

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

Direttori Scientifici

M. Comaschi, G. Medea

Comitato di Redazione

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

Presidente AMD

U. Valentini

Presidente SIMG

C. Cricelli

Direttore Responsabile

Patrizia Alma Pacini

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

Edizione

Pacini Editore S.p.A.

Via Gherardesca 1 • 56121 Ospedaletto (Pisa)

Tel. 050 313011 • Fax 050 3130300

E-mail: Pacini.Editore@pacinieditore.it

www.pacinieditore.it

Staff Marketing Pacini Editore Medicina

Andrea Tognelli

Medical Project - Marketing Director

Tel. 050 3130255

atognelli@pacinieditore.it

Fabio Poponcini

Sales Manager

Tel. 050 3130218

fpoponcini@pacinieditore.it

Manuela Mori

Customer Relationship Manager

Tel. 050 3130217

mmori@pacinieditore.it

Editorial Office

Lucia Castelli

Tel. 050 3130224

lcastelli@pacinieditore.it

Stampa

Industrie Grafiche Pacini • Ospedaletto (Pisa)

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

PACINIeditore
MEDICINA

Editoriale

Scompenso cardiaco e diabete

A. Camerini 3

Sezione formativa – Articolo 1

Prevenzione e terapia dell'ipoglicemia nel paziente diabetico

G. Perriello, C.G. Fanelli 10

Sezione formativa – Articolo 2

Percorso diagnostico-terapeutico nel diabete mellito tipo 2

dell'ASL di Varese. "Focus on" controllo glicemico e colesterolo LDL

M. Passamonti, P. Marnini, A. Goitan, D. Sinapi, P. Frattini, G. Vegeto,

M.B. Prandini, F. Banfi per il "Percorso Diagnostico-Terapeutico Diabete

Mellito Tipo 2 ASL Varese" 17

Sezione formativa – Articolo 3

Obesità e diabete mellito tipo 2 in età adolescenziale

R. Lorini, G. d'Annunzio 24

Articoli di aggiornamento

Iperglicemia post-prandiale.

Il vero target per "l'ottimizzazione piena" del compenso glicemico

E. Devangelio, A. Consoli 33

Analisi della correlazione tra aspetti strutturali-organizzativi,
misure di processo e risultati dell'assistenza diabetologica.

Razionale e disegno dello studio QUASAR

M.C. Rossi, A. Nicolucci, M. Comaschi, C. Coscelli, D. Cucinotta,

A. Ceriello, S. De Cosmo, C. Giorda, U. Valentini, P. Di Blasi,

D. Merante, G. Vespasiani 42

Caso clinico

Uno scompenso inaspettato?

G. D'Ambrosio, A. Filippi, G. Medea 49

Report Congressi e Convegni

Il Congresso dell'IDF a Città del Capo

A. Comaschi 54

Report Congresso Nazionale della Società Italiana di Medicina
Generale

U. Alecci 55

Notizie dal web

Web e obesità

A. Cimino 56

Pagina per il paziente

L'ipoglicemia

M. Passamonti 57

Sezione di autovalutazione

Risposte ai precedenti questionari 59

NORME REDAZIONALI

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

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

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

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

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

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

Norme generali

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

Non si accettano articoli che non siano accompagnati dal relativo dischetto su cui è registrata l'ultima versione corretta del testo, corrispondente alla copia dattiloscritta. Il testo deve essere scritto con programmi Word per Dos o Macintosh versione 2.0 e successive; nome del/i file/s: il testo e le singole tabelle devono essere salvati in files separati.

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

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

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

Tabelle: devono essere contenute nel numero (evitando di presentare lo stesso dato in più forme), dattiloscritte una per pagina e numerate progressivamente con numerazione romana. Nel testo della tabella e nella legenda utilizzare, nell'ordine di seguito riportato, i seguenti simboli: *, †, ‡, §, ¶, **, ††, ‡‡ ...

Figure: per l'invio delle figure attenersi strettamente alle seguenti indicazioni: software e formato: inviare immagini esclusivamente in formato TIFF o EPS, con risoluzione minima di 300 dpi e formato di 100 x 150 mm; nome del/i file/s: inserire un'estensione che identifichi il formato del file (esempio: .tif; .eps).

Bibliografia: va limitata alle voci essenziali identificate nel testo con numeri arabi ed elencate al termine del manoscritto nell'ordine in cui sono state citate. Devono essere riportati i primi sei Autori, eventualmente seguiti da et al. Le riviste devono essere citate secondo le abbreviazioni riportate su Index Medicus.

Esempi di corretta citazione bibliografica per:

Articoli e riviste:

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

Libri:

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

Capitoli di libri o atti di Congressi:

Krmpotic-Nemanic J, Kostovis I, Rudan P. *Aging changes of the form and in-*

frastructure of the external nose and its importance in rhinoplasty. In: Conly J, Dickinson JT, eds. *Plastic and Reconstructive Surgery of the Face and Neck*. New York: Grune and Stratton 1972, p. 84.

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

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

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

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

Norme specifiche per le singole rubriche

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

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

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

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

Report Congressi: sono previste 5 cartelle da 2000 battute.

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

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

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

Pacini Editore S.p.A. - Ufficio Editoriale, via Gherardesca 1, 56121 Ospedaletto (PI) - E-mail: Pacini.Editore@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 € 56,00; estero € 71,00. Questo fascicolo € 21,00.

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

MeDia Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche Pacini Editore S.p.A., via Gherardesca 1, 56121 Ospedaletto (PI)

Tel. 050 313011 - Fax 050 3130300

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

In copertina: Trulli di Alberobello

Finito di stampare presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A. - Pisa - Marzo 2007

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.

Introduzione

Lo scompenso cardiaco è una condizione morbosa in continuo aumento nel mondo occidentale soprattutto a causa del crescente invecchiamento della popolazione: nei soli Stati Uniti la prevalenza attesa di scompenso per l'anno 2007 è di 10 milioni di casi ¹. Come sappiamo, anche la prevalenza del diabete, in particolare il diabete di tipo 2, è in continuo aumento sia per il progressivo già citato invecchiamento della popolazione sia per il cambiamento dello stile di vita della stessa che determina un incremento della prevalenza di sovrappeso, obesità e sedentarietà: si stima che nel periodo compreso tra il 1995 e il 2025 la prevalenza del diabete aumenterà del 35%, passando dal 4 al 5,4% ². Nonostante la manifestazione cardiaca più comune nei pazienti diabetici sia la cardiopatia ischemica, anche lo scompenso cardiaco appare essere molto frequente e in stretta relazione con la malattia diabetica. Infatti, già nella coorte del Framingham il rischio di sviluppare scompenso cardiaco nei soggetti diabetici era circa doppio negli uomini e quintuplo nelle donne ³, e studi recenti su pazienti affetti da scompenso cardiaco hanno mostrato che tra il 20 e il 25% di questi pazienti è anche affetto da diabete mellito. Nel paziente affetto da scompenso cardiaco è noto come la concomitante presenza di diabete giochi un ruolo importante nella patogenesi, nella prognosi e anche nella risposta al trattamento ⁴. Inoltre, secondo recenti studi lo scompenso cardiaco avanzato è caratterizzato da una condizione di marcata insulino-resistenza ⁵. In questo editoriale cercheremo di sintetizzare quella che è l'attuale evidenza in letteratura circa l'eziopatogenesi, la prognosi e le peculiarità terapeutiche del paziente scompenso/diabetico.

Alberto Camerini

Centro per la Prevenzione e la Cura dello Scompenso Cardiaco, Dipartimento di Cardiologia, ASL 3 Genovese, Ospedale "La Colletta", Arenzano (GE)

Corrispondenza

a.camerini@email.it

Scompenso cardiaco e diabete

Eziopatogenesi

Un paziente con diabete mellito può sviluppare disfunzione ventricolare sinistra o scompenso cardiaco almeno mediante 3 meccanismi fondamentali:

1. disfunzione ventricolare sinistra/scompenso cardiaco dovuto alla maggiore presenza di fattori di rischio o comorbidità associate (come ipertensione arteriosa, obesità, dislipidemia, condizioni di ipercoagulabilità, insulino-resistenza);
2. disfunzione ventricolare sinistra/scompenso cardiaco dovuto a una forma specifica di cardiomiopatia diabetica;
3. disfunzione ventricolare sinistra/scompenso cardiaco dovuto a sviluppo precoce di malattia macro-microvascolare.

Comorbidità associate e/o fattori di rischio

Nella coorte di Framingham ⁶ i pazienti diabetici avevano valori pressori più alti, indici di massa corporea maggiori e presentavano valori di colesterolo HDL (lipoproteine ad alta densità) significativamente più bassi rispetto ai non diabetici; inoltre, rispetto alle non diabetiche, le donne diabetiche avevano valori di colesterolo LDL (lipoproteine a bassa densità) più elevati. Nella popolazione del SOLVD trial (*Studies of Left Ventricular Dysfunction*), uno studio randomizzato con due braccia prevenzione-trattamento effettuato per valutare l'efficacia degli ACE-inibitori nella disfunzione ventricolare sinistra ⁷, i pazienti diabetici erano globalmente più vecchi e avevano maggiore probabilità di avere una storia

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

MEDIA

di ipertensione arteriosa rispetto ai non diabetici (nel SOLVD-trattamento, il 54% dei diabetici aveva ipertensione vs. 38% dei non diabetici [$p < 0,001$]; nel SOLVD-prevenzione, il 53% dei diabetici aveva ipertensione vs. 34% di non diabetici [$p < 0,001$]). I differenti profili di rischio/comorbidità associati alla malattia diabetica potrebbero almeno in parte spiegare il maggiore incremento di rischio di scompenso nei pazienti diabetici, anche se negli studi sopra citati il diabete rimaneva significativamente associato con lo scompenso cardiaco anche dopo l'aggiustamento delle variabili cliniche di base come età, sesso e ipertensione arteriosa. Si pensa oggi che tutti i fattori di rischio che spesso coesistono con la malattia diabetica siano in realtà parte della sindrome da insulino-resistenza, che sembra avere tra l'altro anche effetti diretti sui cardiomiociti, sull'interstizio cardiaco e sui sistemi neuromorali quali il sistema nervoso simpatico e il sistema renina-angiotensina^{8,9}, a loro volta intimamente legati a fenomeni di apoptosi, ipertrofia e rimodellamento della matrice extracellulare cardiaca. Questi aspetti possono spiegare anche l'esistenza della cardiomiopatia diabetica.

Cardiomiopatia diabetica

Dall'analisi della letteratura esistono dati che suggeriscono l'esistenza di una specifica cardiomiopatia diabetica il cui meccanismo di insorgenza sembra essere indipendente dalla coronaropatia e la cui origine è sconosciuta. Sono state effettuate diverse ipotesi eziologiche, tra cui la presenza di microangiopatia, il danno metabolico (provocato da iperglicemia, aumento del turnover degli acidi grassi e alterato uptake del glucosio), l'ipertrofia dei miociti e l'accelerata fibrosi miocardica. Nei pazienti diabetici sono state dimostrate una microangiopatia intramiocardica, una disfunzione endoteliale e una ridotta riserva di flusso coronarico. Un punto sicuramente importante è la fibrosi miocardica: nei pazienti diabetici è stato dimostrato un progressivo accumulo di collagene intracardiaco che spiega l'aumento della rigidità ventricolare e le note alterazioni diastoliche¹⁰.

Sviluppo precoce di aterosclerosi a livello coronarico

Anche l'incremento di rischio di aterosclerosi in pazienti diabetici potrebbe contribuire significativamente all'incrementato rischio di scompenso cardiaco. Infatti, la coronaropatia è la causa sottesa di scompenso cardiaco approssimativamente in 2/3 dei casi, soprattutto nei pazienti con età sopra i 70 anni¹¹, e il diabete mellito è associato a un marcato incremento di rischio di coronaropatia. Nello studio Framingham, l'incidenza di co-

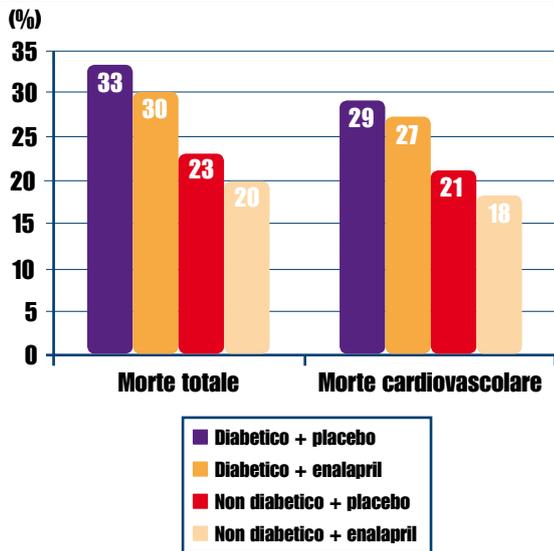
ronaropatia era aumentata nei diabetici. Nello studio di Haffner et al.¹², in pazienti senza precedenti cardiovascolari, l'incidenza di nuovo infarto miocardico in soggetti diabetici era del 20,2% vs. il 3,5% in pazienti non diabetici. Questo aumentato rischio di aterosclerosi in soggetti diabetici è stato attribuito a diversi meccanismi come disfunzione endoteliale o alterazione dei fattori della coagulazione (più alti livelli di fibrinogeno, alterati livelli di fattore di VonWillebrand e alterata funzione piastrinica).

Diabete mellito e prognosi nello scompenso: un indicatore prognostico aggiuntivo?

Nel trattamento del paziente affetto da scompenso cardiaco, punto fondamentale è la stratificazione prognostica che suggerisce le strategie terapeutiche più idonee al paziente: nei pazienti a basso rischio la terapia è spesso di tipo "conservativo", cioè prevalentemente medica ed educativa, mentre ai pazienti giovani e ad alto rischio vengono riservate tutte le opzioni terapeutiche possibili, dal trapianto di cuore nei soggetti nei quali è possibile fino all'utilizzo di vari tipi di *devices* per la prevenzione della morte improvvisa e per la correzione delle "dissincronie" ventricolari.

Nella valutazione del paziente affetto da scompenso cardiaco sono disponibili vari parametri capaci di effettuare una stratificazione prognostica del paziente; tali parametri possono avere potere predittivo differente a seconda della severità dello scompenso cardiaco. Infatti alcuni di essi, come la frazione di eiezione e le volumetrie del cuore, sono predittivi di prognosi nei soggetti oligo-asintomatici e nelle classi NYHA (*New York Heart Association*) basse (I e II); altri, come il consumo massimo di ossigeno durante sforzo (VO_2 di picco) e il pattern neuromorale/emodinamico, sono altamente predittivi nei pazienti nelle classi NYHA più avanzate. Il diabete è un elemento predittore di cattiva prognosi del paziente: in un sottostudio della casistica del SOLVD trial venne dimostrato come, a un follow-up di 3 anni, sia la mortalità per tutte le cause sia la mortalità cardiovascolare fossero significativamente più alte nei pazienti diabetici rispetto ai non diabetici (Fig. 1). All'analisi multivariata dopo aggiustamento delle variabili potenzialmente confondenti come età, sesso, classe NYHA e frazione di eiezione ventricolare sinistra, il diabete mellito risultava essere un fattore predittore indipendente di cattiva prognosi. In un'altra analisi retrospettiva di questo tipo fatta da Dries et al.¹³ sempre sulla casistica del SOLVD trial, si è cercato di verificare se il diabete mellito potesse condizionare una prognosi diversa nei pazienti diabe-

Figura 1. Il diabete mellito predice la morte cardiovascolare e totale nei pazienti con scompenso di cuore. Sia la mortalità totale sia quella cardiovascolare sono più alte nei diabetici rispetto ai non diabetici (casistica SOLVD).

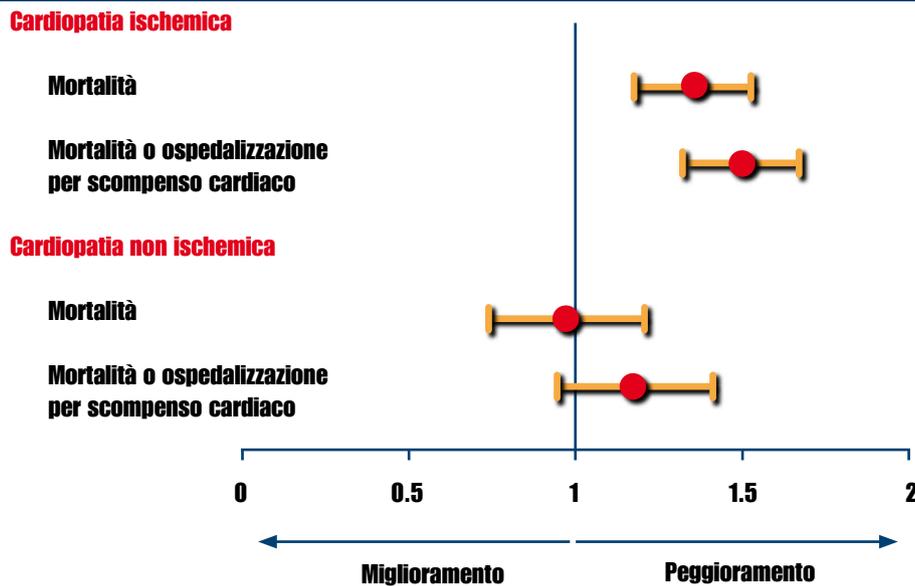


tici con cardiomiopatia di origine ischemica vs. pazienti diabetici con cardiomiopatia a coronarie normali. Dopo aggiustamento delle variabili potenzialmente confondenti si dimostrò come il diabete fosse associato con un incrementato rischio di mortalità in pazienti con cardiomiopatia ischemica (RR 1,37, 95% IC 1,21-1,55), ma non in quelli con cardiomiopatia non ischemica (RR 0,98, 95% IC 0,76-1,32) (Fig. 2). Questo dato è stato confermato anche in un altro studio su 1240 pazienti seguiti con un follow-up di 1200 giorni¹⁴ e può essere spiegato dal fatto che, rispetto alle cardiomiopatie non ischemiche, nelle cardiomiopatie post-ischemiche c'è una più elevata probabilità di rottura di placca e di trombosi *in situ* con conseguente reinfarto e morte cardiaca.

Terapia medica del paziente con scompenso cardiaco e diabete

Nonostante ci siano stati molti progressi nel trattamento dei pazienti affetti da scompenso cardiaco, la mortalità globale di questa comune patologia rimane ancora alta. In casistiche selezionate di grandi trial come il CIBIS II (*Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II*), che valutava l'impatto dell'utilizzo del bisoprololo nello scompenso cronico con mortalità a 15 mesi dell'11,8% nel gruppo randomizzato a terapia con β -bloccante, o come l'ATLAS (*Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival*) (mortalità a 4 anni del 42% nel gruppo randomizzato a

Figura 2. Impatto prognostico del diabete rispetto all'eziologia dello scompenso cardiaco (casistica SOLVD): l'effetto prognostico negativo del diabete è limitato ai pazienti con cardiopatia ischemica¹³.



lisinopril "alta dose"), vengono riportati valori di mortalità che sono enormemente inferiori rispetto a quella dei pazienti del mondo reale. Infatti, la prognosi dello scompenso cardiaco nel mondo reale è assai peggiore proprio perché i pazienti del mondo reale sono più anziani e hanno un'incidenza significativamente maggiore di comorbidità. Dati provenienti da *Medicare* su pazienti affetti da scompenso cardiaco riportano la mortalità a 6 anni dell'84% negli uomini e del 77% nelle donne¹⁵, e nell'OSCUR (*Oucome dello Scompenso Cardiaco in relazione all'Utilizzo delle Risorse*), studio osservazionale sull'assorbimento di risorse in Liguria, abbiamo osservato una mortalità a 6 mesi del 22% e un'incidenza di reospedalizzazioni del 40%.

Analisi *post-hoc* di grandi trial randomizzati effettuati sull'efficacia della terapia medica dello scompenso cardiaco suggeriscono che gli effetti benefici dei farmaci si mantengono anche nella popolazione dei pazienti diabetici, e questo è dimostrato soprattutto per le due classi di farmaci più importanti come gli ACE-inibitori e i β -bloccanti.

Nello studio SOLVD^{16,17} il trattamento con enalapril determinava riduzione di mortalità e riduzione di recidiva di ricovero per scompenso cardiaco in modo analogo sia nei diabetici sia nei non diabetici. Nello studio ATLAS¹⁸ sono stati valutati gli effetti di due dosaggi di lisinopril in 3164 pazienti affetti da scompenso cardiaco. In questo studio si è visto che la presenza di diabete aumentava significativamente il rischio combinato di morte e di ricovero ospedaliero (88% vs. 80%), ma alle alte dosi lisinopril riduceva il numero di ospedalizzazioni (21% vs. 24%) e di giornate di ricovero dei pazienti in misura maggiore nei diabetici rispetto ai non diabetici. La riduzione relativa del rischio di morte per alta dose vs. bassa dose di lisinopril fu del 14% per i pazienti con diabete e 6% per quelli senza.

Nei pazienti intolleranti ad ACE-inibitori viene oggi consigliato l'utilizzo dei bloccanti del recettore dell'angiotensina II (satanici), ma non esistono ad oggi analisi separate riguardanti l'efficacia dei pazienti diabetici vs. i non diabetici su tali farmaci.

Per quanto riguarda i β -bloccanti, nello studio MERIT-HF (*Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Heart Failure*) il 24% dei pazienti aveva il diabete. Il trattamento con metoprololo era efficace nel ridurre morte e ricovero per qualsiasi causa e morte e ricovero per scompenso cardiaco nel gruppo trattato rispetto a placebo, e il beneficio era analogo nei pazienti diabetici e non diabetici. Nel trial CIBIS II, che utilizzava il β -bloccante bisoprololo, l'efficacia di questo nel ridurre mortalità/morbilità era simile nei pazienti diabetici e non diabetici¹⁹. Infatti, il rischio relativo (bisoprololo vs. placebo)

per mortalità era 0,81 (95% IC 0,51-1,28) in pazienti diabetici e 0,66 (95% IC 0,54-0,81) in non diabetici. Infine, nello studio MOCHA (*Multicenter Oral Carvedilol Heart Failure Assessment*), un altro studio effettuato sul carvedilolo e scompenso cardiaco, si è visto che il carvedilolo era stato in grado di ridurre significativamente la mortalità sia nei pazienti diabetici (6,1% vs. 30%) sia nei non diabetici (3,4% vs. 8,8%). Sebbene questi risultati provengano da analisi *post-hoc* e come tali presentano alcuni limiti, i dimostrati benefici di ACE-inibitori e β -bloccanti sembrano mantenersi anche nel sottogruppo dei pazienti diabetici.

Oltre ad ACE-inibitori e β -bloccanti, i pazienti diabetici con scompenso di origine ischemica beneficiano dei farmaci utili nella prevenzione secondaria della cardiopatia ischemica come statine e antiaggreganti, che si sono dimostrati efficaci. La terapia dello scompenso nel soggetto diabetico è stata oggetto di studio in un recente editoriale²⁰, le cui raccomandazioni sono riassunte nella Tabella I.

Rivascolarizzazione del paziente con scompenso cardiaco e diabetico

Per molti pazienti diabetici con scompenso cardiaco di origine ischemica, la decisione di ricorrere all'intervento di rivascolarizzazione e il tipo di intervento da effettuare è di fondamentale importanza in quanto può offrire miglioramento di sintomi e di prognosi. La strategia ottimale di rivascolarizzazione è ancora controversa, anche perché esistono pochi dati di paragone, in pazienti diabetici con scompenso cardiaco di origine ischemica, tra intervento di bypass aortocoronarico (CABG) e intervento di angioplastica coronarica (pTCA): in un report del BARI

Tabella I. Trattamento di pazienti con scompenso cardiaco e concomitante diabete.

Efficacia simile degli ACE-inibitori (trial SOLVD e ATLAS) nei pazienti con scompenso e diabete vs. scompenso e non diabetico

Efficacia simile dei β -bloccanti (trial CIBIS II) nei pazienti diabetici vs. non diabetici

I diuretici dell'ansa sono consigliati al posto dei diuretici tiazidici per i possibili effetti negativi di questi ultimi sul metabolismo

Attenzione nell'utilizzo degli ACE-inibitori per casi di ipoglicemia riportati nei diabetici in terapia

(da Dahlstrom, 2005, mod.)²⁰.

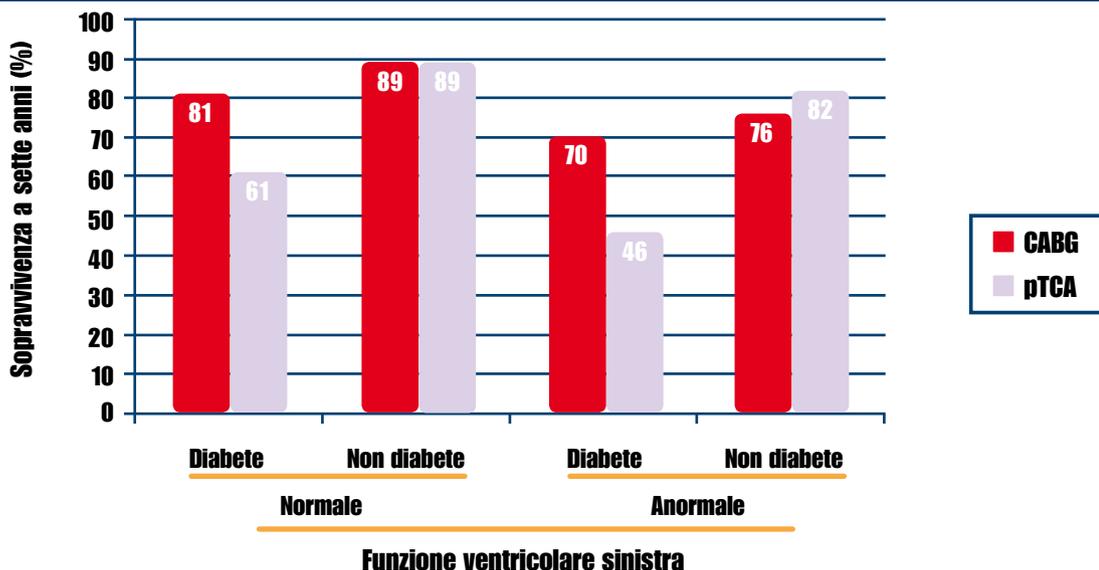
Prevenzione dello scompenso nel diabete e necessità di uno screening per la diagnosi precoce di disfunzione ventricolare sinistra

(*Bypass Angioplasty Revascularization Investigation Study*) sono stati valutati i risultati a lungo termine di CABG o pTCA in un sottogruppo di pazienti affetti da diabete mellito e disfunzione ventricolare sinistra ²¹. Mentre nel gruppo dei pazienti non diabetici con disfunzione ventricolare sinistra la sopravvivenza a 7 anni era simile in pazienti sottoposti a CABG rispetto a quelli sottoposti a pTCA, nei pazienti diabetici con disfunzione ventricolare sinistra l'intervento di CABG mostrava un vantaggio di sopravvivenza rispetto all'intervento di pTCA (Fig. 3). Sebbene questi dati siano a favore dell'intervento di bypass nei pazienti diabetici con disfunzione ventricolare e coronaropatia multivasale, va ricordato che il disegno dello studio risale a oltre 10 anni fa e che nel frattempo in campo di rivascolarizzazione percutanea sono stati fatti moltissimi progressi sia riguardo al tipo di *stent* utilizzati, sia riguardo alla tipologia di farmaci utilizzati in corso e dopo rivascolarizzazione percutanea. In attesa di ulteriori studi che ci aiutino a decidere quale metodo utilizzare, pare ragionevole ritenere che l'intervento di bypass sia ancora oggi la scelta elettiva per le disfunzioni ventricolari ischemiche nei pazienti diabetici.

