono sempre la vetrina dell'attività di ricerca della Diabetologia Accademica Italiana, e quest'anno a Roma si sono fatte le cose in grande, sotto tutti i punti di vista. Più di 100 comunicazioni orali di altissimo livello in sessioni contemporanee nell'arco di tre giorni hanno richiamato nelle meravigliose Aule dell'Auditorium più di 2000 partecipanti. Non è stata trascurata la parte clinica della diabetologia e segnatamente il rapporto con il Personale Professionale che svolge la sua attività nei numerosi Servizi del Sistema Sanitario Nazionale. Le tavole rotonde sui ruoli dell'infermiere, sulla cura del piede diabetico, sulla prevenzione del diabete e sui nuovi farmaci hanno rappresentato un utilissimo *up to date* anche per il diabetologo clinico. Di grandissimo livello la lettura di Riccardo Vigneri sulla ricerca relativa ai recettori insulinici e quella di Riccardo Buonadonna, scienziato di punta della diabetologia universitaria italiana.

Il Congresso era stato ideato, organizzato e disegnato da Umberto Di Mario, che non ha purtroppo avuto la possibilità di vederne la realizzazione, ma la sua mano era dovunque e il dolore dei colleghi per la sua prematura scomparsa è stato, se possibile, attenuato, nel vedere realizzato ciò che lui aveva così fortemente voluto.

Trascuro volutamente gli aspetti ludici del Congresso, che secondo il mio modesto e certo inascoltato parere avrebbero potuto senza dubbio essere meno evidenti, più discreti e, se possibile, anche evitati. A parte ciò, il Congresso è stato sicuramente un successo, sia per la notevole partecipazione dei Soci, sia per l'alto livello dei lavori originali presentati. È tutto consultabile sul Web, al sito ufficiale della SID, [www.siditalia.it](http://www.siditalia.it)

**Marco A. Comaschi**

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

**Corrispondenza**

[m.comaschi.usl3@libero.it](mailto:m.comaschi.usl3@libero.it)

## Notizie dal Web

### Insulino resistenza, sindrome metabolica e .... qualche consiglio per i pazienti

<http://www.medscape.com/viewarticle/472899>

All'interno del prestigioso *Medscape Diabetes and Endocrinology* è consultabile e scaricabile in *full text* questo bellissimo articolo tratto da *Diabetes Care* di aprile 2004, nel quale gli Autori, su solide basi di lavoro scientifico, affermano la necessità di individuare nuovi markers clinici per la sindrome da insulino-resistenza.

<http://www.medscape.com/viewarticle/420225>

Sempre in Medscape è fortemente consigliabile rivedere l'articolo del 2001, tratto dagli Atti della *National Conference for Nurses Practitioners*, che indica con chiarezza la gestione della sindrome da insulino-resistenza nel setting delle cure primarie.

<http://www.medscape.com/viewprogram/2886>

Un articolo destinato alla Formazione Continua in Medicina negli USA: la gestione dei fattori di rischio metabolici. Il prestigioso CME Circle. La compilazione ed invio del questionario finale dà diritto all'ottenimento di Credits dell'*American Medical Association*: da noi non servono a nulla, ma certo si impara, non solo le notizie mediche, ma anche come dovrebbe essere fatta una corretta ed efficace formazione a distanza.

<http://www.dica33.it/argomenti/edocrinologia/diabete/dieta.asp>

Un aggiornamento flash finalmente in italiano sul bel sito [www.dica33.it](http://www.dica33.it)

<http://www.infodiabetes.it/diabetologia/index.asp>

Il sito [www.infodiabetes.it](http://www.infodiabetes.it) è quanto di più completo si possa trovare oggi sul Web in italiano nel campo della diabetologia. Da articoli originali ed editoriali di presentazione, alle presentazioni orali e filmate dei maggiori Congressi Nazionali ed Internazionali. Il sito è gestito direttamente da AMD attraverso un Board Scientifico.

<http://www.diabete.it>

Hai pazienti diabetici che hanno voglia di informarsi e discutere sul Web? Questo sito AMD è completamente dedicato a loro, diretto e gestito da un'équipe dei più esperti colleghi nel campo dell'educazione terapeutica del diabete. È un modello di comunicazione.