Lo sviluppo di disfunzione ventricolare sinistra è un importante fattore di rischio cardiovascolare in quanto correlato con cattiva prognosi. Sono disponibili pochi dati sulla prevenzione dello scompenso cardiaco nel paziente diabetico: alcuni dati preliminari suggeriscono che lo stretto controllo metabolico può fare regredire alcuni fattori ritenuti responsabili della cardiomiopatia diabetica ²². Nello studio UKPDS 35 (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) ²³ l'attento controllo della glicemia si è rivelato un mezzo efficace nella prevenzione dello scompenso cardiaco: è infatti stato dimostrato che nei diabetici di tipo 2 il rischio di sviluppare scompenso cardiaco diminuisce del 16% per ogni riduzione dell'1% dell'emoglobina glicata ($p = 0,021$).

Mancano dati disponibili sulla prevenzione della disfunzione ventricolare/scompenso cardiaco in pazienti diabetici; sappiamo che sulla popolazione generale degli scompensati cardiaci (costituita per una significativa percentuale da pazienti diabetici) ACE-inibitori, statine e β -bloccanti hanno mostrato una buona efficacia e tollerabilità anche nella prevenzione di scompenso cardiaco nei pazienti ad alto rischio. Oltre ai trial SOLVD-prevenzione e CAPRICORN (*Carvedilol Post Infarction Sur-*

Figura 3. Sopravvivenza in pazienti con malattia multivasale e trattati con CABG o pTCA rispetto a presenza/assenza di diabete e presenza/assenza di disfunzione ventricolare sinistra (dallo studio BARD). Si noti la migliore sopravvivenza dei pazienti diabetici con disfunzione ventricolare sinistra operati di bypass rispetto ai pazienti rivascolarizzati con pTCA.



vival Control in Left Ventricular Dysfunction), che hanno dimostrato l'efficacia degli ACE-inibitori e dei β -bloccanti nella prevenzione dello scompenso cardiaco, vale la pena ricordare lo studio di Lewis et al.²⁴ effettuato su ipertesi con nefropatia diabetica, nel quale irbesartan ha ridotto del 23%, rispetto a placebo, l'insorgenza di scompenso cardiaco. Questi risultati sono stati confermati da uno studio analogo (RENAAL, *Reduction of Endpoints in Non-insulin Dependent Diabetes Mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan*)²⁵ condotto con losartan sempre su pazienti neuropatici, nel quale il trattamento attivo ha ridotto del 32% rispetto a placebo i nuovi casi di scompenso cardiaco. Dai dati disponibili il controllo dell'emoglobina glicata, l'utilizzo di ACE-inibitori o di sartanici e di β -bloccanti è potenzialmente utile nella prevenzione della disfunzione ventricolare sinistra; un punto veramente molto importante che recentemente si cerca di risolvere è quello di individuare precocemente le disfunzioni ventricolari nella popolazione dei pazienti diabetici.

È noto dagli studi di comunità che circa la metà dei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra non presenta sintomi o segni di scompenso alla valutazione clinica iniziale. Inoltre, sappiamo come sia l'elettrocardiogramma di base, sia l'Rx torace presentino limiti di accuratezza diagnostica. L'ecocardiogramma è l'esame più semplice e a costi contenuti per la diagnosi di disfunzione ventricolare sinistra; purtroppo, presenta frequentemente problemi di accesso dovuti alle lunghe liste di attesa. Dai dati di letteratura si presume che la prevalenza di disfunzione ventricolare sinistra nei pazienti diabetici senza evidenza di cardiopatia clinicamente nota sia piuttosto elevata, e sarebbe importante poter individuare tali pazienti soprattutto al fine di effettuare precocemente la terapia. Una possibile soluzione al problema dello *screening* della disfunzione precoce potrebbe essere quella di utilizzare nuovi metodi di laboratorio come il dosaggio del peptide natriuretico B. È in corso uno studio dell'ANMCO (Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri), il DYDA (*Left Ventricular Dysfunction in Diabetes*), che si propone proprio di studiare la prevalenza della cardiopatia diabetica in un largo campione di diabetici asintomatici e di verificare la possibilità di individuare la stessa mediante alcuni dosaggi ormonali.

Conclusioni

In conclusione, lo scompenso cardiaco nel paziente diabetico è un importante problema di salute pubblica. L'analisi della letteratura disponibile suggerisce che il sottogruppo di pazienti con scompenso cardiaco e diabete ha una storia naturale differente rispetto ai non

diabetici, particolarmente se la cardiopatia è di origine ischemica, nel senso che quest'ultima presenta prognosi peggiore. Analisi *post-hoc* su importanti trial sullo scompenso suggeriscono che gli effetti benefici del trattamento per le due classi di farmaci più importanti come gli ACE-inibitori e i β -bloccanti sono mantenuti anche nella popolazione dei pazienti diabetici. In caso di scompenso cardiaco "ischemico" la scelta del tipo di rivascolarizzazione può essere condizionata dalla presenza del diabete, nel senso che in presenza di malattia multivasale e assenza di controindicazioni a intervento di bypass aorto-coronarico quest'ultimo dovrebbe essere considerato intervento di prima scelta. Infine, pur in assenza di dati conclusivi, un controllo attento della glicemia e l'utilizzo di farmaci appropriati giocano un ruolo importante nella prevenzione e nel trattamento dello scompenso cardiaco nei pazienti diabetici.

Bibliografia

- Rich MW. *Epidemiology, pathophysiology, and etiology of congestive heart failure in older adults*. J Am Geriatr Soc 1997;45:968-74.
- King H, Aubert RE, Herman WH. *Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections*. Diabetes Care 1998;21:1414-31.
- Kannel WB, McGee DL. *Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham Study*. JAMA 1979;241:2035-8.
- Solang L, Malmberg K, Ryden L. *Diabetes mellitus and congestive heart failure. Further knowledge needed*. Eur Heart J 1999;20:789-95.
- Swan JW, Anker SD, Walton C, Godsland IF, Clark AL, Leyva F, et al. *Insulin resistance in chronic heart failure: relation to severity and etiology of heart failure*. J Am Coll Cardiol 1997;30:527-32.
- Kannel WB, McGee DL. *Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham study*. Diabetes Care 1979;2:120-6.
- Shindler DM, Kostis JB, Yusuf S, Quinones MA, Pitt B, Stewart D, et al. *Diabetes mellitus, a predictor of morbidity and mortality in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Trials and Registry*. Am J Cardiol 1996;77:1017-20.
- Dhalla NS, Liu X, Panagia V. *Subcellular remodeling and heart dysfunction in chronic diabetes*. Cardiovasc Res 1998;40:239-47.
- Esler M, Rumantir M, Wiesner G. *Sympathetic nervous system and insulin resistance: from obesity to diabetes*. Am J Hypert 2001;14(part 2):S304-9.
- Asif M, Egan J, Vasani S, Jyothirmayi GN, Masurekar MR, Lopez S, et al. *An advanced glycation endproduct cross-link breaker can reverse age-related increases in myocardial stiffness*. Proc Natl Acad Sci U S A 2000;97:2809-13.

- ¹¹ Gheorghiadu M, Bonow RO. *Chronic heart failure in the United States: a manifestation of coronary artery disease*. *Circulation* 1998;97:282-9.
- ¹² Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. *Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction*. *N Engl J Med* 1998;339:229-34.
- ¹³ Dries DL, Sweitzer NK, Drazner MH, Stevenson LW, Gersh BJ. *Prognostic impact of diabetes mellitus in patients with heart failure according to the etiology of left ventricular systolic dysfunction*. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:421-8.
- ¹⁴ De Groote P, Lamblin N, Mouquet F, Plichon D, McFadden E, Van Belle E, et al. *Impact of diabetes mellitus on long-term survival in patients with congestive heart failure*. *Eur Heart J* 2004;25:656-62.
- ¹⁵ Croft JB, Giles WH, Pollard RA, Keenan NL, Casper ML, Anda RF. *Heart failure survival among older adults in the United States: a poor prognosis for an emerging epidemic in the Medicare population*. *Arch Intern Med* 1999;159:505-10.
- ¹⁶ *Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators*. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
- ¹⁷ *Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigators*. *N Engl J Med* 1992;327:685-91.
- ¹⁸ Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, et al. *Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group*. *Circulation* 1999;100:2312-8.
- ¹⁹ Erdmann E, Lechat P, Verkenne P, Wiemann H. *Results from post-hoc analyses of the CIBIS II trial: effect of bisoprolol in high-risk patient groups with chronic heart failure*. *Eur J Heart Fail* 2001;3:469-79.
- ²⁰ Dahlstrom U. *Frequent non-cardiac comorbidities in patients with chronic heart failure*. *Eur J Heart Fail* 2005;7:309-16.
- ²¹ *Seven-year outcome in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) by treatment and diabetic status*. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1122-9.
- ²² Bibra H, Hansen A, Dounis V, Bystedt T, Malmberg K, Ryden L. *Diastolic myocardial function and myocardial microvasculature reserve improve with intense insulin treatment in type 2 diabetic patients*. *Circulation* 2001;104(Suppl.2):369.
- ²³ Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. *Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study*. *BMJ* 2000;321:405-12.
- ²⁴ Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. *Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes*. *N Engl J Med* 2001;345:851-60.
- ²⁵ Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. *Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy*. *N Engl J Med* 2001;345:861-9.

Prevenzione e terapia dell'ipoglicemia nel paziente diabetico

Parole chiave

Ipoglicemia • Insulina • Ipoglicemizzanti orali

Riassunto

L'ipoglicemia è una condizione non fisiologica che si manifesta nei pazienti diabetici trattati con insulina o farmaci secretagoghi (sulfoniluree/glinidi), quando la dose somministrata risulta superiore alle reali necessità. Ne deriva un'iperinsulinemia inappropriata, che costituisce la causa iniziale ed essenziale dell'ipoglicemia. La compromissione dei meccanismi di difesa (ormoni controregolatori) in risposta all'ipoglicemia è, invece, responsabile della gravità dell'ipoglicemia stessa. Va ricordato che episodi di ipoglicemia, anche se di breve durata, possono causare quadri di disfunzione cerebrale di varia gravità e, se prolungati, danni neurologici permanenti, inclusi coma e morte. Pertanto, la terapia del diabete mellito deve avere come obiettivo non solo il raggiungimento della quasi-normoglicemia allo scopo di prevenire le complicanze croniche, ma anche la riduzione del rischio di ipoglicemia. La prevenzione dell'ipoglicemia può essere ottenuta mediante implementazione dei programmi di educazione per i pazienti, adozione di schemi fisiologici di terapia, automonitoraggio della glicemia e, infine, individualizzazione degli obiettivi glicemici.

Definizione, cause e conseguenze dell'ipoglicemia

L'ipoglicemia si manifesta quando i valori della glicemia plasmatica sono uguali o inferiori a 70 mg/dl^{1,2}. Si tratta di una definizione che si basa sull'identificazione della soglia glicemica da parte del sistema nervoso centrale, dove l'ipoglicemia viene percepita e da dove partono i segnali fisiologici per il rilascio degli ormoni controregolatori (glucagone, adrenalina, cortisolo e ormone della crescita). Si può classificare l'ipoglicemia in base al valore della glicemia, presenza o meno di sintomi e capacità di reazione del paziente in:

- *Lieve (o moderatamente sintomatica)*. Sono presenti i sintomi autonomici (noti anche come sintomi di allarme all'ipoglicemia), che il paziente è in grado di riconoscere per adottare provvedimenti correttivi.
- *Moderata*. È caratterizzata dai sintomi autonomici e neuroglicopenici (Tab. I). Il paziente è capace di riconoscerla e di adottare provvedimenti correttivi.
- *Severa*. Si tratta di una condizione temporaneamente disabilitante (sopore, convulsioni e coma) che richiede l'assistenza da parte di terzi, la somministrazione di glucagone o glucosio per via parenterale e/o ricovero.
- *Asintomatica*. Si ha in caso di misurazione della glicemia ≤ 70 mg/dl in assenza di sintomi.

Prevalenza

Mentre esistono maggiori informazioni sulla prevalenza dell'ipoglicemia severa, scarsi sono i dati sulla reale frequenza dell'ipoglicemia lieve/moderata. Nel complesso, la frequenza stimata di ipoglicemia moderata è di circa 0,1-0,3 episodi/paziente-giorno². Purtroppo, l'ipoglicemia moderata non è scevra da rischi e, specie se ricorrente, ha importanti implicazioni cliniche. Senza dubbio, le conseguenze più rilevanti sono la perdita dei sintomi

**Gabriele Perriello,
Carmine Giuseppe Fanelli**

Sezione di Medicina Interna
e Scienze Endocrine e Metaboliche,
Dipartimento di Medicina Interna,
Università di Perugia

Tabella I. Sintomi autonomici e neuroglicopenici in risposta all'ipoglicemia.

Autonomici	Tremore, sudorazione, fame, cardiopalmo, ansia
Neuroglicopenici	Confusione, difficoltà di concentrazione, visione offuscata, astenia, diplopia, sonnolenza, irritabilità
Aspecifici	Cefalea, nausea, sete

dell'ipoglicemia (*hypoglycemia unawareness*) e una compromissione di vario grado del sistema di controregolazione. Queste condizioni costituiscono la "sindrome da insufficienza autonoma associata ad ipoglicemia ricorrente"^{3,4}, sono clinicamente correlate e predispongono all'ipoglicemia severa.

Nello studio DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*), l'incidenza dell'ipoglicemia severa era tre volte maggiore nei soggetti diabetici tipo 1 trattati con terapia insulinica intensiva rispetto ai soggetti in terapia convenzionale (0,6 rispetto a 0,2 episodi/paziente-anno)⁵. In modo analogo, nello studio SDIS (*Stockholm Diabetes Intervention Study*) l'ipoglicemia severa era due volte e mezzo più frequente nei pazienti in terapia insulinica intensiva⁶.

Nel diabete tipo 2 la frequenza di ipoglicemia severa riportata in letteratura è più bassa rispetto a quella del diabete tipo 1. Dal punto di vista fisiopatologico il diabete tipo 2 è caratterizzato da resistenza insulinica, dalla capacità della cellula β -pancreatica di ridurre la secrezione insulinica in relazione alla diminuzione della glicemia, e da un sistema di controregolazione efficiente⁷⁻⁹. Queste condizioni proteggono dall'ipoglicemia. Lo studio Kumamoto, che ha valutato pazienti di tipo 2 in trattamento insulinico, non ha riscontrato episodi di ipoglicemia severa durante gli 8 anni di osservazione¹⁰. In altri studi, quali il VA Cooperative¹¹ e l'UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*)¹², la frequenza d'ipoglicemia severa era molto più bassa rispetto a quella segnalata nello studio DCCT. Tuttavia, si deve sottolineare che nello studio UKPDS la frequenza d'ipoglicemia è aumentata durante il periodo di osservazione in relazione all'aumento della durata del trattamento insulinico¹³. Inoltre, in altri studi l'incidenza dell'ipoglicemia severa è risultata elevata in modo simile nei pazienti con diabete tipo 1 e tipo 2 paragonabili per durata di terapia insulinica¹⁴.

Cause

L'iperinsulinemia è la causa iniziale dell'ipoglicemia. Infatti, la necessità terapeutica di "insulinizzare" adeguatamente il paziente, per sopprimere la produzione

epatica di glucosio, somministrando l'insulina nel circolo sistemico tramite la via sottocutanea invece che nel circolo portale, determina concentrazioni ematiche di insulina non sempre appropriate in relazione alle esigenze metaboliche attuali. Può derivarne un'eccessiva insulinizzazione, assoluta o relativa, che espone il paziente al rischio d'ipoglicemia. Tuttavia, quando pazienti con diabete tipo 1 e soggetti non diabetici sono esposti alla stessa iperinsulinemia in condizioni sperimentali e controllate, l'ipoglicemia è più severa e prolungata nei diabetici¹⁵. Quindi, se l'eccessiva insulinizzazione costituisce la causa iniziale dell'ipoglicemia, la compromissione del sistema di controregolazione è responsabile della gravità dell'ipoglicemia.

Il difetto più comune è la perdita precoce della risposta di glucagone all'ipoglicemia¹⁵. Allora, è la risposta di adrenalina che risulta critica per la prevenzione e/o correzione dell'ipoglicemia¹⁵. Tuttavia, molti pazienti con diabete di tipo 1 presentano anche ridotte risposte di adrenalina, particolarmente dopo ipoglicemie ricorrenti¹⁶, e/o in presenza di diabete di lunga durata¹⁷. Senza dubbio, i pazienti che presentano un difetto associato di secrezione di glucagone e adrenalina hanno un rischio maggiore di ipoglicemia severa.

Nel diabete tipo 2 l'ipoglicemia è meno frequente rispetto al diabete tipo 1 a causa della resistenza insulinica e di una controregolazione adeguata, anche se l'ipoglicemia indotta da sulfoniluree può essere estremamente severa e prolungata. Nei diabetici tipo 2 trattati con insulina si osserva una ridotta risposta di glucagone e di adrenalina all'ipoglicemia¹⁸. In questi pazienti, come nei pazienti con diabete tipo 1, la combinazione d'iperinsulinemia e di una controregolazione difettosa aumenta il rischio d'ipoglicemia¹⁸.

Conseguenze

L'ipoglicemia può avere diverse conseguenze in relazione alla gravità, durata e frequenza, oltre che alla presenza di eventuali malattie associate. Le principali complicanze dell'ipoglicemia sono:

- *Neurologiche*. Coma, emiplegia transitoria, convulsioni e danni che possono derivare da queste, quali traumi e fratture. Deficit neurologici permanenti sono piuttosto rari.
- *Cognitive*. Possibile deterioramento delle funzioni cognitive e intellettuali. Attualmente non è chiaro se episodi di ipoglicemia, in particolare di ipoglicemia severa, siano in grado di causare un deterioramento cognitivo a lungo termine. La maggiore frequenza di ipoglicemia grave nei pazienti in terapia insulinica intensiva non è associata a deficit cognitivi in pazienti valutati per un periodo di circa 10 anni¹⁹. Tuttavia, a

causa del breve periodo di osservazione di questi studi, non è possibile trarre conclusioni definitive. Non è da escludere che l'interazione tra l'ipoglicemia ricorrente e gli effetti negativi del diabete possano causare alterazioni strutturali cerebrali di tipo degenerativo che in alcuni individui promuovono deficit cognitivi. Invece, deficit cognitivi associati a un'elevata frequenza di ipoglicemie severe sono stati dimostrati nei diabetici in cui le ipoglicemie si erano manifestate prima dei 5 anni^{20 21}.

- **Cardiovascolari.** Le modificazioni emodinamiche indotte dall'ipoglicemia e mediate dall'attivazione del sistema nervoso autonomo (aumento della frequenza cardiaca, pressione arteriosa sistolica e della frazione d'eiezione) comportano un sostanziale aumento del lavoro cardiaco che non ha probabilmente un importante significato in persone con cuore sano, ma può predisporre a eventi cardiovascolari in pazienti con patologia coronarica in cui concomitano alterazioni emoreologiche indotte dall'ipoglicemia (iperaggregabilità piastrinica, aumento dei livelli circolanti del fattore VIII e iperviscosità)²². L'allungamento dell'intervallo QT e l'ipopotassiemia possono favorire l'insorgenza di aritmie cardiache²³. In generale, gli eventi cardiovascolari non sono una conseguenza comune dell'ipoglicemia. In letteratura vi è piuttosto poca evidenza che l'ipoglicemia possa provocare l'ischemia miocardica e l'infarto, anche se la dimostrazione dell'associazione tra ipoglicemia ed evento cardiovascolare non è semplice in quanto l'ipoglicemia antecedente può non essere identificata perché corretta dalla risposta della controregolazione. Vi sono tuttavia evidenze di associazione tra ipoglicemia e ischemia miocardica²⁴, tra ipoglicemia e aumento del rischio di mortalità in pazienti con sindrome coronarica acuta²⁵ e di aumento di mortalità per cause cardiovascolari in pazienti con instabilità del controllo glicemico²⁶, nel cui contesto l'ipoglicemia può rappresentare un importante fattore di rischio.

Hypoglycemia unawareness

La complicanza più frequente dell'ipoglicemia, soprattutto dell'ipoglicemia notturna, è la sindrome della perdita dei sintomi all'ipoglicemia, meglio nota come *hypoglycemia unawareness*. Si tratta di una condizione in cui l'ipoglicemia si manifesta senza sintomi autonomi di allarme o, per essere più precisi, il paziente non è consapevole della propria ipoglicemia. La mancata percezione dell'ipoglicemia impedisce al paziente di correggere l'ipoglicemia prima della comparsa della neuroglicopenia. *Hypoglycemia unawareness* è piuttosto diffusa in quanto interessa circa il 25% dei pazienti con diabete tipo 1²⁷ e meno del



10% dei pazienti con diabete tipo 2²⁸. La sua presenza aumenta il rischio di ipoglicemia grave sia nel diabete tipo 1 sia nel diabete tipo 2^{29 30}.

L'*hypoglycemia unawareness* è causata dalle ipoglicemie ricorrenti. Infatti, la prevenzione dell'ipoglicemia è seguita dal recupero di adeguate risposte dei sintomi e di adrenalina all'ipoglicemia¹⁶. L'effetto della prevenzione dell'ipoglicemia sulla risposta di adrenalina è più evidente nel diabete di breve rispetto a quello di lunga durata¹⁹, e nel diabete senza rispetto a quello con neuropatia autonoma clinicamente evidente¹⁷.

Prevenzione e terapia dell'ipoglicemia

Prevenzione

La comparsa di episodi ipoglicemici lievi o moderati nei pazienti diabetici, trattati con insulina o secretagoghi, determina da un lato una ridotta risposta degli ormoni controregolatori, soprattutto di adrenalina, e dall'altro un'iniziale perdita dei sintomi fino allo sviluppo dell'*hypoglycemia unawareness*. Sia il deficit di adrenalina sia l'*hypoglycemia unawareness* predispongono all'ipoglicemia severa^{3 4}. Per questo motivo la prevenzione di forme anche lievi di ipoglicemia deve rappresentare un obiettivo primario in tutti i pazienti diabetici.

In generale, la prevenzione dell'ipoglicemia si snoda su vari livelli. Innanzitutto è importante tener conto di condizioni che predispongono ad essa. Tra queste, la storia di pregressi episodi di ipoglicemia severa e l'*hypoglycemia unawareness* sono le più importanti perché aumentano notevolmente il rischio di ipoglicemia severa. Per quanto riguarda i fattori precipitanti, un'adeguata educazione del paziente consente di correggere la maggior parte di essi. Un'anamnesi accurata per accertare la frequenza e la gravità dell'ipoglicemia e l'attuazione di specifici provvedimenti di tipo terapeutico e comportamentale sono in grado di minimizzare il rischio di ipoglicemia.

Il paziente diabetico deve essere informato sulle caratteristiche delle preparazioni insuliniche utilizzate e conoscere i momenti della giornata a maggior rischio di ipoglicemia, deve essere istruito sull'utilità dell'automonitoraggio glicemico, deve poter stabilire l'impatto glicemico del pasto in relazione al contenuto di carboidrati, deve essere in grado di gestire correttamente l'esercizio fisico ed essere a conoscenza degli effetti ipoglicemizanti dell'alcol. Altri elementi importanti per il paziente sono il controllo della glicemia in presenza di sintomi sospetti per ipoglicemia, la correzione dell'ipoglicemia con carboidrati a pronto assorbimento, il possesso in casa di una fiala di glucagone, il coinvolgimento di familiari e amici nella prevenzione e terapia dell'ipoglicemia,



la consapevolezza di non poter guidare subito dopo un episodio di ipoglicemia e di misurare la glicemia prima di mettersi alla guida.

Il diabetologo, da parte sua, deve stabilire la frequenza dell'ipoglicemia facendo riferimento, oltre che all'anamnesi, anche ai dati dell'automonitoraggio domiciliare, comprendere la relazione temporale tra ipoglicemia e somministrazione d'insulina, le dosi di insulina, i pasti e il tipo di pasto in relazione al contenuto di carboidrati; comprendere, inoltre, l'eventuale relazione con l'esercizio fisico, l'assunzione di alcol o farmaci. È importante sapere se il paziente sia in grado di riconoscere l'ipoglicemia all'esordio, quali siano i sintomi avvertiti e a che valori di glicemia questi sintomi si manifestano per escludere che il paziente sia affetto da *hypoglycemia unawareness*; stabilire se sia presente l'ipoglicemia notturna, e in caso positivo determinarne la frequenza, mentre in caso negativo chiedere al paziente se presenta sintomi che possono far sospettare l'ipoglicemia notturna, quali sudorazioni notturne, incubi, cefalea mattutina; stabilire se l'ipoglicemia viene corretta in modo appropriato o se si siano verificati episodi di ipoglicemia grave. Il tempo speso con il paziente è forse l'investimento migliore che il diabetologo possa fare per cercare di minimizzare il rischio di ipoglicemia.

La frequenza di ipoglicemia può essere ridotta adottando modelli fisiologici di terapia insulinica. Attualmente, ci sono due modelli di rimpiazzo fisiologico d'insulina che possono essere utilizzati nei pazienti con diabete: la terapia multi-iniettiva, cioè con iniezioni giornaliere multiple (MDI), e la terapia con microinfusore (CSII)³¹. Questi modelli hanno in comune l'uso di un analogo rapido dell'insulina a ogni pasto, le cui dosi sono in relazione al contenuto di carboidrati del pasto, mentre il numero di iniezioni quotidiane dipende dal numero di pasti al giorno, compresi gli spuntini. I due modelli differiscono per quanto riguarda il modo con cui si rimpiazza l'insulina basale. Nella terapia multi-iniettiva l'insulina basale è costituita mediante l'uso di analoghi dell'insulina ad azione protratta nell'ambito di un regime "basal-bolus" che prevede, appunto, la somministrazione di analoghi rapidi ai pasti e un bolo dell'analogo lento. Questo modello di terapia insulinica, basato sull'uso degli analoghi dell'insulina, riduce la frequenza di ipoglicemia, in particolare di ipoglicemia notturna rispetto all'uso dell'insulina umana regolare e NPH (*Neutral Protamine Hagedorn*)^{32,33}. Nella terapia con CSII si verifica una riduzione della frequenza dell'ipoglicemia quando si utilizzano analoghi rapidi dell'insulina³⁴. Quindi, la terapia insulinica attuata mediante l'uso di analoghi rapidi (CSII) e l'uso combinato di analoghi rapidi e lenti riduce la frequenza di ipoglicemia. Per questo motivo l'uso degli analoghi dell'insulina

è da preferire a quello dell'insulina umana nella terapia insulinica intensiva.

Ipoglicemia notturna

Un aspetto dell'ipoglicemia che merita attenzione è l'ipoglicemia notturna. Si tratta di un fenomeno di cui noi osserviamo solo una piccola parte e ignoriamo l'entità della reale frequenza e dell'impatto, certamente negativo, che ha sul controllo glicemico. Il DCCT ha dimostrato che le ipoglicemie gravi si manifestano nella maggior parte dei casi durante la notte (43%) e non sempre sono precedute da sintomi di allarme. Generalmente l'ipoglicemia notturna è molto frequente, infatti può essere presente fino al 50% dei profili notturni, è asintomatica in circa il 25-40% dei casi, può essere prolungata fino a diverse ore (anche 4-6 ore) ed essere completamente misconosciuta³⁵. Pertanto, la frequenza del fenomeno è sicuramente sottostimata. I sintomi più frequenti dell'ipoglicemia notturna includono: cefalea mattutina, incubi, sudorazione notturna, debolezza e difficoltà a svegliarsi, depressione e convulsioni notturne.

I fattori che facilitano lo sviluppo dell'ipoglicemia notturna sono da individuare nel sonno. È intuitivo che il sonno di per sé, a causa della riduzione dello stato di coscienza e di vigilanza, ritardi la percezione dei sintomi dell'ipoglicemia. Inoltre, durante il sonno si determina una fisiologica attenuazione delle risposte della controregolazione all'ipoglicemia, in particolare di adrenalina. Questo è stato dimostrato negli adolescenti e negli adulti sia diabetici sia non diabetici. Tuttavia, il grado di attenuazione della controregolazione all'ipoglicemia notturna è maggiore nei diabetici rispetto ai non diabetici^{36,37}. Evidentemente, la ridotta risposta della controregolazione e la ridotta percezione dell'ipoglicemia durante il sonno favoriscono l'insorgenza di episodi di ipoglicemia prolungata e severa.

L'ipoglicemia notturna contribuisce in modo rilevante all'instabilità del controllo glicemico, in particolare all'iperglicemia a digiuno, a causa della frequente ipercorrezione dell'ipoglicemia della notte², mentre per il fatto di essere frequentemente asintomatica e protratta contribuisce significativamente allo sviluppo dell'*hypoglycemia unawareness*^{38,39}.

Attività fisica

Un'attività fisica regolare costituisce una componente essenziale del *wellness* metabolico, che si attua attraverso la prevenzione delle malattie e il miglioramento del benessere psico-fisico. Il paziente diabetico deve evitare l'ipoglicemia che può verificarsi a seguito di un' inadeguata terapia insulinica o ipoglicemizante orale, in

concomitanza o in seguito ad attività fisica. Tuttavia, lo spiacevole verificarsi di una crisi ipoglicemica può essere oggi prevenuta grazie all'uso di strumenti terapeutici più sicuri e flessibili e all'adozione di semplici misure dietetiche.

Nei diabetici in terapia ipoglicemizzante orale la riduzione, o addirittura la sospensione in quelli che iniziano un programma, di attività fisica, vanno presi in considerazione nel caso di farmaci secretagoghi (sulfoniluree e glinidi). Invece, in pazienti che utilizzino farmaci orali insulino-sensibilizzanti (metformina e glitazoni) non è necessaria alcuna modificazione della posologia.

Nei pazienti diabetici insulino-trattati, che utilizzino analoghi dell'insulina, la riduzione della dose di analogo rapido deve essere effettuata in base all'intensità e alla durata dell'esercizio fisico, come indicato nella Tabella II. Se, invece, l'attività fisica viene svolta lontano dai pasti in pazienti che utilizzino analoghi basali, non è necessaria alcuna modificazione della dose.

Per quanto riguarda le misure dietetiche, l'ingestione indiscriminata di carboidrati prima dell'attività fisica non è raccomandabile, mentre è consigliabile misurare, prima dell'inizio dell'attività, la glicemia capillare con glucometro e ingerire una quantità precisa di carboidrati in base al valore registrato.

L'adozione di queste semplici raccomandazioni consente al diabetico di effettuare un'attività fisica d'intensità moderata senza rischio che si verifichi un'ipoglicemia e sfruttandone tutti gli effetti positivi.

Automonitoraggio della glicemia

I pazienti diabetici in terapia intensiva dovrebbero controllare costantemente la glicemia prima di ogni iniezione di insulina per stabilirne la dose appropriata in relazione ai pasti, a episodi iperglicemici, prima e durante l'esercizio fisico, o per accertare e correggere un episodio ipoglicemico. È evidente che i pazienti devono monitorare frequentemente la glicemia durante il giorno con prelievi di sangue capillare mediante puntura dei polpa-

Tabella II. Riduzione della dose di analogo preprandiale in base alla durata e intensità dell'attività fisica.

Intensità (% VO_{2max})	Riduzione dose (%)	
	30 min	60 min
25	25	50
50	50	75
75	75	-



strelli o da siti alternativi. Questo tipo di monitoraggio glicemico è doloroso, richiede dei tempi di esecuzione e l'interruzione dell'attività in cui il paziente è impegnato. Tutto ciò spesso scoraggia il paziente, che riduce la frequenza del monitoraggio. Pertanto, è auspicabile che siano perfezionati sistemi in grado di misurare la glicemia in maniera continua e non invasiva per la guida della terapia insulinica e che questi sistemi siano utilizzabili dai pazienti diabetici. Il loro uso potrebbe determinare un miglioramento nel controllo della glicemia e una riduzione di frequenza dell'ipoglicemia, soprattutto durante la notte ⁴⁰.

Terapia

A causa della vulnerabilità del sistema nervoso centrale all'ipoglicemia, questa deve essere corretta nel più breve tempo possibile, e contemporaneamente dovrebbero essere messe in atto tutte le misure necessarie per prevenire successive crisi ipoglicemiche. Il provvedimento di elezione è la somministrazione orale di glucosio (almeno 10-20 g), se il paziente è in grado di deglutire. Se il paziente è incosciente, allora occorre somministrare glucosio per via endovenosa (25 g), o 1 mg di glucagone per via intramuscolare. In tutti i casi in cui sia possibile, la presenza di ipoglicemia andrebbe documentata prima e dopo la terapia. Se non è possibile determinare la glicemia, e il paziente non risponde entro pochi minuti al glucosio, la dose può essere ripetuta.

Nel caso in cui il paziente sia affetto da *hypoglycemia unawareness*, il trattamento consiste nella prevenzione sistematica delle ipoglicemie per un periodo di circa 2-3 settimane. L'approccio più pratico per raggiungere questo obiettivo è quello di peggiorare intenzionalmente il controllo glicemico per 2-3 settimane, ad esempio mirando a valori di glicemia preprandiali di 150-180 mg/dl per breve tempo. Tale periodo è in genere sufficiente affinché si recuperi la capacità di percepire i sintomi dell'ipoglicemia. Dopo questo periodo si può ripristinare la terapia insulinica intensiva mirando agli obiettivi del buon controllo glicemico, cioè della quasi-normoglicemia, prevenendo scrupolosamente il ripetersi di episodi di ipoglicemia.

Bibliografia

- 1 American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Defining and reporting hypoglycemia in diabetes. A report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia*. *Diabetes Care* 2005;28:1245-9.
- 2 Fanelli CG, Pampanelli S, Porcellati F, Rossetti P, Brunetti P, Bolli GB. *Administration of neutral protamine Hagedron insulin at bedtime versus with dinner in type 1 diabetes mellitus*

- to avoid nocturnal hypoglycaemia and improve control. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2002;136:504-14.
- 3 Cryer PE. *Iatrogenic hypoglycaemia as a cause of hypoglycaemia-associated autonomic failure in IDDM. A vicious cycle.* *Diabetes* 1992;41:255-60.
 - 4 Cryer PE. *Hypoglycaemia-associated autonomic failure in diabetes.* *Am J Physiol* 2001;281:E1115-21.
 - 5 The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus.* *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
 - 6 Reichard P, Nilsson B-Y, Rosenquist U. *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus.* *N Engl J Med* 1993;329:304-9.
 - 7 Cryer PE, Davis SN, Shamon H. *Hypoglycaemia in diabetes.* *Diabetes Care* 2003;26:1902-12.
 - 8 Spyer G, Hattersley AT, MacDonald IA, Amiel S, MacLeod KM. *Hypoglycaemic counter-regulation at normal blood glucose concentrations in patients with well controlled type-2 diabetes.* *Lancet* 2000;356:1970-4.
 - 9 Gerich J. *Hypoglycaemia and counterregulation in type 2 diabetes.* *Lancet* 2000;356:1946-7.
 - 10 Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. *Long term results of the Kumamoto study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients.* *Diabetes Care* 2000;23:B21-9.
 - 11 Abaira C, Henderson WG, Colwell JA, Nuttall FQ, Comstock JP, Emanuele NV, et al. *Response to intensive therapy steps and to glipizide dose in combination with insulin in type 2 diabetes (VA Feasibility Study).* *Diabetes Care* 1998;21:574-9.
 - 12 The UKPDS Research Group. *Overview of 6 years of therapy of type II diabetes: a progressive disease.* *Diabetes* 1995;44:1249-58.
 - 13 The UKPDS Research Group. *Effort of intensive blood glucose control with insulin and sulfonylureas on insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with Type 2 diabetes (UKPDS 33).* *Lancet* 1998;352:837-53.
 - 14 Hepburn DA, MacLeod KM, Pell AC, Scougal IJ, Frier BM. *Frequency and symptoms of hypoglycaemia experienced by patients with type 2 diabetes treated with insulin.* *Diabet Med* 1993;10:231-7.
 - 15 Bolli GB. *From physiology of glucose counterregulation to prevention of hypoglycaemia in type 1 diabetes mellitus.* *Diab Nutr Metab* 1990;4:333-49.
 - 16 Fanelli CG, Epifano L, Rambotti AM, Pampanelli S, Di Vincenzo A, Modarelli F, et al. *Meticulous prevention of hypoglycaemia normalizes the glycemic thresholds and magnitude of most of neuroendocrine responses to, symptoms of, and cognitive function during hypoglycaemia in intensively treated patients with short-term IDDM.* *Diabetes* 1993;42:1683-9.
 - 17 Fanelli C, Pampanelli S, Lalli C, Del Sindaco P, Ciofetta M, Lepore M, et al. *Long-term intensive therapy of IDDM diabetic patients with clinically overt autonomic neuropathy: effects on awareness of, and counterregulation to hypoglycaemia.* *Diabetes* 1997;46:1172-81.
 - 18 Segel SA, Paramore DS, Cryer PE. *Hypoglycaemia-associated autonomic failure in advanced type 2 diabetes.* *Diabetes* 2002;51:724-33.
 - 19 Cranston I, Lomas J, Maran A, Macdonald I, Amiel SA. *Restoration of hypoglycaemia awareness in patients with long-duration insulin-dependent diabetes.* *Lancet* 1994;344:283-7.
 - 20 Golden MP, Ingersoll GM, Brack CJ, Russell BA, Wright JC, Huberty TJ. *Longitudinal relationship of asymptomatic hypoglycemia to cognitive function in IDDM.* *Diabetes Care* 1989;12:89-93.
 - 21 Hershey T, Perantie DC, Warren SL, Zimmerman EC, Sadler M, White NH. *Frequency and timing of severe hypoglycemia affects spatial memory in children with type 1 diabetes.* *Diabetes Care* 2005;28:2372-7.
 - 22 Trovati M, Anfossi G, Cavalot F, Vitali S, Massucco P, Mularoni E, et al. *Studies on mechanisms involved in hypoglycemia-induced platelet activation.* *Diabetes* 1986;35:818-25.
 - 23 Robinson RT, Harris ND, Ireland RH, Lee S, Newman C, Heller SR. *Mechanisms of abnormal cardiac repolarization during insulin-induced hypoglycemia.* *Diabetes* 2003;52:1469-74.
 - 24 Desouza C, Salazar H, Cheong B, Murgo J, Fonseca V. *Association of hypoglycemia and cardiac ischemia: a study based on continuous monitoring.* *Diabetes Care* 2003;26:1485-9.
 - 25 Svensson AM, McGuire DK, Abrahamsson P, Dellborg M. *Association between hyper- and hypoglycaemia and 2 year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events.* *Eur Heart J* 2005;26:1255-61.
 - 26 Mugge M, Verlato G, Bonora E, Zoppini G, Corbellini M, de Marco R. *Long-term instability of fasting plasma glucose, a novel predictor of cardiovascular mortality in elderly patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: the Verona Diabetes Study.* *Circulation* 1997;96:1750-4.
 - 27 Pramming S, Thorsteinsson B, Bendtsen I, Binder C. *Symptomatic hypoglycaemia in 411 type 1 diabetic patients.* *Diabet Med* 1991;8:217-22.
 - 28 Henderson JN, Allen KV, Deary IJ, Frier BM. *Hypoglycaemia in insulin-treated type 2 diabetes: frequency, symptoms and impaired awareness.* *Diabet Med* 2003;20:1016-21.
 - 29 Gold AE, MacLeod KM, Frier BM. *Frequency of severe hypoglycemia in patients with type I diabetes with impaired awareness of hypoglycemia.* *Diabetes Care* 1994;17:697-703.
 - 30 Heller S, Cryer PE. *Reduced neuroendocrine and symptomatic responses to subsequent hypoglycaemia after one episodes of hypoglycaemia in nondiabetic humans.* *Diabetes* 1991;40:223-6.
 - 31 Bolli GB. *Treatment and prevention of hypoglycemia and its unawareness in type 1 diabetes mellitus.* *Rev Endocr Metab Disord* 2003;4:335-41.
 - 32 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*. *Diabet Med* 2004;21:1213-20.

- ³³ Hermansen K, Madsbad S, Perrild H, Kristensen A, Axelsen M. *Comparison of the soluble basal insulin analog insulin detemir with NPH insulin: a randomized open crossover trial in type 1 diabetic subjects on basal-bolus therapy*. *Diabetes Care* 2001;24:296-301.
- ³⁴ Hoogma RP, Hammond PJ, Gomis R, Kerr D, Bruttomesso D, Bouter KP, et al. on behalf of the 5-Nations Study Group. *Comparison of the effects of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and NPH-based multiple daily insulin injections (MDI) on glycaemic control and quality of life: results of the 5-nations trial*. *Diabet Med* 2006;23:141-7.
- ³⁵ Tattersall RB. *Frequency, causes and treatment of hypoglycaemia*. In: Frier BM, Fisher BM, eds. *Hypoglycaemia in clinical diabetes*. Baffin Lane, Chichester: John Wiley & Sons Ltd. 1999, pp. 55-87.
- ³⁶ Jones TW, Porter P, Sherwin RS, Davis EA, O'Leary P, Frazer F,

et al. *Decreased epinephrine responses to hypoglycemia during sleep*. *N Engl J Med* 1998;338:1657-62.

- ³⁷ Banarer S, Cryer PE. *Sleep-related hypoglycemia-associated autonomic failure in type 1 diabetes: reduced awakening from sleep during hypoglycemia*. *Diabetes* 2003;52:1195-203.
- ³⁸ Veneman T, Mitrakou A, Mokan M, Cryer P, Gerich J. *Induction of hypoglycemia unawareness by asymptomatic nocturnal hypoglycemia*. *Diabetes* 1993;42:1233-7.
- ³⁹ Fanelli CG, Paramore DS, Hershey T, Terkamp C, Ovalle F, Craft S, et al. *Impact of nocturnal hypoglycemia on hypoglycemic cognitive dysfunction in type 1 diabetes*. *Diabetes* 1998;47:1920-7.
- ⁴⁰ Pickup J. *Sensitive glucose sensing in diabetes*. *Lancet* 2000;355:426-7.

Sezione di autovalutazione

1. Qual è la definizione di ipoglicemia severa?

- sono presenti i sintomi autonomici
- richiede assistenza da parte di terzi
- caratterizzata da sintomi autonomici e neuroglicopenici
- misurazione della glicemia ≤ 70 mg/dl in assenza di sintomi
- nessuna delle precedenti

2. Qual è l'incidenza di ipoglicemia grave o coma nel diabete tipo 2 rispetto al diabete tipo 1?

- un terzo
- il doppio
- un decimo
- un quinto
- un mezzo

3. Qual è la definizione di "hypoglycemia unawareness"?

- un'ipoglicemia che si manifesta senza sintomi neuroglicopenici
- un'ipoglicemia che si manifesta senza sintomi autonomici di allarme
- un'ipoglicemia che si manifesta con sintomi autonomici di allarme
- un'ipoglicemia che si manifesta con sintomi neuroglicopenici
- assenza di ipoglicemia

4. Qual è la frequenza di ipoglicemia notturna asintomatica?

- 5-15%
- 15-25%
- 25-40%
- 40-50%
- nessuna delle precedenti

Parole chiave

Diabete mellito tipo 2 • Emoglobina glicata • Colesterolo LDL

Riassunto

Il diabete mellito tipo 2 (DMT2) rappresenta un problema maggiore di salute pubblica. Numerosi *clinical trials* dimostrano l'importanza di uno stretto controllo dei livelli di glicemia e di colesterolo LDL (lipoproteine a bassa densità) al fine di prevenire le complicanze della malattia. I target da raggiungere sono: < 7% per l'emoglobina glicata (HbA_{1c}) e < 100 mg/dl per i livelli di LDL. Lo studio, di tipo osservazionale prospettico, della durata di 12 mesi, vuole valutare se l'applicazione pratica di un protocollo, condiviso tra Medico di Medicina Generale (MMG) e Unità Diabetologiche, che preveda il controllo periodico di parametri ematochimici e clinici, tra cui HbA_{1c} e LDL in DMT2, sia capace di aumentare i DMT2 a target per HbA_{1c} e LDL. Malgrado il nostro intervento sia stato efficace e abbia migliorato in modo significativo le due variabili considerate, i nostri dati rimarcano il gap tra target ottimali e la pratica clinica. Occorre intensificare gli sforzi congiunti tra Diabetologo e MMG per "avvicinarsi" ulteriormente ai target.

**Marco Passamonti, Patrizio Marnini*,
Adriano Goitan, Dario Sinapi,
Patrizio Frattini**, Germana Vegeto**,
Maria Beatrice Prandini***,
Fabio Banfi**** per il "Percorso
Diagnostico-Terapeutico Diabete
Mellito Tipo 2 ASL Varese"**

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

Corrispondenza

Marco Passamonti
mpassam@alice.it

Percorso diagnostico- terapeutico nel diabete mellito tipo 2 dell'ASL di Varese

"Focus on" controllo
glicemico e colesterolo LDL

Introduzione

La prevalenza del diabete mellito tipo 2 (DMT2) è, come ben noto, in drammatico aumento nel mondo, tanto da consentire di utilizzare, per questa malattia, il termine di "epidemia". Si stima, infatti, un incremento dei casi di diabete dai 151 milioni del 2000 a 300 milioni nel 2025¹.

I dati della letteratura sono unanimi nel rimarcare come il diabete mellito riduca la speranza di vita da 5 a 10 anni² e interferisca sulla qualità di vita a causa della comparsa delle conosciute complicanze macro- e microangiopatiche.

In Italia, più del 6% dei soggetti seguiti da un Medico di Medicina Generale (MMG) è affetto da DMT2 (approssimativamente > 90 soggetti ogni MMG "massimalista")³. I dati della letteratura mostrano inesorabilmente come, in questa popolazione, la mortalità cardiovascolare sia responsabile di oltre l'80% della mortalità totale⁴, con un'incidenza da 2 a 4 volte superiore rispetto ai non diabetici, e rimarcano, inoltre, l'importanza della componente microangiopatica come causa di mortalità e morbidità². Il diabete, per esempio, è la patologia maggiormente responsabile di insufficienza renale e cecità nei soggetti di età < 65 anni. Ancora, l'analisi di Haffner et al.⁵, secondo la quale la probabilità di avere un evento cardiovascolare maggiore per un DMT2 è sovrapponibile a quella di un soggetto non diabetico che lo abbia già avuto, fa considerare il DMT2 un fattore di rischio indipendente per malattie cardiovascolari. Infatti, l'*Adult Treatment Panel III*⁶ ha definito il diabete di per sé, anche in assenza di patologia coronarica, come un "CHD risk equivalent".

Trial clinici hanno inequivocabilmente mostrato come l'ottimizzazione del controllo glicemico riduca la comparsa delle complicanze della malattia⁷⁻⁹ così come, dalle subanalisi del 4S (*Simvastatin Survival Study Group*)¹⁰, CARE (*Cholesterol and Recurrent Events*)¹¹, LIPID (*Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease*)¹² e HPS (*Heart Protection Study*)¹³, si hanno evidenze di riduzione della comparsa di eventi cardiovascolari maggiori e mortalità totale nel DMT2 in terapia con statine. Questi dati invitano, con forza, gli operatori sanitari specificamente coinvolti, primi fra tutti il MMG e il Diabetologo, oltre ai pazienti, all'ottenimento di sempre migliori controlli glicemici e riduzione dei livelli di lipidi nel DMT2.

L'*American Diabetes Association* (ADA)¹⁴, alla luce delle numerose evidenze in merito, condivise dalle recenti linee guida europee¹⁵, stabilisce precisi target da raggiungere, nel soggetto con DMT2, al fine di prevenire o rallentare la comparsa/evoluzione delle complicanze. Detti target sono stati confermati dalla recentissima pubblicazione del panel di esperti internazionali che ha emanato le *Clinical Practice Recommendations* dell'ADA 2007¹⁶. La Tabella I mostra i valori target relativi al controllo glicemico e assetto lipidico, oggetto dello studio.

Nella pratica clinica, a prescindere dal *setting* di valutazione, è considerevole il gap tra le raccomandazioni delle linee guida e valori, sia del compenso glicemico, sia dell'assetto lipidico, effettivamente ottenuti¹⁷.

Tra il settembre-dicembre 2003 e settembre-dicembre 2004, l'Azienda Sanitaria Locale (ASL) della provincia di Varese, in concerto con società scientifiche e sindacati locali della Medicina Generale (Società Italiana di Medicina Generale [SIMG], Società Nazionale di Aggiornamento Medico Interdisciplinare [SNAMID], Federazione Italiana Medici di Medicina Generale [FIMMG], Sindacato Nazionale Autonomo Medici Italiani [SNAMI], Confederazione Unitaria Medici Italiani - Associazione Specialisti e Specialisti in Formazione [CUMI-AISS]) ha progettato, in un rapporto di condivisione e integrazione con le Unità Operative di Diabetologia (CD) delle Aziende Ospedaliere della Provincia, il "Percorso Diagnostico-Terapeutico Diabete Mellito Tipo 2" (PDT).

Scopo dello studio

Lo studio, di tipo osservazionale prospettico (di *outcome*), ha avuto una durata di 12 mesi, con l'obiettivo di valutare l'efficacia di un controllo periodico dei parametri clinici ed ematochimici nei pazienti con DMT2 nella nostra ASL utilizzando un protocollo condiviso tra MMG e CD.

In questa sede presentiamo il "focus on" emoglobina glicata (HbA_{1c}) e livelli di colesterolo LDL. L'andamento dei valori della pressione arteriosa, sistolica e diastolica sono stati precedentemente pubblicati¹⁸.



Tabella I. Raccomandazioni per il paziente adulto con diabete mellito.

Emoglobina glicata (HbA _{1c})	< 7,0%*
Glicemia a digiuno	90-130 mg/dl
Glicemia post-prandiale	< 180 mg/dl
Colesterolo LDL	< 100 mg/dl
Trigliceridi	< 150 mg/dl
Colesterolo HDL	> 40 mg/dl

* Valore di HbA_{1c} di riferimento: 4,0-6,0%

I valori ottimali possono essere meno intensivi nei soggetti che presentano episodi ricorrenti e/o severi di ipoglicemia.

Materiali e metodi

In occasione di sei serate nel corso del 2003, al termine di corsi accreditati di Educazione Continua in Medicina, in sedi consone al fine di abbracciare tutta la provincia di Varese, si è presentato il PDT sia sotto l'aspetto degli obiettivi (Tab. II), sia facendo particolare riferimento agli aspetti pratici (indicatori da raccogliere, tempistica della stessa e follow-up del DMT2 reclutato). Abbiamo quindi offerto al MMG una distinta visione del suo compito nel caso di partecipazione al PDT. Dei 615 MMG convenzionati della nostra ASL, 268 (43,6% del totale MMG dell'ASL) hanno aderito al PDT.

Il MMG aveva il compito di reclutare da un minimo di 1 a un massimo di 2 DMT2 noti ogni 100 pazienti iscritti nella propria lista (il MMG con 1000 scelte doveva reclutare da un minimo di 10 a un massimo di 20 DMT2; il MMG con 1500 scelte, da 15 a 30 DMT2).

All'atto del reclutamento, il MMG doveva compilare la "Scheda DMT2 arruolato-basale" in cui si raccoglievano le seguenti variabili, limitandosi a biffare o inserire il valore nella casella appropriata: età, sesso, anno di diagnosi

Tabella II. Obiettivi del "Percorso Diagnostico-Terapeutico Diabete Mellito Tipo 2 dell'ASL di Varese".

Invitare al raggiungimento degli obiettivi terapeutici necessari per realizzare la prevenzione primaria e secondaria delle complicanze della malattia diabetica
Perseguire le strategie terapeutiche consone per il paziente con DMT2 al fine di ridurre il suo rischio cardiovascolare
Realizzare un momento di audit/verifica del proprio operato in tema di gestione del DMT2 e migliorare le capacità di <i>counselling</i>
Concretizzare un percorso di integrazione condivisa tra Medico Diabetologo e Medico di Medicina Generale

del DMT2, *Body Mass Index* (BMI), presenza di complicanze macroangiopatiche (cardiopatía ischemica: infarto miocardico acuto, angina stabile o instabile, scompenso cardiocircolatorio cronico; arteriopatia obliterante periferica: sintomatica o non; ictus cerebrale, attacco ischemico transitorio, stenosi asintomatica della carotide) e microangiopatiche (retinopatia: proliferante o non proliferante; nefropatia: microalbuminuria, macroalbuminuria, insufficienza renale cronica, eventuale trattamento dialitico; neuropatia periferica: asintomatica o sintomatica), dati clinici indicativi per piede diabetico, deficit erettile, ipertensione arteriosa, media delle ultime tre determinazioni dell'HbA_{1c}, della pressione arteriosa, del colesterolo totale, colesterolo HDL (lipoproteine ad alta densità), trigliceridi e colesterolo LDL, eventuale terapia anti-ipertensiva, ipolipemizzante e anti-diabetica in atto, eventuale trattamento anti-aggregante in atto, abitudine al fumo. Il MMG doveva inoltre effettuare una valutazione seriata a 4 e 8 mesi, compilando la relativa "Scheda follow-up" per le seguenti variabili: valori di pressione arteriosa, HbA_{1c}, esame delle urine complete, BMI e biffatura degli appropriati spazi in caso di modifica terapeutica instaurata e

di ricorso al CD. Infine, nella "Scheda follow-up 12 mesi" le variabili richieste erano: pressione arteriosa, BMI, registrazione di nuova diagnosi di complicanze macro e/o microangiopatiche non presenti all'atto del reclutamento specificandone il tipo, modifiche del trattamento farmacologico, glicemia a digiuno e post-prandiale, HbA_{1c}, valore del colesterolo totale, colesterolo HDL, trigliceridi e colesterolo LDL, eventuale ricovero del paziente.

Relativamente ai metodi statistici, le variabili continue sono presentate come medie e deviazione standard. Il test t di Student è stato applicato per indagare la significatività dei valori di HbA_{1c} e di colesterolo LDL al basale rispetto al dodicesimo mese, mentre il test Chi-Quadrato per valutare la differenza dei valori percentuali, basali vs. 12 mesi, per i target indagati. Il livello di significatività è stato fissato allo 0,05.

Risultati

I 268 MMG, 192 maschi (71,6%) e 76 femmine (età media \pm DS: 48,6 \pm 4,7; anzianità di laurea di 22,0 \pm 4,9 anni), al momento dello studio, prestavano cura a 341.764 soggetti, di cui 12.611 noti con DMT2 (3,7% del totale assistiti).