**Marco A. Comaschi**

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

---

**Corrispondenza**

[m.comaschi.usl3@libero.it](mailto:m.comaschi.usl3@libero.it)

# Sezione di autovalutazione

## Risposte ai precedenti questionari

### ARTICOLO 1

1. **A quali delle seguenti sostanze contenute nella frutta e negli ortaggi è attribuibile il loro effetto antitumorale?**
  - a. carotenoidi
  - b. vitamine (E, C, acido folico e B6)
  - c. flavonoidi
  - d. fibra alimentare
  - e. **tutte le precedenti**
  - f. nessuna delle precedenti
  
2. **Quale delle seguenti affermazioni è falsa rispetto al consumo raccomandato di frutta e verdura in Italia (INRAN 2003)?**
  - a. il numero raccomandato di porzioni giornaliere di frutta e ortaggi è di 5-6 e deve essere correlato all'apporto calorico complessivo
  - b. **le calorie\die fornite da frutta e ortaggi devono essere almeno il 50% di quelle complessive**
  - c. l'apporto minimo consigliato di frutta e ortaggi è di 950 g/die
  - d. l'apporto massimo consigliato di frutta e ortaggi è di 1100 g/die
  
3. **Dati di letteratura dimostrano che l'assunzione di almeno 400 g giornalieri di frutta e verdura hanno un effetto protettivo nei riguardi dell'insorgenza dell'obesità, i carcinomi gastrointestinali e il rischio cardio-vascolare.**
  - a. **vero**
  - b. falso
  
4. **Recenti studi hanno dimostrato che i soggetti che consumano abitualmente frutta e ortaggi ai pasti introducono un carico calorico globale giornaliero inferiore in media del 10% rispetto a chi non li consuma.**
  - a. vero
  - b. **falso**

# Notizie dal mondo della diagnostica

## Una goccia per il tuo cuore

Una quota importante degli infarti e degli ictus si sarebbe potuta prevenire se si fosse intervenuto sulla insorgenza e/o progressione dell'aterosclerosi e soprattutto sulla sindrome metabolica che ne è la causa principale.

Diagnosticare tali alterazioni anche attraverso semplici ma efficaci screening sulla popolazione ritenuta "sana" della glicemia, del colesterolo, dei trigliceridi, della pressione arteriosa diventa assolutamente fondamentale.

Buona parte degli eventi cardiovascolari (ischemia e/o infarto del miocardio, ictus cerebrale) potrebbe essere evitata se venissero applicate adeguate misure di prevenzione. Alla base degli eventi cardiovascolari c'è l'aterosclerosi e questa spesso è causata dalla sindrome metabolica, ossia da un corteo di patologie (diabete mellito, dislipidemia, ipertensione arteriosa e obesità) spesso collegate fra loro. I medici sanno bene che non solo l'iperglicemia ma anche le altre manifestazioni della sindrome metabolica possono essere ridotte o migliorate attraverso terapie farmacologiche e l'adozione di stili di vita salutari. Il risultato è quantificabile in una netta riduzione degli eventi cardiovascolari e in un'attesa e qualità di vita migliore. In quale misura questi interventi possono essere adottati e dare risultati?

Farmaci e nuovi stili di vita sono proposti ormai di routine anche in sede di prevenzione secondaria, per esempio a chi ha già subito un infarto del miocardio. Tuttavia non è un segreto che gli interventi sullo stile di vita e, pare, anche alcune terapie farmacologiche, danno risultati tanto più eclatanti quanto più precoce è la loro adozione. Tanto prima si interviene, tanto maggiori sono i risultati e minori sono anche i sacrifici richiesti al paziente. Detto in una battuta: per rimanere sani bisogna curarsi quando si è sani. Il concetto in se è abbastanza semplice, la sua applicazione pratica però assume aspetti paradossali.

Sappiamo molto in materia di prevenzione cardiovascolare, ne conosciamo gli effetti risolutivi, possiamo impostare strategie di cura e controllarne il successo. Eppure lavoriamo in un sistema sanitario nel quale l'accesso alle cure è di fatto condizionato alla presentazione di un sintomo, reale o ipotizzato dal paziente.