I DMT2 arruolati nello studio sono stati 4639 (36,8% della popolazione DMT2 nota), di cui 2527 maschi (54,5%) e 2112 femmine (45,5%) (età media \pm DS: 66,8 \pm 9,9; durata

Tabella III. Caratteristiche dei pazienti reclutati.

Variabile	Numero (%)	Media \pm DS
Pazienti reclutati	4639	
Età		66,8 \pm 9,9
Sesso (M)	2527 (54,5)	
Sesso (F)	2112 (45,5)	
Durata diabete (anni)		9,5 \pm 7,7
BMI		27,9 \pm 4,4
Fumo no	3818 (82,3)	
Pressione Sistolica (mmHg)		139,4 \pm 14,5
Pressione Diastolica (mmHg)		81,8 \pm 7,1
Glicemia basale (mg/dl)		159,9 \pm 47,3
Glicemia post-prandiale (mg/dl)		172,9 \pm 59,5
HbA _{1c} (%)		7,4 \pm 1,5
Colesterolo LDL (mg/dl)		131,4 \pm 35,7
Complicanze macroangiopatiche	1633 (35,2)	
Complicanze microangiopatiche	1396 (30,1)	
Piede diabetico	114 (2,5)	
Deficit erettile	834 (33,0)	
Terapia diabete	4525 (solo dieta: 490 [10,8]; antidiabetici orali: 3575 [79,0]; insulina: 460 [10,2])	
Iipertensione	3099 (66,8)	



del DMT2: $9,5 \pm 7,7$ anni). La Tabella III mostra le caratteristiche dei pazienti al momento del reclutamento. Ben 1633 (35,2%) presentavano una complicanza macroangiopatica e 1396 (30,1%) una complicanza microangiopatica.

La media \pm DS della glicemia a digiuno era di $159,9 \pm 47,3$ mg/dl e quella della glicemia post-prandiale era $172,9 \pm 59,5$ mg/dl all'atto del reclutamento, mentre i valori al dodicesimo mese erano, rispettivamente, $147,9 \pm 40,0$ mg/dl e $159,6 \pm 50,0$ mg/dl. Per entrambe la differenza tra il basale e il dodicesimo mese raggiungeva la significatività statistica ($p < 0,001$).

In Figura 1 si evidenzia l'andamento dell'HbA_{1c} in tutto il periodo dello studio. Dall'analisi statistica si evince che la riduzione dei valori di HbA_{1c} al dodicesimo mese rispetto al basale è statisticamente significativa (HbA_{1c} in basale $7,39 \pm 1,46\%$ e dopo 12 mesi $7,16 \pm 1,26\%$, $p < 0,001$). In Tabella IV si mostra la percentuale dei DMT2 per i vari intervalli di HbA_{1c} ottenuti sia in basale sia al dodicesimo mese dello studio.

La Tabella V mostra il valore di colesterolo LDL in basale e al dodicesimo mese; si possono osservare anche il numero e la percentuale dei DMT2 per tre differenti livelli di colesterolo LDL (< 100 mg/dl, $\geq 100 \leq 130$ mg/dl; ≥ 131 mg/dl). Inoltre, in Tabella VI si può considerare la rilevante significatività statistica per i valori di colesterolo LDL ($131,4 \pm 35,7$ mg/dl basale vs. $124,0 \pm 31,8$ mg/dl 12 mesi, $p < 0,001$). Le differenze percentuali, basali vs. 12 me-

si, per i tre differenti target di colesterolo LDL analizzati erano statisticamente significative ($p < 0,001$). Altro dato da rimarcare è l'aumento del numero dei DMT2 in trattamento con statine che è passato da 1618 (34,9%) al momento del reclutamento a 2086 (45%) dopo 12 mesi. Anche questa differenza percentuale è risultata essere significativa all'indagine statistica ($p < 0,001$).

Conclusioni

È ben noto che il DMT2, condizione caratterizzata da un elevato rischio cardiovascolare⁴⁻⁶, ha una riduzione del rischio di comparsa delle specifiche complicanze micro-macroangiopatiche tanto più si raggiunge un ottimale controllo glico-metabolico. Da più di 25 anni, il test utilizzato per valutare il controllo glicemico è l'HbA_{1c}. Il test offre un indice che si correla con la media dei livelli glicemici dei precedenti 2-3 mesi¹⁹ ed è considerato la variabile *gold standard* di controllo glicemico *long-term*²⁰ offrendo un importante *feedback* al paziente e ai medici per giudicare l'andamento del controllo glicemico ai fini terapeutici.

Come illustrato nella Figura 1, durante lo studio intrapreso i valori di HbA_{1c} nella nostra popolazione di DMT2 sono andati migliorando in modo statisticamente significativo, a suffragare come il PDT intrapreso sia stato valido, offrendo motivazioni e conoscenze agli operatori sanitari circa l'importanza dell'obiettivo da raggiungere. Come atteso e conseguenza, simile andamento hanno avuto i valori di glicemia sia basale sia post-prandiale.

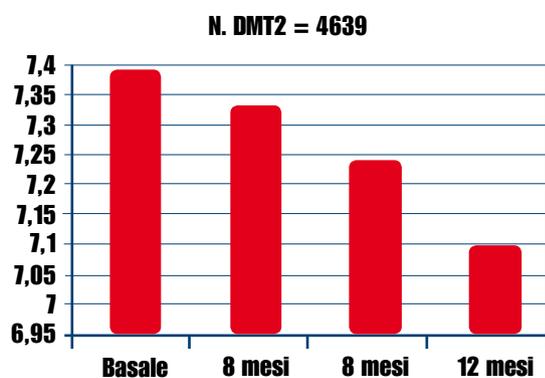
Ma per giudicare più compiutamente il "significato" del valore medio dell'HbA_{1c} ottenuto al dodicesimo mese nella nostra popolazione di DMT2 ($7,16 \pm 1,26\%$), è interessante compararlo con i dati della letteratura internazionale e nazionale. Sappiamo, per esempio, che la media dell'HbA_{1c} nel NHANES III (*Third National Health and Nutrition Exami-*

Tabella IV. Percentuali pazienti per intervallo di valori di emoglobina glicata.

Intervallo HbA _{1c}	% DMT2 basale	% DMT2 a 12 mesi
< 7%	41	47,8
tra 7 e 7,4	16,4	18,2
tra 7,5 e 7,9	12,1	11,3
tra 8 e 8,4	11,0	9,1
tra 8,5 e 8,9	6,7	5,5
> 9	12,8	8,1

Tabella V. Colesterolo LDL.

	Basale	12 mesi	p
LDL	$131,44 \pm 35,73$	$124,05 \pm 31,78$	$< 0,001$
<i>Distribuzione secondo i livelli di colesterolo LDL</i>			
	N. (%) basale	N. (%) 12 mesi	p
LDL < 100 mg/dl	727 (18%)	915 (22,6%)	$< 0,001$
LDL $\geq 100 \leq 130$	1352 (33,5%)	1501 (37,1%)	$< 0,001$
LDL ≥ 131 mg/dl	1957 (48,5%)	1631 (40,3%)	$< 0,001$

Figura 1. Andamento dell'emoglobina glicata.

Tempo	Valore ± DS
Basale	7,39 ± 1,46
4 mesi	7,33 ± 1,39
8 mesi	7,24 ± 1,31
12 mesi	7,16 ± 1,26

nation Study) era del 7,6%²¹, e ben il 41,4% dei pazienti in due studi di popolazione negli USA, alla fine degli anni novanta, aveva una HbA_{1c} > 8%²². Ancora, uno studio originale condotto nel New Mexico²³ su una popolazione di 7114 DMT2 rivela come solo il 37,2% raggiungeva una HbA_{1c} < 7% e il 10% dei pazienti aveva una HbA_{1c} > 10%. Nel nostro studio, già in basale, il 41% dei DMT2 aveva una HbA_{1c} < 7% e la percentuale saliva a 47,8% al dodicesimo mese, mentre solo l'8,1% presentava, alla fine dello studio, un valore > 9% (Tab. IV). Questi dati dimostrano la validità del PDT attuato. Di grande utilità è la comparazione con i dati nazionali. Nel 2003, l'Istituto di Ricerca della Società Italiana di Medicina Generale, *Health Search* (HS), che ha per oggetto di studio la pratica professionale dei MMG raccogliendo in un database i dati generali dell'attività routinaria di più di 800 ricercatori, ha pubblicato un editoriale che fa luce sulla gestione dei pazienti diabetici in Medicina Generale²⁴ relativi a 320 MMG distribuiti nelle 4 macroaree territoriali (Nord, Centro, Sud, Isole) in ragione proporzionale alla popolazione generale. Da questa interessante pubblicazione, emerge che la media dell'HbA_{1c} nella nostra popolazione è assai migliore rispetto al valore medio nazionale (7,57 ± 1,77%). Il nostro dato, al momento del reclutamento, è praticamente uguale al valore della media dell'HbA_{1c} nella macroarea Nord (nostro basale 7,39 ± 1,46; 7,39 ± 1,75 HS Nord).

Tutti gli operatori sanitari sono unanimemente invitati, nei confronti dei DMT2, ad agire con aggressività su tutti i fattori di rischio cardiovascolare suggerendo loro

interventi comportamentali, di stile di vita e farmacologici, quando necessari, al fine di migliorare tale rischio. Questo è un assioma innegabile.

In riferimento all'andamento del colesterolo LDL, come già rimarcato, molteplici studi hanno provato l'efficacia della riduzione dei fattori di rischio cardiovascolari per la prevenzione della macroangiopatia¹⁶. L'ipercolesterolemia rappresenta il più importante fattore di rischio per futuri eventi coronarici²⁵ e le raccomandazioni rendono palese il *primary goal* da raggiungere rappresentato da un valore di colesterolo LDL < 100 mg/dl¹⁶. La Tabella V evidenzia il significativo miglioramento ottenuto nello studio: significativa è la riduzione del numero dei DMT2 con target di colesterolo LDL ≥ 131 mg/dl, passando dal 48,5 al 40,3%, ma non può sfuggire che il numero dei DMT2 a target, al dodicesimo mese, resta ancora basso (22,6%). Ancora uno sguardo alla letteratura internazionale è utile per formulare un giudizio ai risultati raggiunti. Facendo ancora riferimento allo studio condotto nel New Mexico²³, considerato riferimento per l'alto numero di DMT2 studiati (7114), la percentuale di DMT2 con colesterolo LDL a target era 22,5. Quindi del tutto sovrapponibile a quanto raggiunto al dodicesimo mese nel nostro PDT. I nostri dati sono per esempio migliori rispetto a quanto ottenuto da Straka et al.²⁶, in cui solo il 21% dei pazienti era a target.

La considerazione generale è che, in particolare per il goal colesterolo LDL, i DMT2 continuano a essere sottotrattati. Nel nostro PDT siamo riusciti a incrementare il numero dei DMT2 in trattamento con statine di solo il 10%. Una possibile ragione di questi risultati, seppur migliori rispetto ai dati della letteratura, ma modesti in termini clinici, dovrebbe essere ricercata non solo nei medici, che dovrebbero avere sempre presente il target da raggiungere e incrementare gli sforzi per l'ottenimento, ma, alla luce dei dati della letteratura^{27 28}, nella necessità, particolarmente in Medicina Generale, di dotarsi di supporti quali computer e software specifici che possano aiutare nella difficile "gestione" della cronicità. Inoltre, si sottolinea da più parti l'importanza del ruolo di personale non medico con specifiche competenze per coadiuvare il lavoro dei medici.

Concludendo, possiamo affermare che ancora enorme è il gap da colmare per la reale applicazione, nella pratica clinica, delle evidenze mediche.

I risultati ottenuti con il PDT hanno permesso di migliorare sensibilmente il compenso glicemico nella nostra popolazione di DMT2 agendo compiutamente in termini di prevenzione delle complicanze. Con il miglioramento dei livelli di colesterolo LDL abbiamo ridotto il "peso" di uno dei più gravosi fattori di rischio cardiovascolare.

Senza incertezza, possiamo affermare che con il PDT è migliorato il *management* del DMT2 e si è realizzata una “sorta” di “integrazione/*shared care*” tra MMG e CD. I risultati testimoniano ancora gli sforzi intrapresi per migliorare la gestione del DMT2 e il buon livello di “pratica clinica” dei MMG e dei CD che hanno partecipato allo studio, ma enfatizzano la necessità che il medico presti sempre maggiore attenzione e sia sempre più sensibilizzato all’importanza dell’azione e riconosca con entusiasmo il bisogno di migliorare le proprie conoscenze. Deve quindi essere fortemente motivato ad attuare provvedimenti aggressivi fino al raggiungimento e mantenimento dei target ottimali nel DMT2 ¹⁶.

L’ultima considerazione, non ultima per importanza, deriva da un lavoro di Gross et al. ²⁹ in cui emerge che il paziente il cui medico fa riferimento alle linee guida è più soddisfatto delle cure ricevute. Osservazione, questa, che dovrebbe incoraggiare i MMG a seguire linee guida di pratica clinica, come realizzato nel PDT della nostra provincia.

Ringraziamenti

Un ringraziamento a tutti i 268 Medici di Medicina Generale della ASL di Varese che, con competenza e professionalità, hanno partecipato allo studio. Una calorosa nota di merito al dott. Cesare Romano, del Dipartimento delle Cure Primarie della ASL di Varese, per il prezioso contributo. Infine, un ringraziamento al dott. Salvatore Pisani e al dott. Domenico Bonarrigo per il lavoro svolto nell’analisi dei dati.

Bibliografia

- Zimmer P, Alberti KGM, Shaw J. *Global and social implications of the diabetes epidemic*. Nature 2001;414:782-7.
- Marshall SM, Flyvbjerg A. *Prevention and early detection of vascular complications of diabetes*. BMJ 2006;333:475-80.
- Filippi A. *Rischio cardiovascolare globale: diabete e normative*. MeDia 2006;6:39-45.
- Hall LML, Jung RT, Leese GP. *Controlled trial of effect of documented cardiovascular risk scores on prescribing*. BMJ 2003;326:251-2.
- Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. *Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction*. N Engl J Med 1998;339:229-34.
- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report*. Circulation 2002;106:3143-421.

- Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus*. N Engl J Med 1993;329:977-86.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)*. Lancet 1998;352:837-53.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34)*. Lancet 1998;352:854-65.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. *Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)*. Lancet 1994;344:1383-9.
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. *The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels*. N Engl J Med 1996;335:1001-9.
- The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels*. N Engl J Med 1998;339:1349-57.
- Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. *MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial*. Lancet 2003;361:2005-16.
- American Diabetes Association. *Position statement. Standards of medical care in diabetes - 2006*. Diabetes Care 2006;29(Suppl.1):S4-42.
- European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease and Prevention in Clinical Practice*. Eur Heart J 2003;24:1601-10.
- American Diabetes Association. *Position statement. Standards of medical care in diabetes - 2007*. Diabetes Care 2007;30(Suppl.1):S4-41.
- Marshall SM, Flyvbjerg A. *Prevention and early detection of vascular complications of diabetes*. BMJ 2006;333:475-80.
- Passamonti M, Goitan A, Sinapi D, Frattini P, Vegeto G, Marnini P, et al., per il “Percorso Diagnostico-Terapeutico Diabete Mellito Tipo 2 ASL Varese”. *Percorso Diagnostico-Terapeutico. Diabete Mellito Tipo 2 ASL Varese. Pressione arteriosa: un obiettivo migliorato*. MeDia 2006;6:12-9.
- Gonen B, Rachman H, Rubenstein AH, Tanga SP, Horwitz DL. *Hemoglobin A_{1c} as an indicator of the degree of glucose intolerance in diabetics*. Lancet 1977;2:734-7.
- Delameter AM. *Clinical use of hemoglobin A1c to improve diabetes management*. Clin Diabetes 2006;24:6-8.

- ²¹ Harris MI, Eastman RC, Cowie CC, Flegal KM, Eberhardt MS. *Racial and ethnic differences in glycemic control of adults with type 2 diabetes*. Diabetes Care 1999;22:403-8.
- ²² Saaddine JB, Engelgau MM, Beckles GL, Gregg EW, Thompson TJ, Narayan KMV. *A diabetes report card for the United States: quality of care in the 1990s*. Ann Intern Med 2002;136:565-74.
- ²³ Beaton SJ, Gleeson JM, Nag SS, Sajjan SS, Gunter MJ, Alexander CM. *Adequacy of glycemic, lipid, and blood pressure management for patients with diabetes in a managed care setting*. Diabetes Care 2004;27:694-8.
- ²⁴ Samani F, Medea G, Sessa E. *Diabete mellito: dati epidemiologici e gestionali in Medicina Generale in Italia*. MeDia 2003;3:189-96.
- ²⁵ United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. *UK Prospective Diabetes Study 23: risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes*. BMJ 1998;316:823-8.
- ²⁶ Straka RJ, Taheri R, Cooper SL, Tan AW, Smith AC. *Assessment of hypercholesterolemia control in a managed care organization*. Pharmacotherapy 2001;21:818-27.
- ²⁷ Kirkman MS, Caffrey HH, Williams SR, Marrero DG. *Impact of a program to improve adherence to diabetes guidelines by primary care physicians*. Diabetes Care 2002;25:1946-51.
- ²⁸ Renders CM, Wagner EH, Valk GD, Eijk Van JT, Griffin SJ, Assendelft WJJ. *Interventions to improve the management of diabetes in primary care, outpatient, and community settings*. Diabetes Care 2001;24:1821-3.
- ²⁹ Gross R, Tabenkin H, Porath A, Heymann A, Greenstein M, Porter B, et al. *The relationship between primary care physicians' adherence to guidelines for the treatment of diabetes and patient satisfaction: finding from a pilot study*. Fam Pract 2003;20:563-9.

Sezione di autovalutazione

1. Qual è il target per la glicemia a digiuno, secondo quanto raccomandato dall' *American Diabetes Association* per il paziente con diabete mellito?
 - a. 70-110 mg/dl
 - b. < 120 mg/dl
 - c. 90-130 mg/dl
 - d. 130-160 mg/dl
 - e. < 180 mg/dl
2. Nel "Percorso Diagnostico-Terapeutico per il Diabete Tipo 2 della Provincia di Varese" qual è stata la percentuale di pazienti che hanno ottenuto il target di colesterolo LDL < 100 mg/dl?
 - a. 18%
 - b. 15%
 - c. 45%
 - d. 22%
 - e. 60%
3. Nel "Percorso Diagnostico-Terapeutico per il Diabete Tipo 2 della Provincia di Varese" qual è stata la percentuale di pazienti che hanno ottenuto il target di emoglobina glicata < 7%?
 - a. 47,8%
 - b. 38,8%
 - c. 25,5%
 - d. 62,3%
 - e. 37,6%
4. La seguente affermazione: "il Paziente il cui medico fa riferimento alle linee guida è più soddisfatto delle cure ricevute" è:
 - a. falsa
 - b. vera
5. Secondo i dati ottenuti dall'Istituto di Ricerca della Società Italiana di Medicina Generale, *Health Search*, qual è la media dell'HbA_{1c} nella popolazione diabetica italiana?
 - a. 8,5%
 - b. 7,8%
 - c. 7,6%
 - d. 7,1%
 - e. 8,8%

Obesità e diabete mellito tipo 2 in età adolescenziale

Parole chiave

Obesità • Diabete mellito tipo 2 • Età adolescenziale

Riassunto

Modificazioni dello stile alimentare e riduzione dell'attività fisica hanno comportato un incremento dell'obesità nel bambino e nell'adolescente, sia nei paesi sviluppati sia in quelli in via di sviluppo. In coincidenza con l'attuale epidemia dell'obesità si è assistito a un aumento della prevalenza di diabete mellito tipo 2 (DMT2). La diffusione del DMT2 è in rapida crescita in tutto il mondo e l'età di esordio risulta sempre più precoce, interessando bambini e adolescenti soprattutto nelle popolazioni ad alta prevalenza della malattia. La fisiopatologia del DMT2 in età pediatrica non differisce verosimilmente da quella nell'adulto. La diagnosi differenziale tra DMT2 e altre forme di diabete può essere difficile e richiede l'esecuzione di esami specifici. L'identificazione dei soggetti a rischio potrebbe essere attuata mediante *screening* selettivo, piuttosto che attraverso indagini estese a tutta la popolazione. La terapia si fonda in primo luogo sulla modificazione dello stile di vita (dieta, esercizio fisico, controllo del peso corporeo), alla quale associare, in caso di insuccesso, altre forme di trattamento. La metformina è attualmente l'unico ipoglicemizzante orale approvato per l'uso in età pediatrica, mentre l'insulina deve essere impiegata in caso di scompenso metabolico all'esordio o di insuccesso degli altri interventi terapeutici. La prevenzione è la principale strategia per limitare la diffusione della



24

malattia e dovrebbe essere mirata alla riduzione dell'obesità a partire dall'infanzia.

Obesità

Nei paesi industrializzati l'obesità è in costante incremento e costituisce il disturbo nutrizionale più frequente nell'età evolutiva: la prevalenza è triplicata dal 1975 al 2000, aumenta con l'età e colpisce maggiormente i maschi rispetto alle femmine¹. La prevalenza del sovrappeso risulta del 10-20% nei bambini del Nord Europa e del 20-35% nei paesi meridionali².

Una diagnosi precoce e un adeguato intervento terapeutico sono essenziali, poiché un'obesità non trattata in età pediatrica tende a persistere nel 50% dei casi nell'età adulta, con un rischio direttamente proporzionale all'età e al grado di eccesso ponderale³.

La morbilità legata all'obesità non è una condizione esclusiva dell'adulto, ma si riscontra anche nel bambino e nell'adolescente⁴. Nell'adolescente un'importante obesità può associarsi a intolleranza glucidica, diabete mellito tipo 2, ipertensione arteriosa, dislipidemia, patologia osteoarticolare, disturbi relazionali e psicologici.

Il ruolo della prevenzione è pertanto essenziale. La prevenzione e il trattamento del sovrappeso e dell'obesità in età evolutiva sono temi "urgenti" sia in settori di ricerca, sia da parte delle istituzioni che si occupano della sanità.

Le strategie per la prevenzione devono *in primis* tener conto dei fattori eziopatogenetici che stanno alla base del sovrappeso/obesità. Tra questi assumono particolare importanza la presenza di sovrappeso nei genitori, il basso livello socioeconomico, la tendenza a una maturazione precoce, la ridotta attività fisica, la sedentarietà e il numero di ore trascorse guardando la televisione, l'alimentazione e fattori psicologici⁵. Inoltre, sempre maggiore attenzione viene rivolta a fattori ambientali di rischio presenti nelle prime fasi della vita. Tra questi

Renata Lorini,
Giuseppe d'Annunzio

Clinica Pediatrica, Università di Genova,
Istituto "G. Gaslini", Genova

fattori assumono particolare importanza l'interazione tra allattamento materno e fumo in gravidanza ⁶, la ridotta durata del sonno notturno, il peso alla nascita elevato e lo *standard deviation score* del peso a 8 e 18 mesi, l'eccessivo accrescimento ponderale nell'infanzia comprese le situazioni di *catch-up growth*, il precoce *rebound* del *Body Mass Index* (BMI) entro 43 mesi ⁷. Anche la ridotta crescita intrauterina da iponutrizione fetale può indurre modificazioni fisiologiche permanenti che predispongono all'obesità. Questa condizione, peraltro, sarebbe alla base dell'aumento di obesità in paesi in via di sviluppo in fase di transizione nutrizionale ⁸.

Le raccomandazioni in genere fornite per la prevenzione del sovrappeso/obesità in età evolutiva sono: promuovere un'alimentazione materna corretta durante la gravidanza, favorire l'allattamento al seno e un regolare svezzamento, far assumere ai bambini pasti a orari regolari, diminuire i grassi saturi, ridurre il tempo dedicato ad attività sedentarie e aumentare l'attività fisico-motoria. L'evidenza che fattori genetici esercitino un ruolo importante nel determinare l'obesità (dal 30 al 50%) suggerisce di identificare soggetti in sovrappeso/obesi "ge-

neticamente predisposti". Attualmente non esistono raccomandazioni basate sull'evidenza né per la prevenzione né per il trattamento del sovrappeso in questi soggetti. È nota una stretta correlazione tra il BMI dei figli e quello dei genitori ⁹, soprattutto se associato a basso livello socio-culturale ed economico ¹⁰.

La maggior parte dei programmi di prevenzione primaria del sovrappeso/obesità è stata condotta a scuola, per raggiungere agevolmente la popolazione interessata, influenzando indirettamente in modo positivo anche i genitori e l'ambiente domestico dei bambini ¹¹.

Accanto alla scuola, anche la Pediatria di Famiglia costituisce un ambito estremamente utile per lo sviluppo di strategie per la prevenzione, e ancor più per il trattamento dei bambini in sovrappeso. Un nuovo paradigma di approccio all'epidemia del sovrappeso/obesità è quello cosiddetto "ecologico", che prende in esame e intende affrontare i numerosi elementi ambientali all'origine del rischio "obesogeno". La sfida è quella di creare per il futuro condizioni ambientali nelle quali siano favorite le scelte che aiutano a realizzare uno stile di vita sano e attivo, a casa, a scuola e in comunità. Esistono numerose barriere a questo tipo di approccio. "Bonificare" l'ambiente richiede interventi complessi che, partendo dalla casa, dovrebbero riguardare la scuola, il disegno urbano, il sistema sanitario, il marketing, i media e le scelte politiche (Fig. 1) ¹².

Figura 1. Livelli di intervento ambientale per la prevenzione del sovrappeso/obesità in età evolutiva.



Diabete mellito tipo 2

Epidemiologia

Obesità e diabete mellito tipo 2 (DMT2) sono entità correlate. Circa 20 anni fa il diabete mellito tipo 1 era la forma di diabete mellito esclusiva dell'età pediatrica: solo l'1-2% dei pazienti presentava diabete non autoimmune. Le prime diagnosi di DMT2 in età pediatrica, negli anni settanta, sono state poste in adolescenti obesi di origine indiana-americana¹³. Dagli anni novanta il DMT2 è segnalato frequentemente negli Stati Uniti, anche in adolescenti afro-americani e ispano-americani, in Australia e Nuova Zelanda in popolazioni aborigene, in Giappone, a Hong Kong, in Bangladesh e in Libia¹⁴. Negli Stati Uniti la percentuale di pazienti con DMT2 varia tra l'8 e il 45% dei nuovi casi di diabete. Recentemente, il DMT2 è comparso anche nelle popolazioni caucasiche, conseguenza dell'accresciuta urbanizzazione e dello sviluppo economico, come osservato in Giappone¹⁵. In Italia, uno studio del 2003 su 710 bambini obesi aveva dimostrato che solo lo 0,2% era affetto da DMT2¹⁶. Il rischio di sviluppare DMT2 è 1,7 volte maggiore nelle adolescenti femmine rispetto ai coetanei maschi, e la malattia compare quasi esclusivamente durante la pubertà (l'età media alla diagnosi è 13,5 anni) (Fig. 2)¹⁷.

Fattori causali

L'importanza della suscettibilità genetica è confermata dalla concordanza per DMT2 nei gemelli omozigoti (intorno al 90%) e dal rischio di DMT2 tre volte più elevato nei parenti dei pazienti rispetto alla popolazione generale^{15 17}. Tra i geni predisponenti si ricordano il gene *calpain 10* nella popolazione ispano-americana e, più di recente, il gene *TCF7L2*, di cui sono segnalati diversi polimorfismi^{18 19}. L'elevata prevalenza di DMT2 in alcune famiglie ed etnie ha sostenuto l'ipotesi del "genotipo risparmiatore", secondo cui alcune popolazioni sarebbero geneticamente predisposte all'insulino-resistenza e quindi favorite filogeneticamente per la maggior capacità di accumulare tessuto adiposo nei periodi di carestia; questi stessi soggetti, se passano a uno stile di vita sedentario e a un eccessivo introito calorico, tipico della società moderna, sono a rischio di obesità e DMT2²⁰. Il recente aumento di diffusione della malattia si è manifestato in modo così rapido da non poter essere spiegato da modificazioni della suscettibilità genetica o dall'accresciuta frequenza di peculiari geni. Ciò induce a ritenere che fattori ambientali svolgano un ruolo di notevole importanza: modificazioni dell'alimentazione e riduzione dell'attività fisica che hanno comportato un incremento dell'obesità nel bambino e nell'adolescente.



scente. È da ricordare che dalla fase pre-puberale a quella puberale si manifesta una riduzione del 25-35% della sensibilità all'insulina, compensata da un relativo aumento della secrezione pancreatica²¹.

Aspetti clinici e diagnostici

La sintomatologia del DMT2 nell'adolescente è spesso sfumata con modesta o assente poliuria, polidipsia, calo ponderale, buone condizioni generali, anamnesi negativa per infezioni. Gli esami ematici mostrano variabilità della glicemia (da quasi normali ad assai elevati), glicosuria senza chetonuria, raramente chetoacidosi. Talora è necessaria la diagnosi differenziale con il DMT1 e con forme meno frequenti come il MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*)¹⁵. La conferma diagnostica di DMT2 si può ottenere documentando assenza di auto-anticorpi contro la β -cellula pancreatica (*Islet Cell Autoantibody* [ICA], auto-anticorpi anti-tirosin-fosfatasi [IA-2A], anti-insulina [IAA], glutammato-decarbossilasi [GADA]), elevati livelli di insulina e peptide C a digiuno e dopo stimolo, assenza degli aplotipi HLA (*Human Leucocyte Antigens*) associati a DMT1. Nella Figura 3 è riportato l'algoritmo diagnostico suggerito dall'*American Diabetes Association* (ADA)²². Il DMT2 si associa a segni e sintomi di insulino-resistenza quali *acanthosis nigricans*, sindrome dell'ovaio policistico, steatosi epatica non alcolica, ipertensione arteriosa, dislipidemia. La prevalenza di steatosi epatica non alcolica, costituita da moderata ipertransaminasemia e deposito epatocellulare di lipidi che può progredire verso infiammazione necrotica e danno fibrotico del fegato, causata dall'insulino-resistenza, è stata stimata tra il 10 e il 25%²³. Lo studio dell'enzimogramma epatico e del quadro ecografico dovrebbero rientrare nel controllo di routine del DMT2.

Decorso clinico

L'evoluzione del DMT2 nell'adolescente è gravata dall'elevato rischio di complicanze micro- e macroangiopatiche. Questo dato è stato confermato in adolescenti australiani affetti da DMT2 i quali sviluppano ipertensione e microalbuminuria precocemente anche se in buon compenso metabolico²⁴. L'infiammazione svolge un ruolo importante nella patogenesi delle complicanze vascolari dell'obesità e del DMT2: nell'adulto e nel paziente obeso è stato segnalato un aumento dello stress ossidativo e di fattori pro-infiammatori (interleuchina [IL]-6, proteina C reattiva e fibrinogeno) implicati nella formazione della placca aterosclerotica, e una loro correlazione con gli indici di adiposità e insulino-resistenza. Queste anomalie sono regredite in adolescenti obesi sottoposti a un programma volto alla modificazione dello stile di vita.

Figura 2. Fattori di rischio per il diabete tipo 2 in età adolescenziale.



Screening e test diagnostici per DMT2 e insulino-resistenza

Nel 2000 l'ADA e l'*American Academy of Pediatrics* hanno proposto un metodo di *screening* selettivo per i soggetti a rischio per DMT2²² (Tab. I). La validità della sola glicemia a digiuno come test diagnostico è controversa. Per valutare l'insulino-resistenza, primo fattore di rischio per DMT2, il *clamp* euglicemico-iperinsulinemico è il *gold standard* ma il costo, la complessità e l'invasività della procedura lo rendono scarsamente accettabile anche negli adolescenti. In alternativa sono stati proposti modelli "omeostatici" della sensibilità insulinica, basati sulla determinazione di glicemia e insulinemia a digiuno, che appaiono sufficientemente correlati con i dati ottenuti dal *clamp*. Il rapporto glicemia/insulinemia a digiuno (*Fasting Glucose Insulin Ratio*, FGIR) e gli indici HOMA-IR (*Homeostatic Model Assessment of Insulin-Resistance*) e QUICKI (*Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*) sono stati utilizzati in studi clinici anche in età pediatrica²⁵. L'HOMA-IR è il metodo che ha incontrato il maggiore favore anche a causa della sua dimostrata correlazione con il BMI, ma presenta alcune limitazioni.

L'HOMA-IR è ritenuto un parametro da impiegare in studi su ampie casistiche, ma qualora si voglia esplorare anche il versante della secrezione insulinica è preferibile ricorrere a test da carico orale o endovenoso di glucosio. La valutazione di glicemia, insulinemia e peptide C secondo il modello minimale in corso di FSIVGT (*Frequently Sampled IntraVenous Glucose Test*) fornisce indicazioni molto simili al *clamp*, ma richiede un numero elevato di prelievi ematici. Di più semplice esecuzione sono WBISI (*Whole Body Insulin Sensitivity Index*), ISI (*Insulin Sensitivity Index*) e OGIS (*Oral Glucose Insulin Sensitivity*), derivati dalla determinazione di glicemia e insulinemia in corso di OGTT (*Oral Glucose Tolerance Test*) (Tab. II). Naturalmente tali metodologie diagnostiche non fanno parte della quotidiana pratica clinica, ma vengono eseguite solo quando esista un ragionevole dubbio diagnostico, e solo in ambiente specialistico.

Tabella I. Raccomandazioni per lo screening del diabete tipo 2 in età pediatrica.

Criteria	Sovrappeso (BMI > 85° centile per età e sesso, peso per l'altezza > 85° centile o peso > 120% del peso ideale per l'altezza) + Almeno uno dei seguenti fattori di rischio: <ul style="list-style-type: none"> • Storia familiare di diabete tipo 2 in parenti di primo e secondo grado • Gruppo etnico a rischio (Indiani d'America, Afro-Americani, Ispanici) • Segni di insulino-resistenza o condizioni associate a insulino-resistenza (<i>acanthosis nigricans</i>, ipertensione, dislipidemia, o PCOS)
Età di inizio	10 anni, o alla comparsa della pubertà se la pubertà inizia prima dei 10 anni
Frequenza	Ogni 2 anni
Test	Glicemia a digiuno

Tabella II. Metodi di valutazione dell'insulino-resistenza.

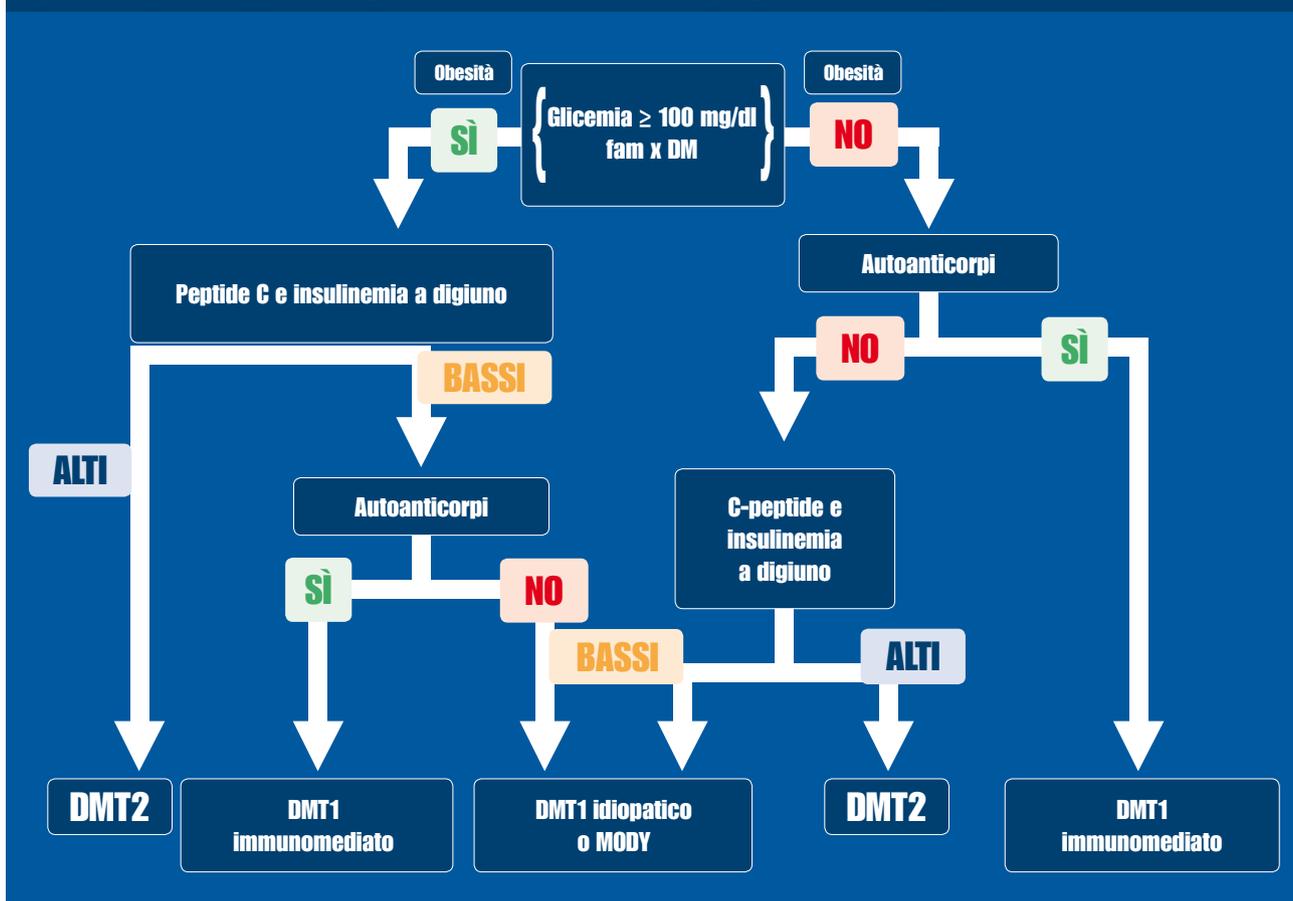
Metodo	Calcolo
1. F.G.I.R.	Insulinemia (pmol/L) / glicemia (mmol/L)
2. HOMA-IR	ID (μU/mL) × GD (mmol/L) / 22,5
3. QUICKI	1 / (log ID μU/mL + log GD mg/dL)
4. WBISI	10.000 / √ (GD mg/dL × ID μU/mL) × (GM × IM)
5. ISI	[1,9/6 × peso corporeo (kg) × GD mmol/L + 520 - 1k9/18 × peso corporeo × area glicemica (mmol/L) sotto la curva - glucosio urinario (mmol/1,8)] / [area insulinemica sotto la curva (pmol/ora litro) × peso corporeo]

Trattamento del DMT2 nell'adolescente

Obiettivi del trattamento del DMT2 sono: adeguato compenso metabolico (emoglobina glicata [HbA_{1c}] < 7% e normoglicemia), mantenimento di un peso corporeo "ragionevole", riduzione dei fattori di rischio cardiovascolare, prevenzione delle complicanze micro- e macroangiopatiche, miglioramento del benessere psico-fisico^{15 17 22}. L'efficacia della terapia dipende dall'esperienza e disponibilità del *team* curante e soprattutto dal coinvolgimento e dalla motivazione del nucleo familiare e del paziente. La dieta, l'esercizio fisico e il controllo del peso costituiscono i capisaldi della cura e, se adeguatamente attuati dalla diagnosi, possono migliorare non solo la glicemia, ma anche altri fattori di rischio^{15 24}. La dieta dell'adolescente con DMT2 deve essere impostata tenendo conto delle caratteristiche culturali ed economiche della famiglia. Secondo le raccomandazioni dell'ADA, i

carboidrati dovrebbero fornire il 55-60% dell'apporto calorico totale, le proteine il 10-15% in base all'età, i lipidi il 30% con meno del 10% di derivazione da grassi saturi^{15 22}. Non sussistono evidenze cliniche circa l'utilità di supplementazione con vitamine, minerali o antiossidanti, né tantomeno, soprattutto nell'adolescente, sono proponibili farmaci che inducano la perdita di peso. L'attività fisica deve essere aumentata ad almeno 30 minuti al giorno (riduzione del grasso viscerale, miglioramento dell'insulinemia e della tolleranza glicemica) e si deve ridurre la sedentarietà^{15 22}. La terapia del DMT2 in età adolescenziale deve essere impostata secondo un algoritmo dettato dalla situazione clinica del paziente (Fig. 4)²². L'unico farmaco approvato per l'età pediatrica dalla *Food and Drug Administration* (FDA) americana e dall'*European Medicine Agency* (EMA) è la metformina (Mtf), in grado di migliorare la glicemia e il valore di HbA_{1c}, colesterolo LDL (lipoproteine a bassa densità) e trigliceridemia senza indurre rischio di ipoglicemia e aumento di peso²⁶; inoltre la Mtf può migliorare le anomalie mestruali in adolescenti con *Polycystic Ovary Syndrome* (PCOS). Se la Mtf risulta inefficace dopo 3-6 mesi, si può considera-

Figura 3. Algoritmo per la diagnosi di diabete mellito nell'iperglicemia in età pediatrica.



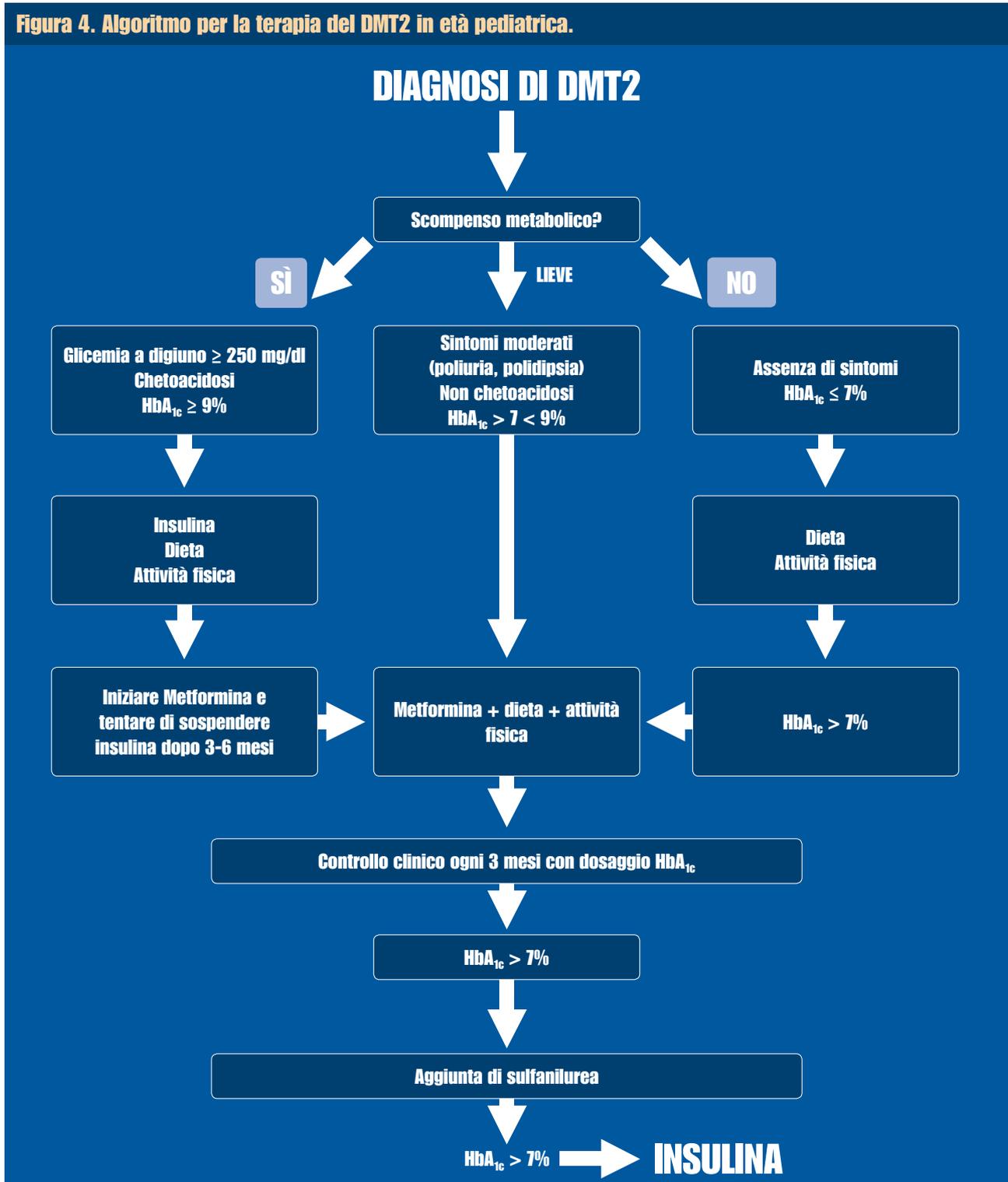
re l'aggiunta di un altro ipoglicemizzante orale del tipo sulfanilurea o metiglinide. In caso di insuccesso dei precedenti approcci e nell'adolescente con sintomatologia clinica evidente (disidratazione, chetosi, acidosi, glicemia > 300 mg % e HbA_{1c} > 7,5%) è obbligatorio l'impiego di insulina. A causa dell'insulino-resistenza propria del DMT2 possono essere necessarie dosi elevate (> 1 U/kg di peso); l'associazione di insulina regolare o di analoghi ad azione rapida prima dei pasti e insulina o analoghi ad azione lenta costituisce lo schema terapeutico più efficace, pur comportando un aumento di peso e di rischio di ipoglicemia. Nel paziente di nuova diagnosi, superato lo scompenso iniziale, all'insulina va associata la somministrazione di Mtf, che diventa l'unico farmaco dopo il miglioramento della glicemia ¹⁵.

Terapia delle complicanze e delle patologie associate al DMT2

L'elevato rischio di sviluppare precocemente la malattia cardiovascolare impone che l'adolescente con DMT2 sia sottoposto a *screening* annuale del fondo oculare e della

microalbuminuria e a controllo ed eventuale trattamento dei valori della pressione arteriosa e del profilo lipidico. L'ADA ha pubblicato linee guida per la terapia della dislipidemia nel bambino, secondo le quali i livelli ottimali del profilo lipidico (da controllare ogni 2 anni) sono: LDL < 100 mg/dl (= 2,6 mmol/L), HDL > 35 mg/dl (= 0,9 mmol/L) e trigliceridi < 150 mg/dl (= 1,7 mmol/L). In presenza di valori non ottimali, si raccomanda rigore nella dieta e il miglioramento del compenso metabolico ¹⁵. Il riscontro di ipertensione (definita in soggetti di età pediatrica da valori sistolici e diastolici superiori al 95° centile per età, sesso e statura in 3 misurazioni) non responsiva a modificazione dello stile di vita e miglioramento del compenso glicemico impone come prima scelta la somministrazione di ACE-inibitori ¹⁵.

Figura 4. Algoritmo per la terapia del DMT2 in età pediatrica.



Bibliografia

- 1 Dietz WH, Robinson TN. *Overweight children and adolescents*. N Engl J Med 2005;352:2100-9.
- 2 Lobstein T, Baur L, Uauy R; IASO International Obesity Task Force. *Obesity in children and young people: a crisis in public health*. Obes Rev 2004;5:4-104.
- 3 Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS, Seidel KD, Dietz WH. *Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity*. N Engl J Med 1997;337:869-73.
- 4 Dietz WH. *Health consequences of obesity in youth: childhood predictors of adults disease*. Pediatrics 1998;101:518-25.
- 5 Hill JO, Peters JC. *Environmental contributions to the obesity epidemic*. Science 1998;280:1371-4.
- 6 Bogen DL, Hanusa BH, Whitaker RC. *The effect of breast-feeding with and without formula use on the risk of obesity at 4 years of age*. Obes Res 2004;12:1527-35.
- 7 Reilly JJ, Armstrong J, Dorosty AR, Emmett PM, Ness A, Rogers I, et al. *Early life risk factors for obesity in childhood: cohort study*. BMJ 2005;330:1357.
- 8 Popkin BM. *The nutrition transition and its health implications in lower-income countries*. Public Health Nutr 1998;1:5-21.
- 9 Danielzik S, Langnase K, Mast M, Spethmann C, Muller MJ. *Impact of parental BMI on the manifestation of overweight 5-7 year old children*. Eur J Nutr 2002;41:132-8.
- 10 Langnase K, Mast M, Muller MJ. *Social class differences in overweight of prepubertal children in northwest Germany*. Int J Obes Relat Metab Disord 2002;26:566-72.
- 11 Resnicow K, Robinson TN. *School-based cardiovascular disease prevention studies: review and synthesis*. Ann Epidemiol 1997;7:14-31.
- 12 Ebbeling CB, Pawlak DB, Ludwig DS. *Childhood obesity: public-health crisis, common sense cure*. Lancet 2002;10:473-82.
- 13 Dabelea D, Hanson RL, Bennett PH, Roumain J, Knowler WC, Pettitt DJ. *Increasing prevalence of type II diabetes in American Indian children*. Diabetologia 1998;41:904-10.
- 14 Fagot-Campagna A. *Emergence of type 2 diabetes mellitus in children: epidemiological evidence*. J Pediatr Endocrinol Metab 2000;13(Suppl.6):1395-402.
- 15 Alberti G, Zimmet P, Shaw J, Bloomgarden Z, Kaufman F, Silink M, for the Consensus Workshop Group. *Type 2 diabetes in the young: the evolving epidemic. The International Diabetes Federation Consensus Workshop*. Diabetes Care 2004;27:1798-811.
- 16 Invitti C, Guzzaloni G, Gilardini L, Morabito F, Viberti G. *Prevalence and concomitants of glucose tolerance in European obese children and adolescents*. Diabetes Care 2003;26:118-24.
- 17 Pinhas-Hamiel O, Zeitler P. *The global spread of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents*. J Pediatr 2005;146:693-700.
- 18 Hansen L, Pedersen O. *Genetics of type 2 diabetes mellitus: status and perspectives*. Diabetes Obes Metab 2005;7:122-35.
- 19 Florez JC, Jablonsky KA, Bayley N, Pollin TI, de Bakker PIW, Shuldiner AR, et al., for the Diabetes Prevention Program Research Group. *TCF7L2 polymorphisms and progression to diabetes in the Diabetes Prevention Program*. N Engl J Med 2006;355:241-50.
- 20 Finken MJJ, Keijzer-Veen MG, Dekker FW, Frolich M, Hille ETM, Romijn JA, et al. *Preterm birth and later insulin resistance: effects of birth weight and postnatal growth in a population-based longitudinal study from birth into adult life*. Diabetologia 2006;49:478-85.
- 21 Moran A, Jacobs DR Jr, Steinberger J, Hong C-P, Prineas R, Luepker RV, et al. *Insulin resistance during puberty: results from clamp studies in 357 children*. Diabetes 1999;48:2039-44.
- 22 Alberti G, Zimmet P, Shaw J, Bloomgarden Z, Kaufman F, Silink M; Consensus Workshop Group. *Type 2 diabetes in the young: the evolving epidemic. The International Diabetes Federation Consensus Workshop*. Diabetes Care 2004;27:1798-811.
- 23 Mandato C, Lucariello S, Licenziati MR, Franzese A, Spagnolo MI, Ficarella R, et al. *Metabolic, hormonal, oxidative, and inflammatory factors in pediatric obesity-related liver disease*. J Pediatr 2005;147:62-6.
- 24 Eppens MC, Craig ME, Cusumano J, Hing S, Chan AKF, Howard NJ, et al. *Prevalence of diabetes complications in adolescents with type 2 compared with type 1 diabetes*. Diabetes Care 2006;29:1300-6.
- 25 Guzzaloni G, Grugni G, Mazzilli G, Moro D, Morabito F. *Comparison between β -cell function and insulin resistance indexes in prepubertal and pubertal obese children*. Metabolism 2002;51:1011-6.
- 26 Jones KL, Arslanian S, Peterokova VA, Park JS, Tomlinson MJ. *Effect of metformin in pediatric patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial*. Diabetes Care 2002;25:89-94.



Sezione di autovalutazione

1. **La prevalenza dell'obesità è:**
 - a. 10-20% nei paesi del Nord Europa
 - b. 20-35% nei paesi meridionali
 - c. 20-35% nei paesi del Nord Europa
 - d. 10-20% nei paesi meridionali
2. **Il DMT2 nell'infanzia è:**
 - a. ubiquitario
 - b. più frequente in alcuni gruppi etnici
 - c. familiare
 - d. associato a insulino-resistenza
 - e. a patogenesi autoimmune
3. **Il DMT2 in età adolescenziale è più frequente:**
 - a. nel sesso femminile
 - b. nel sesso maschile
 - c. non c'è differenza
 - d. nei figli di genitori con DMT1
4. **Tra i fattori sottoelencati, non è un fattore di rischio per DMT2:**
 - a. familiarità
 - b. autoimmunità
 - c. *acanthosis nigricans*
 - d. obesità
5. **La prima alterazione metabolica nel DMT2 è rappresentata da:**
 - a. insulino-resistenza
 - b. ipoinsulinismo
 - c. iperglicemia
 - d. ipercolesterolemia
6. **Nella terapia del DMT2 in età adolescenziale si deve iniziare con:**
 - a. dieta e attività fisica
 - b. insulina
 - c. insulina + ipoglicemizzante orale
 - d. ipoglicemizzante orale

Parole chiave

Glicemia post-prandiale • Malattia cardiovascolare • Emoglobina glicata

La prevalenza della ridotta tolleranza glucidica (IGT) e del diabete mellito di tipo 2 è in costante aumento e ha raggiunto dimensioni epidemiche¹. Entrambe le condizioni sono associate a un aumento della morbilità e della mortalità cardiovascolare e in generale a un danno vascolare, alla cui patogenesi sicuramente contribuisce l'iperglicemia. Tradizionalmente il grado di compenso della malattia diabetica veniva stimato in base ai valori della glicemia a digiuno (FPG), e valori di glicemia a digiuno soddisfacenti venivano considerati il principale obiettivo da perseguire nei pazienti diabetici: negli ultimi anni, tuttavia, si sono accumulate una serie di evidenze che indicano come, in realtà, la modulazione e la regolazione della glicemia post-prandiale (PPG) giochino un ruolo fondamentale non solo per ottenere un controllo metabolico ottimale, ma anche per prevenire le temibili complicanze della malattia diabetica. L'alterato metabolismo glucidico in fase post-prandiale, infatti, avrebbe un impatto anche maggiore della glicemia a digiuno sul rischio cardiovascolare, ed è altamente verosimile che tale effetto negativo inizi molto prima che sia posta la diagnosi di diabete di tipo 2.