Per fare prevenzione occorre intervenire anche sulla popolazione "sana" o che ritiene di essere tale, identificando sotto-popolazioni "a rischio" sulla base di semplici indicatori anamnestici (familiarità per

la sindrome metabolica o eventi cardiovascolari), stili di vita dichiarati (sedentarietà, fumo) o dati facilmente desumibili (indice di massa corporea, giro vita).

Ovviamente non è possibile sottoporre queste sotto-popolazioni "a rischio" a un pannello di esami diagnostici sulla funzionalità cardiovascolare (esempio: Ecg sotto sforzo). I parametri chiave della sindrome metabolica (glicemia, trigliceridi, colesterolo totale e quota HDL, così come la pressione) possono però essere rilevati facilmente anche al di fuori di un laboratorio di analisi.

In Italia, sulla falsariga delle "glicemie in piazza", fortunato esempio di campagna di sensibilizzazione e di screening, iniziano a essere organizzati "screening metabolici" in piazza. Fra i più significativi in questo ambito, quello condotto e ancora in corso in Provincia di Bergamo (per iniziativa del Rotary Club di Romano di Lombardia nell'ambito dell'iniziativa "una goccia per il tuo cuore") prevede screening metabolici gratuiti la domenica mattina agli abitanti di Comuni, grazie all'apporto di Roche Diagnostics. "Nell'ultima edizione sono state testate 2300 persone", dice Alessandro Roberto Dodesini, coordinatore medico dell'iniziativa e vicepresidente del Rotary Club di Romano di

Lombardia, "tra i 40 e gli 80 anni di età di cui il 55% di sesso femminile. Con questa iniziativa il 4% dei controllati ha scoperto di essere diabetico, il 66% di avere un tasso di colesterolo al di sopra della norma (> 200 mg/dl), il 65% di avere livelli pressori elevati (> 130/80 mmHg). Tutti sono stati informati e sono stati indirizzati successivamente ai propri medici curanti per gli approfondimenti e le cure del caso".

Un parametro di scoperta recente, l'NT-proBNP (rilevabile solo in Laboratorio), che segnala il rischio di scompenso cardiaco anche con largo anticipo, consentendo di impostare le terapie farmacologiche del caso. "Ancora una volta la diagnostica chimica e immunologica si confermano una soluzione efficiente ed efficace per impostare un nuovo approccio "pro attivo e non reattivo" come diciamo noi uomini di azienda, nei confronti delle malattie cardiovascolari", afferma Roberto Silvi, coordinatore dell'iniziativa "A tutto cuore" impostata da Roche Diagnostics per far conoscere le potenzialità che la diagnostica di laboratorio, *point of care* e *patient care* riserva nella lotta alle malattie cardiovascolari." Questo in attesa del momento in cui la prevenzione entrerà realmente nella nostra cultura e la gente dirà "Sto bene: vado dal medico".

# Notizie dal mondo del farmaco

## Effetto antialbuminurico e nefroprotezione del losartan nel paziente diabetico

Si stima che i soggetti affetti da diabete di tipo 2 siano, nel mondo, più di 150 milioni <sup>1</sup> e che il numero raddoppierà nei prossimi 25 anni <sup>2</sup>.

Tra gli organi più colpiti da tale patologia vi è il rene. Il percorso che porta, pressoché inevitabilmente, dall'insorgenza del diabete alla dialisi, passa attraverso l'albuminuria ingravescente, il progressivo aumento della creatininemia e l'ipertensione arteriosa, caratterizzando la condizione nota come nefropatia diabetica.

Qualsiasi contromisura, farmacologica o di altro tipo, in grado di "allungare i tempi di percorrenza" tra partenza (insorgenza del diabete) ed arrivo (dialisi o trapianto renale) avrebbe funzione nefroprotettiva, tanto maggiore quanto più riuscirebbe ad opporsi all'incremento di albuminuria e di creatininemia.