Nella storia naturale della malattia diabetica l'iperglicemia post-prandiale rappresenta la più precoce alterazione metabolica nel *continuum* patologico che conduce dalla normoglicemia, alla ridotta tolleranza glucidica (IGT o prediabete) e infine, con la comparsa di iperglicemia anche a digiuno, al diabete franco. Nel soggetto non diabetico, dopo l'ingestione di un pasto contenente carboidrati, la glicemia plasmatica raggiunge un picco

Iperglicemia post-prandiale Il vero target per "l'ottimizzazione piena" del compenso glicemico

circa un'ora dopo l'inizio del pasto, con valori compresi tra 70 e 100 mg/dL (3,9-5,5 mmol/L) e raramente > 140 mg/dL (7,8 mmol/L), per ritornare a livelli pre-prandiali nelle successive 2-3 ore. Questo è sostanzialmente dovuto al fatto che l'aumento dei livelli di glucosio induce un aumento della secrezione pulsatile di insulina e la secrezione dell'ormone è in grado di ridurre l'escursione post-prandiale della glicemia mantenendola entro limiti stretti. Nel diabetico di tipo 2 (e nel soggetto con intolleranza ai carboidrati, IGT) la secrezione di insulina in risposta allo stimolo iperglicemico è meno pronta e questo induce un eccessivo innalzamento dei valori glicemici. La prima fase della secrezione insulinica in risposta all'ingestione di carboidrati ha quindi un ruolo cruciale nella regolazione del metabolismo glucidico, inibendo precocemente la produzione epatica di glucosio in fase assorbitiva. La perdita della prima fase della secrezione insulinica rappresenta il più precoce marker di disregolazione del metabolismo glucidico: essa si traduce nella comparsa di iperglicemia post-prandiale che, quindi, compare molto tempo prima rispetto all'iperglicemia a digiuno.

Eleonora Devangelio,
Agostino Consoli

Dipartimento di Medicina e Scienze
dell'Invecchiamento,
Università "G. d'Annunzio",
Chieti e Pescara

Glicemia post-prandiale e complicanze macrovascolari: studi epidemiologici

È ormai accertato che escursioni glicemiche eccessive, sia dopo un pasto contenente carboidrati sia dopo curva da carico orale di glucosio (OGTT), rappresentano un fattore di rischio indipendente per la comparsa di complicanze

Corrispondenza

Agostino Consoli
consoli@unich.it

cardiovascolari. I primi dati di un possibile legame esistente tra iperglicemia post-prandiale e malattie cardiovascolari derivano da studi epidemiologici di tipo osservazionale eseguiti in soggetti normoglicemici o con lieve alterazione del metabolismo glucidico (alterata glicemia a digiuno o IFG e ridotta tolleranza glucidica o IGT).

Nella maggior parte di questi studi è stata valutata l'associazione tra valori glicemici dopo la somministrazione di una quantità standard di glucosio (OGTT con 75 g di glucosio) e il rischio di malattia cardiovascolare. Nonostante l'OGTT non possa essere considerato l'equivalente di un pasto (non contenendo proteine e grassi, i risultati non sono influenzati dagli effetti che tali nutrienti possono avere sulla risposta glicemica), è stato dimostrato che esiste una forte correlazione tra il picco glicemico ottenuto dopo pasto misto e quello ottenuto 2 ore dopo carico orale di glucosio²: l'OGTT è quindi ampiamente accettato come surrogato della risposta glicemica post-prandiale.

Il primo studio a descrivere l'associazione tra elevati valori della glicemia post-prandiale e incidenza di malattia cardiovascolare è stato l'*Honolulu Heart Study*³. Questi dati sono stati quindi confermati da numerosi studi epidemiologici che hanno dimostrato come gli elevati valori di glicemia post-prandiale o dopo OGTT rappresentano un fattore di rischio forte e indipendente per l'instaurarsi delle complicanze macrovascolari e della mortalità cardiovascolare, anche in presenza di normali valori di glicemia a digiuno (Tab. I). Tra questi ricordiamo i dati dell'*Hoorn Study*⁴, del *Paris Prospective Study*⁵ o del *Chicago Heart Study*⁶ che dimostrano come 2 ore dopo OGTT la glicemia sia un forte predittore di mortalità cardiovascolare. E ancora, nel *Rancho Bernardo Study*⁷ e successivamente nel *Cardiovascular Health Study*⁸, sempre in soggetti non diabetici, l'aumento dei livelli di glicemia due ore dopo il carico di glucosio era associato a un aumento del rischio



cardiovascolare rispetto ai soggetti con normale tolleranza glucidica. Questa associazione tra iperglicemia post-prandiale e rischio cardiovascolare è dimostrabile anche in popolazioni di diversa etnia, come evidenziato dai dati del *Funagata Diabetes Study*⁹, dove, in una coorte giapponese, i soggetti con IGT mostrano una sopravvivenza a 7 anni pressoché sovrapponibile a quella dei soggetti francamente diabetici e di molto inferiore rispetto ai soggetti con normale tolleranza glucidica, rispetto ai quali presentano anche un rischio raddoppiato di mortalità cardiovascolare. Gli studi descritti, insieme ad altri, sono stati infine l'oggetto di una vasta metanalisi condotta da Coutinho et al.¹⁰ che, prendendo in considerazione un totale di 20 studi comprendenti 95.783 soggetti per una durata di follow-up di 12,4 anni, dimostra la stretta associazione tra iperglicemia post-prandiale e malattia cardiovascolare. Tale associazione era peraltro definitivamente confermata nello studio DECODE (*Diabetes Epidemiology Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe*), un'analisi eseguita su 13 studi europei di tipo prospettico che ha coinvolto oltre 25.000 soggetti per un periodo di follow-up di 7,3 anni, in cui è dimostrata l'esistenza di una correlazione diretta tra i livelli di glicemia due ore dopo carico di glucosio e rischio di mortalità cardiovascolare (Fig. 1), e questo indipendentemente dai valori della glicemia a digiuno (Fig. 2)¹¹. Ma l'iperglicemia post-prandiale non è soltanto un importante determinante di malattia cardiovascolare: essa sembrerebbe essere, a questo riguardo, più importante della stessa iperglicemia a digiuno. I dati ottenuti nelle coorti scandinave dello studio DECODE di-

Tabella I. Studi epidemiologici che hanno dimostrato un'associazione tra iperglicemia post-prandiale e rischio relativo di mortalità cardiovascolare (CV) e di malattia coronaria (CHD).

	Rischio Relativo (RR)
<i>Honolulu Heart Study</i>	CHD: 2,01 in pazienti con 1 hPG > 200 mg/dL vs. pazienti normoglicemici
<i>Hoorn Study</i>	Mortalità CV: 3,3 in pazienti con 2 hPG > 200 mg/dL vs. pazienti normoglicemici
<i>Rancho Bernardo Study</i>	Mortalità CV: 2,2 in donne con 2 hPG > 200 mg/dL vs. pazienti normoglicemici
<i>Funagata Diabetes Study</i>	Mortalità CV: 2,22 in soggetti IGT vs. pazienti normoglicemici
<i>Cardiovascular Health Study</i>	Mortalità CV: 1,22 in soggetti IGT vs. pazienti normoglicemici
<i>Paris Prospective Study</i>	Mortalità per qualsiasi causa: 1,9 in pazienti con 2 hPG 140-200 mg/dL e 4,29 con 2 hPG > 200 mg/dL
<i>Chicago Heart Study</i>	Mortalità CV: 1,18 in maschi bianchi con 2 hPG > 200 mg/dL vs. maschi bianchi normoglicemici

HPG: ore dopo carico di glucosio.

Figura 1. Correlazione tra valori di glicemia post-prandiale (2 hPG) e mortalità cardiovascolare nello studio DECODE ¹¹.

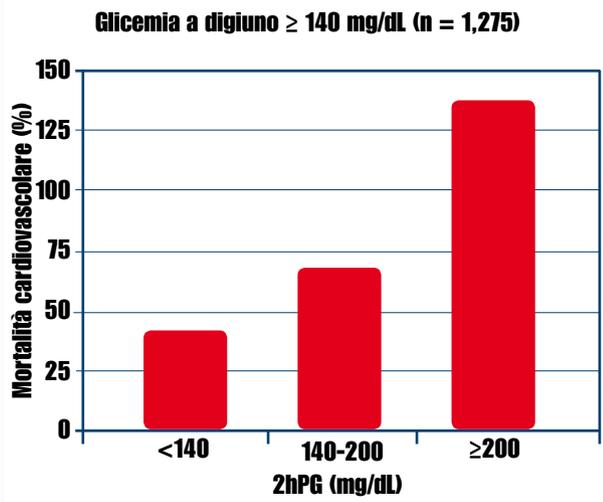
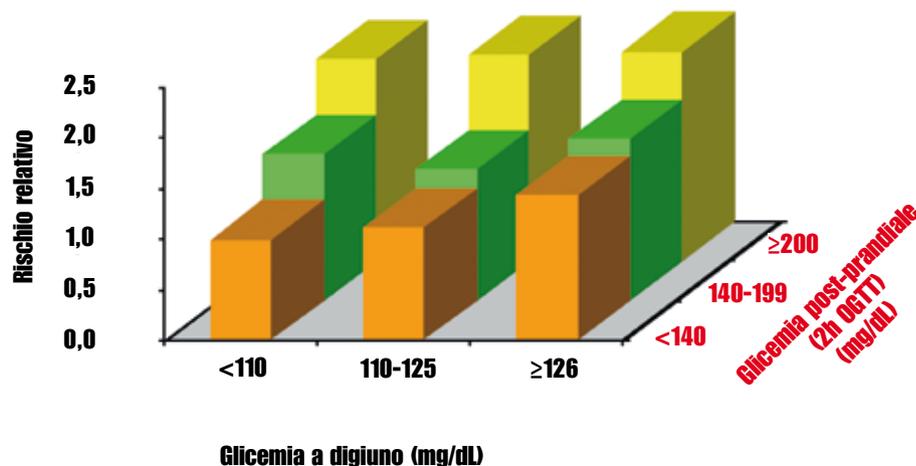


Figura 2. Rischio di mortalità cardiovascolare in relazione ai valori di glicemia a digiuno e di glicemia post-prandiale nello studio DECODE ¹¹.



mostrano infatti che, in soggetti non diabetici o diabetici di recente diagnosi, il rischio conferito da alterazioni della glicemia post-prandiale è sicuramente superiore a quello conferito da alterazioni della glicemia a digiuno ¹². L'iperglicemia post-prandiale, comunque, rappresenta un importante fattore di rischio indipendente per malattia cardiovascolare anche nei soggetti con diabete conclamato. Il *Diabetes Intervention Study*, che ha seguito per 11 anni oltre 1000 diabetici di tipo 2 di nuova diagnosi, ha infatti evidenziato una correlazione diretta e significativa

tra glicemia post-prandiale (rilevata un'ora dopo il pasto, in questo caso dopo la colazione) e incidenza cumulativa di infarto del miocardio. I soggetti con glicemia post-colazione > 180 mg/dL manifestavano infarto del miocardio con una frequenza del 40% superiore rispetto a quella di soggetti con glicemia post-colazione < 145 mg/dL, mentre non si osservava una correlazione tra valori della glicemia a digiuno e infarto ¹³. L'analisi multivariata ha inoltre mostrato una significativa correlazione tra glicemia post-prandiale (ma non della glicemia a digiuno) e mortalità, indipendentemente da altri fattori di rischio. Questi dati indicano nel complesso l'importanza di un parametro glicemico il cui mancato controllo (o controllo solo parziale) potrebbe contribuire all'elevata mortalità cardiovascolare osservata nel diabete di tipo 2. Infine, un'ulteriore conferma del maggiore ruolo predittivo della glicemia post-prandiale sulla comparsa di eventi cardiovascolari nella popolazione diabetica deriva da un recentissimo studio italiano, il *San Luigi Gonzaga Diabetes Study*, che dimostra come la glicemia post-prandiale, ma non a digiuno, è un fattore di rischio indipendente di eventi cardiovascolari nel diabete di tipo 2, con un potere predittivo maggiore nelle donne rispetto agli uomini ¹⁴.

Ma non soltanto è dimostrata l'associazione tra alterazioni della glicemia post-prandiale ed eventi cardiovascolari:

esistono diverse evidenze anche a supporto di un ruolo importante di alterazioni della glicemia post-prandiale nello sviluppo e nella progressione delle prime fasi dell'aterosclerosi. Così diversi studi clinici hanno evidenziato un'associazione tra iperglicemia post-prandiale e spes-

simento medio-intimale (IMT) carotideo, considerato un *marker* surrogato di aterosclerosi. Ad esempio, Temelkova-Kurktschiev et al., in uno studio eseguito su 582 soggetti, hanno osservato che il solo parametro glicemico associato a ispessimento dell'IMT era rappresentato dalla glicemia post-prandiale e in particolare dalla presenza di picchi iperglicemici dopo carico di glucosio (glicemia due ore dopo OGTT > 7,8 mmol/L o 140 mg/dL)¹⁵. Analogamente, nello studio di Brunico i soggetti con IGT presentavano, dopo un periodo di follow-up di 5 anni, un'incidenza di stenosi carotidea quasi 3 volte più alta rispetto ai soggetti con normale tolleranza glucidica¹⁶.

In conclusione, esiste una vasta messe di dati epidemiologici che dimostrano in maniera inequivocabile l'esistenza di una forte associazione tra iperglicemia post-prandiale e malattia cardiovascolare. Questi dati indicano altresì che, come per la glicemia a digiuno, non esiste un valore soglia di glicemia post-prandiale al di sopra del quale "inizia" il rischio di eventi cardiovascolari e che quindi la glicemia post-prandiale, al pari della glicemia a digiuno, va considerata una variabile continua, associata al rischio di malattia cardiovascolare.

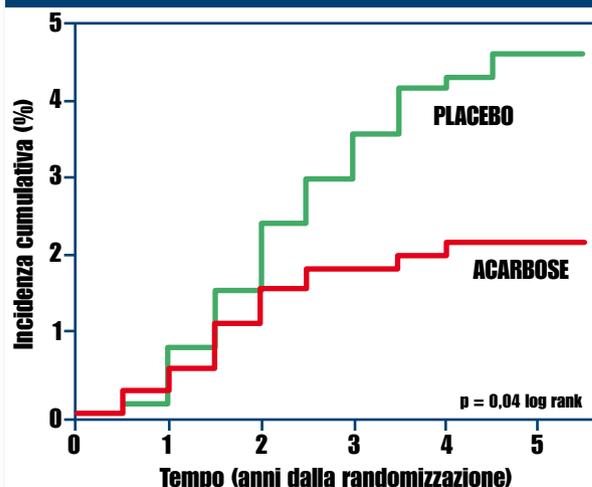
Glicemia post-prandiale e complicanze macrovascolari: studi di intervento

L'esistenza della citata associazione epidemiologica tra iperglicemia post-prandiale ed eventi cardiovascolari non costituisce ovviamente in se stessa prova di un nesso causale tra le due variabili. Tuttavia, a supporto di un ruolo patogenetico dell'iperglicemia post-prandiale nel determinismo della malattia cardiovascolare, esistono i dati di studi di intervento nei quali la riduzione delle escursioni glicemiche post-prandiali si traduceva in una riduzione del numero di eventi cardiovascolari. Il principale di questi studi è sicuramente lo STOP-NIDDM (*Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus*), condotto in pazienti con IGT. Lo studio STOP-NIDDM fu disegnato con l'obiettivo di verificare se il trattamento dell'iperglicemia post-prandiale mediante acarbose, un inibitore dell' α -glucosidasi intestinale, fosse in grado di ridurre, in soggetti con IGT, la progressione a diabete franco. I risultati dello studio dimostrarono che il trattamento con acarbose era in grado di ridurre l'insorgenza di diabete del 36% rispetto al placebo nel corso di un follow-up di 3,3 anni¹⁷. Tuttavia, i dati dello STOP-NIDDM dimostrarono anche che, oltre ad avere un'azione preventiva sulla comparsa di diabete, il trattamento con acarbose era in grado di ridurre la comparsa di eventi cardiovascolari. In particolare, i pazienti trattati mostravano, rispetto ai soggetti che assumevano placebo, una riduzione del 49%



nello sviluppo di eventi cardiovascolari di qualunque tipo¹⁸. Nella Figura 3 è riportata l'incidenza cumulativa di eventi cardiovascolari in pazienti randomizzati a trattamento con acarbose rispetto al placebo. Inoltre, l'analisi relativa a un sottogruppo di pazienti (132 dei 1429 soggetti partecipanti allo STOP-NIDDM) dimostrava che il trattamento con acarbose era in grado di ridurre del 50% rispetto al placebo la progressione dell'aterosclerosi carotidea valutata come IMT¹⁹. Lo studio STOP-NIDDM era comunque condotto in soggetti con IGT, lasciando quindi aperto il dubbio che l'intervento con acarbose potesse non essere altrettanto efficace nel ridurre gli eventi cardiovascolari in soggetti con diabete di tipo 2. Tuttavia, una metanalisi di Hanefeld et al. condotta su 7 studi randomizzati, controllati, in doppio cieco vs. placebo e a lungo termine sull'uso di acarbose in diabetici di tipo 2 mostra che il trattamento con acarbose era in grado, rispetto al placebo, di ritardare la comparsa di eventi cardiovascolari in genere e di infarto del miocardio in particolare, e che questo si associava a un miglioramento significativo del controllo glicemico complessivo, della trigliceridemia, del peso corporeo e della pressione arteriosa sistolica²⁰. A supporto della nozione che questi risultati siano in larga parte dovuti alla specifica azione di acarbose sulla glicemia post-prandiale va infine ricordato lo studio di Esposito et al. (sia pure in una popolazione di soggetti di numerosità molto inferiore), che ha dimostrato come in soggetti diabetici di tipo 2 il trattamento con repaglinide (che agisce prevalentemente sull'iperglicemia post-prandiale) si associava nel 52% dei casi ad una significativa riduzione dell'IMT, mentre questo accadeva solo

Figura 3. Incidenza cumulativa di eventi cardiovascolari nei pazienti randomizzati a trattamento con acarbose rispetto al placebo nello STOP-NIDDM.



(da Chiasson et al., 2003, mod.)¹⁸.

nel 18% nei soggetti in trattamento con glibenclamide (che riduce prevalentemente l'iperglicemia a digiuno), a parità di compenso metabolico ²¹.

A prescindere quindi dal ruolo che il controllo dell'iperglicemia post-prandiale esercita ai fini del raggiungimento di un globale compenso metabolico ottimale (che sarà discusso nei paragrafi successivi), questi dati indicano come il trattamento della stessa glicemia e lo sforzo costante per ricondurre a target questo fondamentale parametro metabolico siano della massima importanza ai fini della prevenzione delle complicanze macrovascolari nel diabete di tipo 2.

Iperglicemia post-prandiale e controllo glicemico

I valori percentuali di emoglobina glicata (HbA_{1c}) riflettono il grado di compenso glicemico medio relativo agli ultimi 40-60 gg precedenti al prelievo e sono quindi oggi usati come misura fondamentale per la valutazione del compenso glicemico complessivo. Ovviamente, il valore della HbA_{1c} sarà determinato dai tassi prevalenti di glicemia a digiuno e dai valori assunti dalla glicemia dopo l'ingestione dei pasti. Ma qual è il peso relativo delle due componenti nel determinare i valori della HbA_{1c}, e in che maniera le escursioni della glicemia post-prandiale impattano sul controllo metabolico complessivo? L'argomento, a lungo oggetto di dibattito e di controversie scientifiche, è stato notevolmente chiarito negli ultimi anni da studi che hanno precisato come l'iperglicemia post-prandiale contribuisca notevolmente al determinismo dei valori di HbA_{1c} e come, in alcune situazioni che tra poco saranno discusse, le escursioni glicemiche post-prandiali rappresentino addirittura il principale determinante dei valori di HbA_{1c}, acquisendo quindi un ruolo fondamentale nel raggiungimento del compenso metabolico globale.

Ad esempio, nel database del *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) III si osserva che il 40% dei pazienti con glicemie a digiuno < 120 mg/dL e con HbA_{1c} < 7%, considerabile quindi in controllo metabolico accettabile, mostrava valori di glicemia post-prandiale > 200 mg/dL: la correzione della glicemia post-prandiale avrebbe quindi potuto portare il controllo metabolico da accettabile a ottimale. Sempre nello stesso database si osserva che per valori di HbA_{1c} più elevati (compresi tra 7,0 e 7,9%) la totalità dei soggetti mostra livelli di glicemia post-prandiale > 200 mg/dL, a dimostrazione del fatto che è impossibile compensare in maniera adeguata un paziente diabetico senza intervenire sulla glicemia post-prandiale ²².

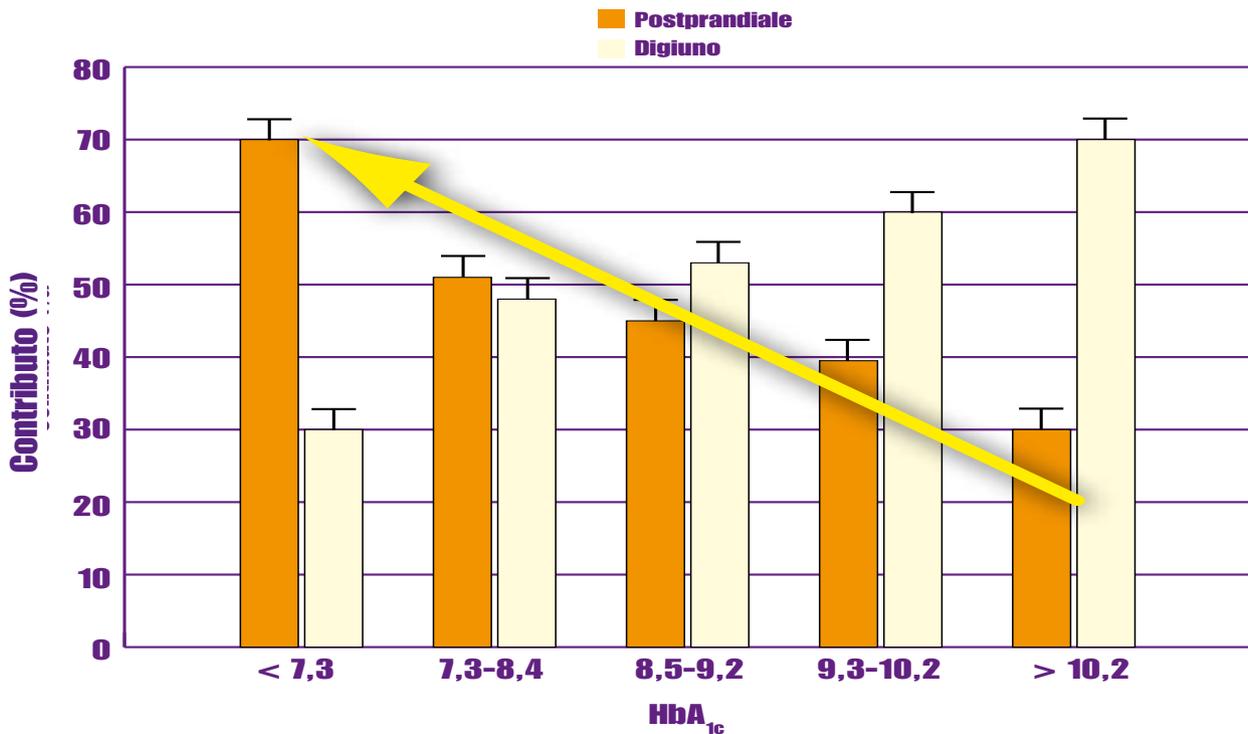
Analogamente, uno studio di Soonthorpurn et al. dimostra che, in una popolazione di soggetti diabetici, negli

individui con diabete relativamente ben controllato la glicemia post-prandiale contribuisce a elevare i livelli di HbA_{1c} in misura maggiore rispetto alla glicemia a digiuno ²³. E, del pari, Avignon et al. dimostrano che seppure, come è logico, sia la glicemia a digiuno sia quella post-prandiale siano correlate in maniera significativa con i valori di HbA_{1c}, le misurazioni eseguite nel periodo post-prandiale "predicono" i valori di HbA_{1c} con maggiore sensibilità e specificità rispetto alle glicemie eseguite a digiuno ²⁴. Recentemente, i dati di Monnier et al. hanno ulteriormente contribuito a stabilire in maniera precisa i rapporti tra glicemia post-prandiale, glicemia a digiuno e HbA_{1c}. Questi dati dimostrano come il contributo della glicemia a digiuno e di quella post-prandiale al determinismo dei valori di HbA_{1c} vari in relazione al grado di compenso metabolico: in particolare, lo studio dimostra come il contributo della glicemia a digiuno a determinare i valori di HbA_{1c} diminuisca progressivamente passando dal quintile più alto ai soggetti del quintile più basso della distribuzione dei valori della HbA_{1c}. Al contrario, il contributo della glicemia post-prandiale aumenta progressivamente passando dal più alto al più basso quintile di HbA_{1c} ²⁵. Come mostrato nella Figura 4, in pazienti con scarso controllo metabolico (valori di HbA_{1c} > 10,2%) l'effetto della glicemia a digiuno è sicuramente prevalente, mentre l'iperglicemia post-prandiale contribuisce per non oltre il 30% al determinismo del valore. Al contrario, nei soggetti con un controllo metabolico migliore (valori di HbA_{1c} < 7,3%) la glicemia post-prandiale assume un ruolo preponderante nel determinare i valori di HbA_{1c} e contribuisce a essi per il 70%.

I dati di Monnier et al. sono confermati anche in un trial condotto in Italia da Bonora et al. su oltre 3200 pazienti diabetici di tipo 2. In quest'ultimo studio si osservava inoltre una stretta correlazione tra la presenza di iperglicemia post-prandiale e alcune peculiari caratteristiche cliniche, tra cui un'età avanzata e un diabete di maggiore durata: la presenza di iperglicemia post-prandiale era inoltre più frequente nei soggetti trattati con sulfoniluree rispetto ai soggetti non in trattamento con questi farmaci, suggerendo una scarsa efficacia delle sulfoniluree nel controllo dei picchi iperglicemici post-prandiali. I dati dello studio di Bonora et al. potrebbero risultare utili dal punto di vista clinico, consentendo, in base a semplici caratteristiche cliniche, di identificare i pazienti nei quali con maggiore probabilità verranno riscontrati picchi iperglicemici post-prandiali eccessivi ²⁶.

Nel complesso, questi dati dimostrano chiaramente che anche a livelli "accettabili" di HbA_{1c} debbano essere ricercate (e corrette, ove siano presenti) le alterazioni della glicemia post-prandiale, sottolineando la necessità di

Figura 4. Contributo relativo (%) dell'iperglicemia post-postprandiale e a digiuno in rapporto ai livelli di emoglobina glicata.



(da Monnier et al., 2003, mod.)²⁵.

controllare, nella comune pratica clinica, tutti i parametri del metabolismo glucidico. Tali dati indicano inoltre con chiarezza che, nei pazienti in controllo appena sufficiente, il vero bersaglio di una terapia che miri al controllo ottimale non può che essere l'iperglicemia post-prandiale.

Trattamento dell'iperglicemia post-prandiale e "ottimizzazione" del compenso glicemico

Alla luce di quanto esposto appare evidente come il trattamento specifico dell'iperglicemia post-prandiale possa essere di fondamentale aiuto per il raggiungimento di un controllo glicemico ottimale rendendo legittimo domandarsi se, essendo la malattia cardiovascolare la principale causa di morbilità e mortalità dei pazienti diabetici di tipo 2 e il bersaglio ultimo di tutta la terapia di

questi pazienti, il trattamento mirato in maniera specifica a ridurre l'iperglicemia post-prandiale abbia anche un impatto nella riduzione degli eventi cardiovascolari. Al momento non ci sono studi di intervento disegnati con l'obiettivo di ridurre le complicanze cardiovascolari della malattia diabetica attraverso il trattamento specifico dell'iperglicemia post-prandiale. Tuttavia, la disponibilità di farmaci capaci di ridurre specificamente la glicemia post-prandiale, come gli inibitori dell' α -glucosidasi, ha dato l'opportunità di testare tale ipotesi, lasciando intravedere l'esistenza di una causalità diretta tra escursione post-prandiale della glicemia e insorgenza di aterosclerosi e malattia cardiovascolare.

Infine se, sulla base dei dati esposti, si evince che il compenso della glicemia post-prandiale rappresenta la principale "sfida" da superare per il raggiungimento del controllo metabolico ottimale in pazienti con diabete di tipo 2 e che un approccio terapeutico basato sulla regolazione della glicemia post-prandiale è fondamentale per il raggiungimento dell'obiettivo terapeutico, bisogna anche interrogarsi sulle strategie da impiegare per implementare tale approccio. Gli inibitori dell' α -glucosidasi, la repaglinide e gli analoghi dell'insulina ad azio-

ne rapida sono farmaci specificamente “disegnati” per essere efficaci sull’iperglicemia post-prandiale e ad essi si sono aggiunti recentemente gli analoghi del GLP-1 (*Glucagon-Like Peptide 1*) e gli inibitori della dipeptidil-peptidasi IV, che non sono tuttavia ancora in commercio in Europa. In effetti, studi recenti condotti con alcuni di questi farmaci hanno dimostrato che, a parità di riduzione dei livelli di glicemia a digiuno, la riduzione dei valori di glicemia post-prandiale si associa a una riduzione significativa dei livelli di HbA_{1c}, e quindi a un migliore controllo metabolico. Il trattamento con insulina aspart bifasica somministrata due volte al giorno (prima della colazione e della cena) risulta più efficace nel ridurre i livelli di HbA_{1c} rispetto al trattamento con un analogo dell’insulina a lunga durata d’azione come l’insulina glargine, somministrata a *bedtime*²⁷. Gli stessi risultati sono stati ottenuti in uno studio di comparazione tra insulina NPH (*Neutral Protamine Hagedorn*) e insulina bifasica aspart²⁸. Tuttavia, questi erano studi condotti con analoghi dell’insulina, farmaci quindi somministrabili solo per via parenterale, gravati dal rischio di indurre ipoglicemia e quindi da utilizzare quando altri interventi farmacologici non siano sufficienti a garantire un compenso metabolico ottimale. Efficace nel ridurre l’iperglicemia post-prandiale, ma ovviamente molto più maneggevole, è invece acarbose. Inibendo, in maniera competitiva, l’enzima α -glucosidasi localizzato a livello dell’orletto a spazzola degli enterociti e deputato all’idrolisi degli oligosaccaridi e polisaccaridi non assorbibili nei monosaccaridi assorbibili, acarbose rallenta la digestione e ritarda l’assorbimento dei carboidrati con conseguente riduzione dei livelli di glucosio e di insulina in fase post-prandiale. In diversi studi il trattamento con acarbose è stato seguito non solo da una riduzione dei livelli di PPG e di HbA_{1c}, ma anche da un effetto positivo sulle diverse componenti della sindrome metabolica quali insulino-

resistenza, ipertrigliceridemia e ipertensione arteriosa. Inoltre, il trattamento con acarbose è privo di effetti collaterali maggiori e può associarsi solo a modesti disturbi gastrointestinali, che tuttavia tendono a scomparire con la prosecuzione del trattamento. La Tabella II riporta i risultati di uno studio tedesco di sorveglianza post-marketing ottenuti in oltre 25.000 diabetici di tipo 2: l’aggiunta di acarbose al trattamento già in atto (qualunque esso fosse) risultava in grado di ridurre i livelli medi della glicemia a digiuno di 50 mg/dL, della glicemia un’ora dopo il pasto di 60 mg/dL e due ore dopo i pasti di 56 mg/dL, con una riduzione dei valori medi di HbA_{1c} di 1,3%, anche nei pazienti trattati con basse dosi giornaliere, da ≥ 100 mg a < 250 mg. Ma, soprattutto, la percentuale di pazienti con insufficiente controllo glicemico, ovvero HbA_{1c} $> 7,5\%$, passava da 74,3 a 40,3% in seguito all’aggiunta di acarbose. Allo stesso tempo, la percentuale di pazienti con valori di HbA_{1c} $< 6,5\%$, che raggiungevano quindi il target terapeutico, aumentava di oltre 4 volte durante il trattamento con acarbose (dal 5,6 al 22,8%), dimostrando ancora una volta come il controllo efficace dell’iperglicemia post-prandiale può rappresentare la discriminante tra controllo metabolico solo “accettabile” e controllo “ottimale”²⁹.

Conclusioni

L’iperglicemia post-prandiale rappresenta un’alterazione del metabolismo glucidico che si manifesta precocemente nel corso della storia naturale della malattia diabetica. Un aumento dei valori della glicemia in fase post-prandiale ha un significato prognostico negativo ai fini della morbilità e della mortalità ed è in stretta associazione con un aumentato rischio di sviluppare eventi cardiovascolari. Esistono dati a sostegno della nozione che interventi terapeutici mirati a controllare l’iperglicemia post-prandiale sono accompagnati da una riduzione del rischio cardiovascolare. Infine, la glicemia post-prandiale contribuisce in maniera fondamentale al determinismo dei valori di HbA_{1c} ed è quindi una componente essen-

Tabella II. Parametri di efficacia in pazienti con diabete di tipo 2 dopo 12 settimane di trattamento con acarbose²⁸.

		Media	IC 95%
Glicemia a digiuno	(mg/dL)	-49,99	-50,63, -49,35
Glicemia 1 ora dopo i pasti	(mg/dL)	-59,52	-60,34, -58,71
Glicemia 2 ore dopo i pasti	(mg/dL)	-55,70	-56,51, -54,90
HbA_{1c}	(%)	-1,28	-1,31, -1,26
Peso corporeo	(kg)	-1,51	-1,55, -1,48

ziale del controllo metabolico globale. Quanto più un paziente diabetico si avvicina al buon controllo metabolico tanto più importante diventa il contributo relativo della glicemia post-prandiale al controllo stesso, tanto da potersi affermare che il trattamento "a target" della glicemia post-prandiale costituisce uno step necessario e imprescindibile per il raggiungimento di un controllo metabolico ottimale nel paziente diabetico.

D'altra parte, la necessità di attuare maggiori sforzi per il raggiungimento di un controllo glicemico soddisfacente è chiaramente evidenziata dai dati degli Annali AMD 2006, che fotografano la qualità dell'assistenza diabetologica dei pazienti diabetici seguiti dai Centri di Diabetologia in Italia.

Da questi dati risulta che solo il 43% dei pazienti con diabete di tipo 2 ha valori di emoglobina glicata < 7%. Inoltre, ben il 28% ha valori di HbA_{1c} compresi tra 7,1 e 8%³⁰ e rappresenta un target ideale per gli interventi mirati specificamente al controllo dell'iperglicemia post-prandiale.

Esistono farmaci efficaci e sicuri specificamente indicati per il controllo della glicemia post-prandiale: è auspicabile che il loro uso su vasta scala possa contribuire al reale raggiungimento del controllo metabolico "ottimale" nel numero più ampio possibile di soggetti affetti dalla malattia diabetica.

Bibliografia

- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. *Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030*. Diabetes Care 2004;27:1047-53.
- Wolever TMS, Chiasson JL, Csima A, Hunt JA, Palmason C, Ross SA, et al. *Variation of postprandial plasma glucose, palatability, and symptoms associated with a standardized mixed test meal versus 75 g oral glucose*. Diabetes Care 1998;21:336-40.
- Donahue RP, Abbott RD, Reed DM, Yano K. *Postchallenge glucose concentration and coronary heart disease in men of Japanese ancestry. Honolulu Heart Program*. Diabetes 1987;36:689-92.
- de Vegt F, Dekker JM, Ruhe HG, Stehouwer CD, Nijpels G, Heine RJ. *Hyperglycaemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study*. Diabetologia 1999;42:926-31.
- Fontbonne AM, Eschwege EM. *Insulin and cardiovascular disease. Paris Prospective Study*. Diabetes Care 1991;14:461-9.
- Lowe LP, Liu K, Greenland P, Metzger BE, Dyer AR, Stamler J. *Diabetes, asymptomatic hyperglycemia, and 22-year mortality in black and white men. The Chicago Heart Association Detection Project in Industry Study*. Diabetes Care 1997;20:163-9.
- Barrett-Connor E, Ferrara A. *Isolated postchallenge hyperglycemia and the risk of fatal cardiovascular disease in older women and men. The Rancho Bernardo Study*. Diabetes Care 1998;21:1236-9.
- Barzilay JI, Spiekerman CF, Wahl PW, Kuller LH, Cushman M, Furberg CD, et al. *Cardiovascular disease in older adults with glucose disorders: comparison of American Diabetes Association criteria for diabetes mellitus with WHO criteria*. Lancet 1999;354:622-5.
- Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A. *Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study*. Diabetes Care 1999;22:920-4.
- Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. *The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A meta regression analysis of published data from 20 studies of 95.783 individuals followed for 12.4 years*. Diabetes Care 1999;22:233-40.
- DECODE Study Group. *Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetic Association diagnostic criteria*. Lancet 1999;354:617-21.
- Gao W, Qiao Q, Tuomilehto J. *Post-challenge hyperglycaemia rather than fasting hyperglycaemia is an independent risk factor of cardiovascular disease events*. Clin Lab 2004;50:609-15.
- Hanefeld M, Fischer S, Julius U, Schulze J, Schwanebeck U, Schmechel H, et al. *Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up*. Diabetologia 1996;39:1577-83.
- Cavalot F, Petrelli A, Traversa M, Bonomo K, Fiora E, Conti M, et al. *Postprandial blood glucose is a stronger predictor of cardiovascular events than fasting blood glucose in type 2 diabetes mellitus, particularly in women: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study*. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:813-19.
- Temelkova-Kurktschiev T, Koehler C, Schaper F, Leonhardt W, Henkel H, Hanefeld M. *Postchallenge plasma glucose and glycaemic spikes are more strongly associated with atherosclerosis than fasting glucose and HbA_{1c} level*. Diabetes Care 2000;23:1830-4.
- Bonora E, Kiechl S, Oberhollenzer F, Egger G, Bonadonna RC, Muggeo M, et al. *Impaired glucose tolerance, type II diabetes mellitus and carotid atherosclerosis: prospective results from the Bruneck Study*. Diabetologia 2000;43:156-64.
- Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. *STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial*. Lancet 2002;359:2072-7.
- Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. *STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM Trial*. JAMA 2003;290:486-94.
- Hanefeld M, Chiasson JL, Koehler C, Henkel E, Schaper F, Temelkova-Kurktschiev T. *Acarbose slows progression of in-*

tima-media thickness of the carotid arteries in subjects with impaired glucose tolerance. Stroke 2004;35:1073-8.

- ²⁰ Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, Neuser D, Petzinna D, Rupp M. *Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. Eur Heart J 2004;25:10-6.*
- ²¹ Esposito K, Giugliano D, Nappo F, Marfella R. *Regression of carotid atherosclerosis by control of postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. Circulation 2004;110:214-9.*
- ²² Erlinger T, Brancati F. *Postchallenge hyperglycemia in a national sample of US adults with type 2 diabetes. Diabetes Care 2001;24:1734-8.*
- ²³ Soonthornpun S, Rattarasarn C, Leelawattana R, Setasuban W. *Postprandial plasma glucose: a good index of glycemic control in type 2 diabetic patients having near-normal fasting glucose levels. Diabetes Res Clin Pract 1999;46:23-7.*
- ²⁴ Avignon A, Radauceanu A, Monnier L. *Nonfasting plasma glucose is a better marker of diabetic control than fasting plasma glucose in type 2 diabetes. Diabetes Care 1997;20:1822-6.*
- ²⁵ Monnier L, Lapinski H, Colette C. *Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA_{1c}. Diabetes Care 2003;26:881-5.*
- ²⁶ Bonora E, Corra G, Bagnardi V, Ceriello A, Comaschi M, Montanari P, et al. *Prevalence and correlates of post-prandial hyperglycaemia in a large sample of patient with type 2 diabetes mellitus. Diabetologia 2006;49:846-54*
- ²⁷ Raskin P, Allen E, Hollander P, Lewin A, Gabbay RA, Hu P, et al. *INITIATE Study Group. Initiating insulin therapy in type 2 diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs. Diabetes Care 2005;28:260-5.*
- ²⁸ Christiansen JS, Vaz JA, Metelko Z, Bogoev M, Dedov I. *Twice daily biphasic insulin aspart improves postprandial glycaemic control more effectively than twice daily NPH insulin, with low risk of hypoglycaemia, in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2003;5:446-54.*
- ²⁹ Spengler M, Schmitz H, Landen H. *Evaluation of the efficacy and tolerability of acarbose in patients with diabetes mellitus. Clin Drug Invest 2005;25:651-9.*
- ³⁰ Cimino A, Giorda C, Meloncelli I, Nicolucci A, Pellegrini F, Rossi MC, et al. *Indicatori di qualità dell'assistenza diabetologica in Italia. Annali AMD 2006.*

Analisi della correlazione tra aspetti strutturali-organizzativi, misure di processo e risultati dell'assistenza diabetologica

Razionale e disegno dello studio QUASAR

Parole chiave

Diabete di tipo 2 • Indicatori di qualità dell'assistenza • Rischio cardiovascolare

Introduzione

Le complicanze macrovascolari rappresentano la causa più importante di morbidità e mortalità legate al diabete di tipo 2. Da studi osservazionali quali il DAI, lo SFIDA (*Survey of Risk Factors in Italian Diabetic Subjects by AMD*) e il QuED (*Qualità della cura ed Esito in Diabetologia*)¹⁻³ è emerso come, nonostante il nostro paese vantanti un'organizzazione in rete dei Servizi di Diabetologia che non ha confronti negli altri paesi (con circa 700 centri che seguono ben il 50-70% del totale dei soggetti con diabete), i più importanti fattori di rischio cardiovascolare nella popolazione diabetica sono ancora non adeguatamente controllati in un'elevata percentuale di casi. In particolare, sia per quanto riguarda il controllo pressorio, sia per quanto riguarda il controllo lipidico, è emerso chiaramente come i target terapeutici vengano raggiunti solo in una minoranza di casi, mentre molti soggetti non sono trattati nonostante valori ben oltre la soglia prevista dalle linee guida. Inoltre, lo studio QuED ha evidenziato l'esistenza di una notevole variabilità cli-

nica in relazione sia alle opinioni e attitudini dei medici, sia alle strategie diagnostiche e terapeutiche normalmente impiegate³⁻⁷. È quindi ipotizzabile che una quota importante delle complicanze macrovascolari potrebbe essere evitata rendendo la cura erogata più omogenea e più vicina agli standard raccomandati.

Maria Chiara Rossi¹,
Antonio Nicolucci¹,
Marco Comaschi²,
Carlo Coscelli³,
Domenico Cucinotta⁴,
Antonio Ceriello⁵,
Salvatore De Cosmo⁶,
Carlo Giorda⁷,
Umberto Valentini⁸,
Patrizia Di Blasi⁹,
Domenico Merante⁹,
Giacomo Vespasiani¹⁰

¹ Dipartimento di Farmacologia Clinica ed Epidemiologia, Consorzio Mario Negri Sud, S. Maria Imbaro (CH);

² Dipartimento di Emergenza, Policlinico Ospedale Università S. Martino, Genova;

³ U.O. Medicina Interna, Azienda Ospedaliera di Parma; ⁴ Dipartimento di Medicina Interna, Policlinico

Universitario, Messina; ⁵ Warwick Medical School, University of Warwick, Coventry, UK; ⁶ U.O. Endocrinologia, Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG);

⁷ U.O. Diabetologia ASL 8, Regione Piemonte, Chieri (TO);

⁸ U.O. Diabetologia, Spedali Civili di Brescia; ⁹ GlaxoSmithKline S.p.A., Verona; ¹⁰ U.O. Diabetologia, Ospedale Madonna del Soccorso, San Benedetto del Tronto (AP)



Gli indicatori di qualità dell'assistenza

A questo proposito, diverse organizzazioni sanitarie internazionali, pubbliche e private, *in primis* attraverso i progetti *National Diabetes Quality Improvement Alliance* (NDQIA) e *Organization for Economic Cooperation and Development* (OECD) *Quality Indicators Project*⁸⁻¹⁰, hanno promosso da qualche anno iniziative per misurare e migliorare la qualità della cura nei pazienti con diabete; esse si basano sull'impiego degli "Indicatori di Qualità", ovvero una serie di parametri dalla cui rilevazione è possibile stabilire le "dimensioni della qualità della cura". Di norma gli indicatori possono essere categorizzati in varie tipologie, a seconda del tipo di informazione che consentono di rilevare: indicatori di struttura, di processo e di esito (intermedio o finale). Più precisamente, rientrano nell'ambito delle "misure di struttura" tutte le caratteristiche strutturali e organizzative dei centri e le caratteristiche dei medici. Le misure di processo sono invece rappresentate dalle procedure diagnostiche, preventive, terapeutiche e riabilitative messe in atto. Infine, si definiscono "misure di esito o risultato o *outcome*" quei parametri che permettono di valutare i cambiamenti, favorevoli o avversi, nello stato di salute reale o potenziale di una persona, gruppo o comunità, che possono essere attribuiti all'assistenza ricevuta. Le misure di *outcome* possono a loro volta essere distinte in misure intermedie (ad esempio controllo metabolico, valori pressori, valori di colesterolo) e misure finali (eventi cardiovascolari maggiori, mortalità ecc.).

L'informatizzazione in diabetologia: il file dati AMD

Anche in Italia è stata fortemente avvertita l'esigenza di monitorare l'assistenza erogata, al fine di ottimizzare le prestazioni. Da qualche anno l'Associazione Medici Diabetologi (AMD) è impegnata in un processo articolato rivolto all'identificazione dei parametri per la valutazione della qualità dell'assistenza diabetologica e al loro utilizzo su un campione molto ampio di strutture. In tale ambito si inserisce l'individuazione del set di indicatori AMD (Tab. I)¹¹.

La diffusione e l'impiego di tali indicatori va di pari passo con quella del file dati AMD, un sistema computerizzato di raccolta dei dati clinici dei pazienti, che permette di ottenere un set standardizzato e omogeneo di informazioni sul diabete, i fattori di rischio, le complicanze e le terapie, raccolti nel corso della normale pratica clinica da numerose strutture (ad oggi circa un centinaio) e da diverse cartelle informatizzate. Le informazioni raccolte permettono di calcolare, attraverso un software appositamente sviluppato, gli indicatori AMD.

Lo studio QUASAR (*Quality Assessment Score and Cardiovascular Outcomes in Italian Diabetic Patients*) rappresenta il primo esempio di ricerca che fa riferimento a questo innovativo sistema per la raccolta dei dati.

Razionale della ricerca

È indubbio che l'utilizzazione del sistema degli indicatori, in Italia e all'estero, rappresenti ormai uno strumento imprescindibile di progressivo e crescente sviluppo di una modalità sistematica di revisione e (auto)valutazione della pratica clinica e di applicazione dei livelli essenziali di assistenza. Tuttavia, non è ancora del tutto chiarito se e in che misura gli indicatori oggi utilizzati riflettano la cura effettivamente erogata e i risultati ottenuti sul lungo periodo.

Ad esempio, molti degli indicatori sviluppati prendono in considerazione l'esecuzione o meno nell'arco dell'ultimo anno di una serie di esami laboratoristici o clinici, quali ad esempio il dosaggio dell'emoglobina glicata (HbA_{1c}), del profilo lipidico, della microalbuminuria, l'esame del fondo dell'occhio ecc. Il monitoraggio di questi parametri è ovviamente di importanza fondamentale, ma di per sé non offre la garanzia che, di fronte a un valore elevato, il medico metta in atto le adeguate misure correttive. Ad esempio, gli Annali AMD 2006¹² hanno documentato che, sebbene la misurazione del profilo lipidico almeno una volta l'anno sia di comune riscontro in due terzi dei pazienti, oltre il 50% dei pazienti presenta valori di colesterolo LDL (lipoproteine a bassa densità) ≥ 130 mg/dl e solo un terzo colesterolo LDL < 100 mg/dl. Inoltre, circa un terzo di pazienti con livelli di colesterolo LDL ≥ 130 mg/dl non è trattato con statine, mentre tra i soggetti in trattamento ipolipemizzante quasi il 40% non raggiunge i valori target di colesterolo LDL. Un discorso del tutto analogo può essere fatto per il controllo pressorio.

Per quanto riguarda le misure di *outcomes* intermedi, quali i valori di HbA_{1c}, colesterolo LDL o di pressione arteriosa, il loro utilizzo esclusivo come indicatori di qualità potrebbe non essere appropriato per diverse ragioni. Innanzitutto, l'uso di questi indicatori non permetterebbe una corretta valutazione in tutti quei casi in cui il parametro non è stato rilevato. Inoltre, i valori effettivamente raggiunti potrebbero non essere adeguati nonostante il medico abbia messo in atto tutte le strategie terapeutiche necessarie¹³, e disparità di risultati tra strutture diverse potrebbero almeno in parte essere legate a differenze di fondo delle popolazioni assistite (*case-mix*)¹⁴.

Pertanto, non è ad oggi chiaro quali caratteristiche strutturali, organizzative e procedurali siano più importanti ed efficaci nel definire la qualità della cura, in quanto direttamente correlate ai risultati clinici ottenuti. La ricerca è quindi orientata verso una progressiva ottimizzazione



Tabella I. Lista degli indicatori AMD 2004.

Generali/rapporto con diabetici attivi	
01	Distribuzione per classificazione diabete
02	Numero primi accessi
03	Distribuzione per sesso della popolazione assistita
04	Età media della popolazione assistita
05	Distribuzione della popolazione assistita per 9 classi d'età
06	Distribuzione per area geografica della popolazione assistita
Di volume di attività	
07	Diabetici visti nel periodo
Di processo	
08	Soggetti in autocontrollo glicemico
09	Visite anno per gruppi di trattamento
10	Soggetti a cui è stata eseguita almeno una determinazione di HbA _{1c}
11	Soggetti con almeno una valutazione del profilo lipidico
12	Soggetti con almeno una misurazione della pressione arteriosa
13	Soggetti monitorati per nefropatia
14	Soggetti monitorati per retinopatia diabetica
15	Soggetti monitorati per neuropatia
16	Soggetti a rischio monitorati per il piede
17	Soggetti monitorati per il piede
Di risultato intermedio	
18	HbA _{1c} media e DS (ultimo valore)
19	HbA _{1c} media e DS (ultimo valore) per tipo di diabete
20	HbA _{1c} media e DS (ultimo valore) per tipo di trattamento nei DM tipo 2
21	Andamento per 5 classi della HbA _{1c}
22	HbA _{1c} media (ultimo valore) per 9 classi di età
23	Soggetti con HbA _{1c} ≤ 7,0%
24	Soggetti con C-LDL < 100
25	Soggetti con C-LDL ≥ 130 in trattamento ipolipemizzante
26	Soggetti con C-LDL ≥ 130 non in trattamento ipolipemizzante
27	Andamento per classi del C-LDL (< 100, 100-129, 130-159, ≥ 160)
28	Soggetti con PA ≤ 130/85
29	Soggetti ipertesi con PA ≤ 130/85
30	Soggetti con PA ≥ 140/90 in trattamento antiipertensivo
31	Soggetti con PA ≥ 140/90 non in trattamento antiipertensivo

continua

segue

Di risultato intermedio	
32	Andamento per classi della PAS (≤ 135 , 135-140, 140-160, 160-200, > 200)
33	Andamento per classi della PAD (≤ 85 , 86-90, 91-100, 101-110, > 110)
34	Andamento per classi del BMI (< 25 , 25-27, 28-30, 31-40, > 40)
35	Soggetti fumatori
36	Soggetti forti fumatori (> 20 sigarette/die) su totale fumatori
37	Soggetti che hanno smesso di fumare su totale fumatori
Di esito	
38	Soggetti con retinopatia diabetica su totale monitorati per retinopatia
39	Soggetti con nefropatia diabetica su totale monitorati per nefropatia
40	Soggetti con ulcera acuta del piede verificatasi nel periodo
41	Soggetti con storia di infarto del miocardio
42	Soggetti con amputazione minore
43	Soggetti con amputazione maggiore
44	Soggetti con storia di ictus
45	Soggetti in dialisi
46	Soggetti con cecità

Riferiti al totale dei diabetici attivi nel periodo selezionato.

HbA_{1c}: emoglobina glicata; DS: deviazione standard; C-LDL: colesterolo LDL; PA: pressione arteriosa; PAS: pressione arteriosa sistolica; PAD: pressione arteriosa diastolica.

zazione del set di indicatori da impiegare, per renderlo il più possibile minimale ed efficace ¹⁰.

Obiettivi della ricerca

Il progetto QUASAR è uno studio osservazionale longitudinale condotto presso i Servizi di Diabetologia che si propone di esplorare in maniera approfondita i rapporti che esistono tra misure di struttura, processo e *outcomes* (intermedi e a lungo termine), tenendo in dovuta considerazione le caratteristiche degli assistiti.

In particolare, lo studio intende tracciare un quadro delle caratteristiche strutturali e organizzative dei servizi di diabetologia, descrivere il livello di variabilità nell'uso di procedure per lo *screening* delle complicanze macrovascolari e valutare quali indicatori, di struttura e di processo, siano in grado di predire i più importanti *outcomes* intermedi, comprendenti il controllo metabolico, i livelli pressori e lipidici, l'escrezione proteica urinaria. Inoltre, lo studio permetterà di sviluppare uno "score di qualità dell'assistenza" in grado di predire lo sviluppo a lungo termine delle più importanti complicanze macrovascolari.

Materiali e metodi

Lo studio coinvolgerà 107 Servizi di Diabetologia diffusi sull'intero territorio nazionale e un campione di 10.700 soggetti con diabete di tipo 2. Più in dettaglio, utilizzando delle apposite liste di campionamento randomizzato, ogni centro avrà il compito di identificare, nell'arco di 6 mesi, 100 pazienti con diabete di tipo 2 e di età superiore a 18 anni, a prescindere dalla durata della malattia, dal tipo di trattamento e dalla presenza di eventi cardiovascolari pregressi. I pazienti saranno selezionati tra tutti i soggetti eleggibili che afferiscono al Servizio di Diabetologia e che diano sufficienti garanzie di continuare a farsi seguire presso la struttura. All'ingresso allo studio verrà richiesta la firma del consenso informato. Saranno esclusi dall'arruolamento soggetti con patologie concomitanti gravi che riducono in maniera significativa le aspettative di vita.