Gli antipertensivi sono tra i candidati principali per svolgere un ruolo nefroprotettivo ed il losartan, capostipite degli antagonisti del recettore AT1, sui nefropatici diabetici ed ipertesi inclusi nello studio RENAAL, ha mostrato di ridurre del 25% l'incidenza di raddoppio della creatininemia e del 28% quella del ricorso a dialisi o trapianto renale <sup>3</sup>.

Tale risultato è stato messo in relazione, da De Zeeuw et al., con l'effetto, molto rapido e rilevante, del losartan sul principale fattore di rischio per questi pazienti: l'albuminuria <sup>4</sup>.

Nello studio RENAAL, infatti, la riduzione del rischio di morte renale (dialisi o trapianto) osservata con losartan, dopo gli oltre 3 anni di osservazione, è stata del 28%, identico valore rilevato per la riduzione dell'albuminuria dei primi 6 mesi (a fronte di un aumento del 4% nel gruppo con placebo, come riportato in Tabella I). Nei mesi successivi, l'albuminuria ha poi continuato a mostrare una correlazione lineare e positiva col rischio di morte renale, anche prescindendo dal suo livello iniziale.

In conclusione, l'effetto specifico nefroprotettivo del losartan nel paziente con diabete di tipo 2 si è mostrato indipendente dalla riduzione della pressione arteriosa sistemica e, per la maggior parte, spiegato dall'effetto sull'albuminuria (circa 100% per quanto riguarda la malattia renale e 50% per la nefropatia terminale), che va certamente ulteriormente analizzato sia per le implicazioni terapeutiche che per le informazioni prognostiche che potrebbe fornire.

**Tabella I**

Evoluzione dei marcatori di rischio in tutti i pazienti, suddivisi per gruppi di trattamento. Analisi dei soli dati osservati, senza inclusione dei dati mancanti. Tutte le determinazioni di laboratorio sono state effettuate prima dell'insorgenza della nefropatia terminale. L'albuminuria è presentata come media geometrica. Per ogni scadenza pianificata per le determinazioni successive alla randomizzazione, è specificato un intervallo (per es. dal 138° al 228° giorno per la scadenza dei 6 mesi, dal 321° al 410° giorno per quella dei 12 mesi ...). Per i pazienti con più determinazioni in tale intervallo, è stata inclusa nell'analisi soltanto quella più prossima al giorno centrale dell'intervallo (ad es. 365° giorno nel caso di 12 mesi).

Variabile	Tempo Mese	Losartan		Placebo		Numero Totale	
		Numero	Media	Numero	Media	Numero	Media
Albuminuria mg/g	Basale	751	1172	762	1148	1513	1160
	6	679	817	672	1185	1351	983
	12	636	714	598	1087	1234	875
	24	517	567	500	854	1017	693
	36	306	451	269	702	575	555
	Basale	751	151,8	762	153,2	1513	152,5
Pressione sistolica mmHg	6	714	146,7	706	152,3	1420	149,5
	12	674	146,1	657	149,7	1331	147,9
	24	562	143,3	534	144,6	1096	143,9
	36	334	139,8	288	144,0	622	141,8
	Basale	751	82,4	762	82,4	1513	82,4
	6	714	79,7	706	81,6	1420	80,7
Pressione diastolica mmHg	12	674	78,3	657	79,9	1331	79,1
	24	562	77,0	534	77,4	1096	77,2
	36	334	74,7	288	76,2	622	75,4
	Basale	751	1,9	762	1,9	1513	1,9
	6	701	2,1	691	2,1	1392	2,1
	12	647	2,3	632	2,3	1279	2,3
Creatininemia mg/dL	24	543	2,5	530	2,6	1073	2,5
	36	327	2,8	287	2,7	614	2,7

## **BIBLIOGRAFIA**

- <sup>1</sup> Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P. *The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010*. *Diabet Med* 1997;14(Suppl 5):S1-85.
- <sup>2</sup> King H, Aubert RE, Herman WH. *Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections*. *Diabetes Care* 1998;21:1414-31.
- <sup>3</sup> Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al.; RENAAL Study Investigators. *Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy*. *N Engl J Med* 2001;345:861-9.
- <sup>4</sup> de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, et al. *Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL*. *Kidney Int* 2004;65:2309-20.