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

MEDIA

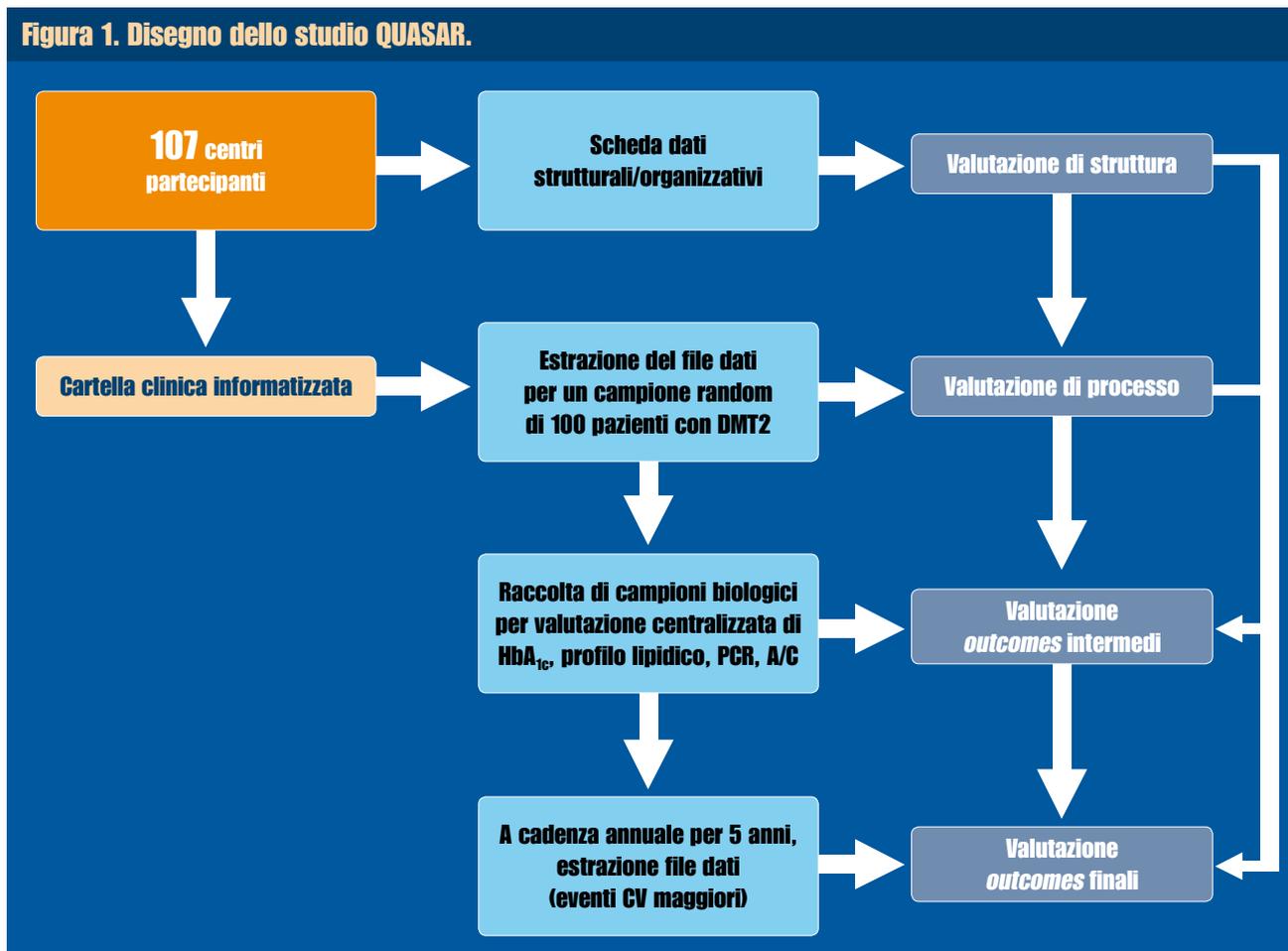
Come anticipato, lo studio QUASAR utilizzerà gli indicatori AMD per la definizione della qualità dell'assistenza ed attingerà direttamente dal file dati AMD per ottenere le informazioni necessarie, senza la necessità di compilare ulteriori schede cartacee.

Più in dettaglio, la raccolta dati riguarderà 4 dimensioni fondamentali della qualità della cura (Fig. 1):

1. *Indicatori di struttura*: al *baseline*, tramite un questionario, verranno richieste informazioni riassuntive sulle caratteristiche strutturali e organizzative dei centri partecipanti, riguardanti la sede, il personale e l'attività diabetologica.
2. *Indicatori di processo*: le 100 schede cliniche dei pazienti arruolati, redatte secondo lo schema del file dati AMD, verranno estratte dall'archivio computerizzato del centro in forma rigorosamente anonima e nel totale rispetto della privacy. Tale raccolta dati consentirà di ottenere una serie di misure di processo riguardanti il monitoraggio e i trattamenti per il diabete e le sue complicanze.

3. *Misure di esito intermedio*: al *baseline*, per ogni soggetto arruolato, verranno raccolti un campione di urine spot del mattino e uno di plasma/siero per la misurazione centralizzata dei seguenti parametri: HbA_{1c}, colesterolo totale e HDL (lipoproteine ad alta densità), trigliceridi, proteina C-reattiva, rapporto microalbumina/creatinina urinaria.
4. *Registrazione degli esiti a lungo termine*: dopo la raccolta iniziale delle informazioni, per tutti i pazienti reclutati sarà necessario, una volta all'anno per la durata di 5 anni, estrarre il file dati AMD e rilevare con particolare attenzione l'eventuale insorgenza di eventi cardiovascolari maggiori (angina, infarto miocardico acuto, procedura di riperfusione/rivascolarizzazione, attacco ischemico transitorio, ictus, vasculopatia periferica severa, ulcera,

Figura 1. Disegno dello studio QUASAR.



gangrena, amputazione, intervento di rivascularizzazione periferica, decesso e causa del decesso).

Aspetti statistici

Stima delle dimensioni del campione

Poiché è ragionevole assumere che i pazienti reclutati non possano essere considerati come osservazioni indipendenti, in quanto la qualità della cura erogata a soggetti reclutati in uno stesso centro tende a essere correlata^{14 15}, si evince che lo studio ha una natura multilivello. La stima delle dimensioni del campione ha pertanto tenuto conto della natura gerarchica dei dati. Dai dati dello studio QuED è possibile stimare un'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori (eventi cardiaci, cerebrovascolari, vascolari periferici e mortalità per cause cardiovascolari) del 3,0% annuo. Nell'arco di 5 anni è quindi ipotizzabile un tasso cumulativo di eventi pari al 15%. Assumendo che essere seguiti dai centri con adeguata qualità della cura si associ a una riduzione di tale incidenza di almeno il 30% (dal 15 al 10%) e ipotizzando che almeno il 50% dei pazienti sia seguito da strutture con qualità della cura adeguata, e se si assume che la correlazione intraclasse fra le osservazioni di uno stesso centro sia di 0,05, risulta necessario coinvolgere 107 centri, ognuno dei quali deve reclutare 100 pazienti (per un totale di 10.700 pazienti), per avere una potenza statistica del 90%.

Analisi dei dati

L'analisi dei dati prevede diverse fasi. Nella prima, si procederà a descrivere la variabilità negli aspetti strutturali e organizzativi e a valutare se e in che misura tale variabilità influenzi le misure di processo considerate. Tale analisi sarà eseguita utilizzando tecniche di regressione logistica multilivello, che includono le caratteristiche dei pazienti come variabili di primo livello (*patient case-mix*) e quelle strutturali e organizzative come variabili di secondo livello¹⁴⁻¹⁶. In queste analisi le variabili dipendenti saranno costituite da ogni singola misura di processo. Come seconda fase, si valuterà se le misure di struttura e di processo sono correlate alle misure di esito intermedio, rappresentate dai valori di HbA_{1c}, pressione arteriosa, profilo lipidico e microalbuminuria. Anche in questo caso si utilizzeranno analisi multilivello, utilizzando le variabili di *outcome* intermedio come variabili dipendenti continue (regressione multipla) o categoriche (regressione logistica). Anche in questo caso si utilizzeranno le variabili indipendenti di primo e di secondo livello già utilizzate nelle analisi precedenti. L'analisi finale sarà indirizzata alla costruzione di uno *score* di qualità dell'assistenza che sia in grado di predire

lo sviluppo delle complicanze vascolari maggiori. A tale scopo, il campione in studio verrà diviso in due sottogruppi selezionati in modo random. Sul primo sottogruppo (*learning sample*), applicando le tecniche di analisi multilivello, si testerà l'effetto delle misure di processo e di *outcome* intermedio nel predire lo sviluppo di eventi vascolari. Alle variabili singolarmente associate all'*outcome* verrà quindi attribuito un peso in base al loro valore predittivo. I pesi di ogni singola variabile verranno quindi sommati per costruire lo *score*. La capacità predittiva dello *score* così costruito verrà quindi testata sul secondo sottogruppo (*test sample*) ai fini della validazione dello *score* stesso.

Risultati attesi

I risultati di questo studio possono rappresentare un'importante evoluzione del percorso intrapreso negli ultimi anni dalle più importanti società scientifiche, AMD compresa, nell'ottica di identificare i parametri più efficaci per il monitoraggio continuo dell'assistenza diabetologica e gli aspetti della pratica clinica sui quali concentrare gli sforzi per ottenere un miglioramento della qualità della cura e una maggiore omogeneità tra i centri. Alla fine dello studio sarà anche possibile costruire uno *score* di qualità che, tenendo conto delle misure di processo e di *outcome* intermedio più rilevanti, consenta di predire il rischio di eventi maggiori e permetta quindi di quantificare in modo molto preciso la quota di eventi che può essere evitata attraverso il miglioramento della qualità dell'assistenza.

Ringraziamenti

Lo studio è stato realizzato grazie al supporto finanziario non condizionante di GlaxoSmithKline, Verona

Bibliografia

- 1 Giorda C, Nicolucci A. *Diabete mellito di tipo 2. Complicanze e rischio cardiovascolare in Italia*. Torino: Centro Scientifico Editore 2003.
- 2 Nicolucci A. *Diabete "minaccia" severa per reni, occhi, piedi e cuore*. In: *Rapporto Sociale Diabete 2003*. Associazione Medici Diabetologi - ONLUS, p. 28.
- 3 The QuED Study Group - Quality of Care and Outcomes in Type 2 Diabetes. *Attitudes of Italian physicians towards intensive metabolic control in type 2 diabetes*. *Diabetes Nutr Metab* 2000;13:149-58.
- 4 Belfiglio M, De Berardis G, Franciosi M, Cavaliere D, Di Nardo B, Greenfield S, et al. *The QuED Study Group - Quality of Care and Outcomes in Type 2 Diabetes. The relationship between physicians' self-reported target fasting blood glu-*

cose levels and metabolic control in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:423-9.

- 5 Franciosi M, Pellegrini F, De Berardis G, Belfiglio M, Sacco M, Valentini M, et al., on behalf of the QuED Study Group. *Correlates of long-term cholesterol levels in type 2 diabetic patients*. In: *38th Annual Meeting of EASD*. Budapest, Hungary, 1-5 September 2002: A310.
- 6 The QuED Study Group - Quality of Care and Outcomes in Type 2 Diabetes. *Role of organizational factors in poor blood pressure control in patients with type 2 diabetes*. *Arch Intern Med* 2003;163:473-80.
- 7 De Berardis G, Pellegrini F, Franciosi M, Belfiglio M, Di Nardo B, Greenfield S, et al., on behalf of the QuED Study Group. *Quality of Care and Outcomes in Type 2 Diabetes. A comparison between general practice and diabetes clinics*. *Diabetes Care* 2004;27:398-406.
- 8 Jencks SF, Cuerdon T, Burwen DR, Fleming B, Houck PM, Kussmaul AE, et al. *Quality of medical care delivered to Medicare beneficiaries: a profile at state and national levels*. *JAMA* 2000;284:1670-6.
- 9 Fleming BB, Greenfield S, Engelgau MM, Pogach LM, Clauser SB, Parrott MA. *The Diabetes Quality Improvement Project: moving science into health policy to gain an edge on the diabetes epidemic*. *Diabetes Care* 2001;24:1815-20.
- 10 Nicolucci A, Greenfield S, Mattke S. *Selecting indicators for the quality of diabetes care at the health systems level in OECD countries*. *Int J Qual Health Care* 2006;18(Suppl.1):26-30.
- 11 Lista Indicatori AMD 2002. http://www.aemmedi.it/Commento_file_AMD_dati_2002.doc
- 12 Cimino A, Giorda C, Meloncelli I, Nicolucci A, Pellegrini F, Rossi MC, et al. *Annali AMD 2006. Indicatori di qualità dell'assistenza diabetologica in Italia*. Torino: Stamperia Artistica Nazionale 2006.
- 13 Kerr EA, Smith DM, Hogan MM, Hofer TP, Krein SL, Bermann M, et al. *Building a better quality measure: are some patients with 'poor quality' actually getting good care?* *Med Care* 2003;41:1173-82.
- 14 Greenfield S, Kaplan SH, Kahn R, Ninomiya J, Griffith JL. *Profiling care provided by different groups of physicians: effects of patient case-mix (bias) and physician-level clustering on quality assessment results*. *Ann Intern Med* 2002;136:111-21.
- 15 Kerry SM, Bland JM. *Sample size in cluster randomisation*. *BMJ* 1998;316:549.
- 16 Snijders TAB, Bosker RJ. *Multilevel analysis. An introduction to basic and advanced multilevel modeling*. London: SAGE Publications 1999.

Studio QUASAR

Comitato scientifico

Antonio Ceriello, Marco Comaschi, Carlo Coscelli, Domenico Cucinotta, Salvatore De Cosmo, Antonio Nicolucci, Maria C.E. Rossi, Umberto Valentini, Giacomo Vespasiani, Patrizia Di Blasi, Francesco Bamfi, Antonio Olivieri

Laboratorio centralizzato

Paolo Mocarelli, Stefano Signorini

Centro di coordinamento

Barbara Di Nardo, Sonia Ferrari, Marco Piaggione

Centri partecipanti (in ordine cronologico di adesione al progetto):

F. Giannini, A. Di Carlo (Lucca); C. Baggione (Firenze); D. Mannino (Reggio Calabria); A. Venezia (Matera); C. Cazzalini (Crema); N. Musacchio, A. Lovagnini Scher (Cusano Milanino, MI); G. Vespasiani, M. Santangelo (San Benedetto del Tronto, AP); G.P. Carlesi (Novi Ligure, AL); P. Fogliani (Fermo, AP); S. Sposito (Velletri, RM); A. Nogara, A. Boscolo Bariga (Chioggia, VE); P. Tatti, F. Costanza (Marino, RM); A. Urbani (Roma); I. Tanganelli (Siena); G. Marelli (Desio, MI); S. Manfrini (Senigallia, AN); G. Testori, N. Cerutti (Milano); C. Suraci, S. Leotta (Roma); D. Richini, G. Garatti (Esine, BS); C. Taboga, B. Catone (Gemona del Friuli, UD); G. Ghisoni, G.M. Zavarise (Genova); F. Gregorio (Fabriano, AN); A. Torri, D. Sommariva (Garbagnate Milanese, MI); V. Manicardi (Montecchio Emilia, RE); M. Balsanelli (Lido di Ostia, RM); G. Testa (Roma); C. Giovannini (Reggio Calabria); G. Cordaro (Ramacca, CT); G. Reina (Adrano, CT); A.M. Cernigoi (Monfalcone, GO); C. Capellini, V. Bertone (Bergamo); G. Cicioni (Terni); C. Marino (Gubbio, PG); G. Divizia (Spoleto, PG); E. Rastelli (Riccione, RN); M. Di Mauro (Catania); E. Bosi, L. Falqui (Milano); F. Galeone, A.V. Magiar (Pescia, PT); D. Cucinotta, A. Di Benedetto, N. De Blasi (Messina); G. Santantonio (Civitavecchia, RM); L. Sciangula (Mariano Comense, CO); R. Iannarelli (L'Aquila); G. Magro (Cuneo); C. Caravaggi (Abbiategrosso, MI); G. Garrapa, L. Cotti, M. Montoni, E. Landini, L. Giambartolomei, B. Pieretti (Fano, PS); P. Mascetti (Como); A. Aiello (Campobasso); P. Di Berardino, P. Colleluori (Atri, TE); P. Pata, G. Lo Greco (Messina); L. Zenari (Negrar, VR); G. Mariani (Milano); F. Chiaromonte, A. Malarbi (Roma); L. Carboni (Cagliari); M. Rossi, L. Sambuco (Grosseto); A. Arcangeli (Prato); G. Maolo (Macerata); S. Turco, G. Riccardi (Napoli); P. Melandri (Lugo, RA); P. Di Bartolo, F. Cannatà (Ravenna); A. Lo Presti, F. Maggio (Marsala, TP); R. Sturaro (Sanremo, IM); M. Albanese (Marina di Gioiosa Jonica, RC); A. Gigante, A.M. Cicalò, C. Clausi (Nuoro); U. Valentini, L. Rocca (Brescia); S. Cervone, G. Arpaia (San Marco in Lamis, FG); L. Confortin (Castelfranco Veneto, TV); R. Amoretti (Roma); G. Ghilardi (Clusone, BG); C. Schiantarelli, M. Lorena (Mortara, PV); A. Clementi (Roma); A. Chiambretti, R. Fornengo (Chivasso, TO); G. Mattina (Palermo); M. Boemi (Ancona); A. Pipitone (Adria, RO); D. Zavaroni, U. De Johannon (Piacenza); G. Saglietti (Omegna, VB); A. Basso, E. Brun, M. Strazzabosco, M. Simoncini (Vicenza); M. Vasta (Urbino); S. De Cosmo, V. Trischitta (S. Giovanni Rotondo, FG); M. Massi Benedetti (Perugia); A. Travaglini, A. Puxeddu (Terni); M. Velussi (Aurisina, TS); R. Candido, P. Dal Col (Trieste, TS); R. Scalpone (Roma); F. Mastinu (Oristano); M. Comoglio, C. Giorda, R. Manti, G. Miotto (Moncalieri, TO); C. Vincenti (Maglie, LE); V. Paciotti (Avezzano, AQ); C. Giacchetto (Caltanissetta); J. Grosso (Castel Di Sangro, AQ); E. D'Ugo (Gissi, CH); M. Pupillo (Lanciano, CH); A. Massidda (Lanusei, NU); M. Tagliaferri (Larino, CB); A. Zocca, M. Picca (Milano); S. Gentile (Napoli); M.B. Diodati (Sulmona, AQ); P. Acler (Trento); G. Armentano (Rossano, CS).

Caso clinico: 1° step

Filomena, 61 anni, temperamento ansioso. Sa di essere diabetica da oltre 10 anni. Assume regolarmente 850 mg di metformina a pranzo e a cena ottenendo un buon controllo metabolico (ultima emoglobina glicata [HbA_{1c}] 6,8%). È in leggero soprappeso (*Body Mass Index* [BMI] 26,5), non presenta alterazioni significative dei lipidi plasmatici (ultimo LDL 105 mg/dl), la funzione renale è normale (*clearance* stimata con la formula di Cockcroft 98 ml/min), non ha mai fumato. Da 4 anni, avendo riscontrato valori pressori lievemente elevati (150/90 mmHg) assume quotidianamente 20 mg di lisinopril che le consentono di mantenere la pressione arteriosa intorno a 130/84 mmHg.

La vita di Filomena scorreva tranquilla fino a un anno e mezzo fa, quando ha scoperto di aver sviluppato un carcinoma dell'endometrio per il quale ha dovuto essere sottoposta a isterectomia e annessectomia. Si è sempre sottoposta ai controlli prescritti ed è attualmente in follow-up senza segni di ripresa della malattia.

Obiettivi

1. Informare sui sintomi e segni che possono far sospettare uno scompenso cardiaco in fase iniziale.
2. Discutere su quali sono gli esami strumentali necessari per confermare la diagnosi di scompenso cardiaco.
3. Discutere rischi e benefici della terapia farmacologica dello scompenso cardiaco e le modalità di somministrazione dei diversi farmaci.
4. Analizzare rischi e benefici della terapia con metformina in un paziente diabetico con scompenso cardiaco.

Gaetano D'Ambrosio,
Alessandro Filippi*,
Gerardo Medea**

Area Metabolica SIMG Bari;

* Area Cardiovascolare SIMG Bergamo;

** Area Metabolica SIMG Brescia

Uno scompenso inaspettato?

Viene in ambulatorio per mostrare l'esito (del tutto negativo) dell'ultima TAC addome e degli esami di laboratorio. Dopo la solita lunga discussione sul significato prognostico dell'esito dei suoi controlli periodici, Filomena confessa che da alcuni mesi accusa astenia, facile faticabilità e dispnea nel compiere i piccoli sforzi che prima affrontava quotidianamente senza alcuna difficoltà. Teme che questi sintomi siano un segno di una possibile recidiva della neoplasia.

Il medico decide allora di visitarla. La pressione arteriosa è 120/80 mmHg. I toni cardiaci sono ritmici ma lievemente tachicardici (90 b/min), l'auscultazione dei campi polmonari rivela crepitii inspiratori alle basi. È presente lieve edema pretibiale e perimalleolare.

L'ultimo elettrocardiogramma (ECG) registrato in cartella risale a poco meno di un anno fa ed è così refertato: "Ritmo sinusale regolare a 80 b/min, deviazione assiale sinistra, ipertrofia ventricolare sinistra con diffuse alterazioni aspecifiche della ripolarizzazione ventricolare". La paziente non ha mai eseguito, almeno negli ultimi 5 anni, un ecocardiogramma.

Il medico sospetta uno scompenso cardiaco e invia la paziente a consulenza cardiologica. Richiede inoltre un controllo dei seguenti esami: urine, glicemia a digiuno, emoglobina glicata e creatinina.

Domanda

Poiché Filomena è ipertesa e diabetica, il medico avrebbe dovuto consigliarle di sottoporsi a ecocardiogramma, anche in assenza di sintomi, per la valutazione dello

Corrispondenza

Gaetano D'Ambrosio
d.ambrosio.gaetano@simg.it

spessore delle pareti ventricolari e il riconoscimento precoce di una eventuale alterazione della loro contrattilità?

Risposta

Le recenti linee guida dell'ADA (*American Diabetes Association*)^{1,2} non raccomandano esplicitamente di sottoporre il paziente diabetico e iperteso a valutazione ecocardiografica. Le linee guida europee sull'ipertensione³, invece, raccomandano di sottoporre a ecocardiogramma il paziente iperteso non solo per individuare l'eventuale ipertrofia delle pareti del ventricolo sinistro, ma anche per valutarne la contrattilità globale e segmentarla anche se non vengono fornite indicazioni operative su quali pazienti sottoporre preferenzialmente all'esame. La *Consensus Conference* sui modelli gestionali nello scompenso cardiaco⁴, tenutasi a Firenze nel dicembre 2005, ha stabilito: a) che la disfunzione asintomatica del ventricolo sinistro dovrebbe essere oggetto di *screening*; b) che il Medico di Medicina Generale è il primo attore nell'identificazione dei pazienti a rischio; c) che lo *screening* è raccomandato esclusivamente nei pazienti ad alto rischio; d) che i pazienti ad alto rischio comprendono i diabetici e gli ipertesi con danno d'organo.

Nel nostro caso, in base al documento di consenso, la signora Filomena, diabetica e ipertesa con segni elettrocardiografici di ipertrofia ventricolare sinistra, avrebbe dovuto essere sottoposta a esame ecocardiografico.

Caso clinico: 2° step

Dopo 2 settimane Filomena torna dal suo medico per mostrargli gli esami richiesti dal cardiologo che ha effettuato presso un centro di diagnostica cardiovascolare. Ella, infatti, non è stata in grado di attendere l'appuntamento per il controllo dallo specialista avendo capito che dagli esami sono emerse novità non piacevoli e perciò è impaziente di sapere cosa altro le è capitato.

- *ECG*: "RS a 66/m, ridotta progressione di R in V1-V4. Deviazione assiale sn. Diffuse anomalie aspecifiche della ripolarizzazione".
- *Ecocardiogramma*: "Ventricolo sinistro di aspetto globoso, lievemente dilatato, lievemente ipocontrattile, con alterazioni della cinetica segmentaria più marcate a livello del setto interventricolare anteriore e posteriore medio e basale. FE 42%. Rigurgito mitralico lieve-moderato".
- *Scintigrafia perfusionale da sforzo*: "Deficit irreversibile di captazione del radiofarmaco riferibile a necrosi del miocardio che interessa la porzione medio-basale del setto".

L'esito degli esami di laboratorio è il seguente: HbA_{1c}



6,9%, glicemia a digiuno 130 mg/dl, urine neg, creatinina 0,9 mg/dl.

Domanda

In che modo è possibile interpretare l'esito degli esami eseguiti dalla paziente alla luce della sintomatologia riferita?

Risposta

L'ecocardiogramma documenta inequivocabilmente un deficit della funzione sistolica (FE 42%) del ventricolo sinistro, quantificata dalla compromissione significativa della frazione di eiezione. Questo dato, associato alla sintomatologia tipica accusata dalla paziente, consente di porre la diagnosi di scompenso cardiaco al II stadio NYHA (*New York Heart Association*) (Tab. I). L'esame rivela, inoltre, una compromissione distrettuale della contrattilità delle pareti del ventricolo sinistro evidenziando un danno maggiore a carico della porzione media e basale del setto interventricolare. La presenza di alterazioni segmentare della cinetica ventricolare è un aspetto tipico della cardiopatia ischemica. La scintigrafia da sforzo, infatti, mostra un deficit di captazione irreversibile corrispondente, dal punto di vista topografico, alle alterazioni della cinetica documentate dall'eco. Il quadro è suggestivo di un pregresso infarto del miocardio, anche se Filomena non ha mai accusato alcuna sintomatologia che potesse essere riferita a episodi di ischemia miocardica acuta.

È noto che l'ischemia miocardica nei pazienti diabetici è spesso asintomatica (cosiddetta cardiopatia ischemica "silente") e che può manifestarsi clinicamente quando è già in uno stadio avanzato. Lo stesso infarto del miocardio può verificarsi in assenza di sintomatologia ste-

Tabella I. Stadiazione dello scompenso cardiaco secondo la New York Heart Association (NYHA).

Classe	Sintomi
I	<i>Nessuna limitazione</i> : l'attività fisica abituale non provoca astenia, dispnea, né palpitazioni
II	<i>Lieve limitazione dell'attività fisica</i> : benessere a riposo, ma l'attività fisica abituale provoca affaticamento, dispnea, palpitazioni o angina
III	<i>Grave limitazione dell'attività fisica</i> : benessere a riposo, ma attività fisiche di entità inferiore a quelle abituali provocano sintomi
IV	<i>Incapacità a svolgere qualsiasi attività senza disturbi</i> : sintomi di scompenso sono presenti anche a riposo, con aumento dei disturbi a ogni minima attività



nocardica e senza lasciare le tipiche alterazioni (onde Q) sull'elettrocardiogramma.

Un'ischemia miocardica è documentabile in oltre il 20% dei pazienti con diabete di tipo 2 in assenza di sintomi o segni suggestivi di cardiopatia ischemica. Non esistono, però, evidenze sufficienti per definire una strategia di *screening* applicabile, con un rapporto costo/beneficio accettabile, a una così numerosa popolazione di soggetti a rischio ⁵.

Le linee guida nazionali sulla prevenzione cardiovascolare dei pazienti diabetici ⁶ consigliano di eseguire annualmente un ECG in tutti i pazienti. Nei pazienti ad alto rischio ($\geq 20\%$) suggeriscono di eseguire un ECG da sforzo o una scintigrafia da sforzo o con stress farmacologico o ecocardiografia con stress farmacologico. In caso di negatività tali esami andrebbero ripetuti dopo un intervallo di tempo variabile per ciascun paziente (da 1 a 3 anni).

In attesa che vengano formulate raccomandazioni condivise su questa importante tematica, resta fermo il principio di considerare il paziente diabetico, anche se non presenta sintomi né altri fattori di rischio, come un soggetto ad elevato rischio cardiovascolare.

Caso clinico: 3° step

Per il medico di Filomena, alle difficoltà legate alla complessa gestione clinica del caso, si aggiunge il gravoso e difficile compito di comunicare alla paziente che, dopo il tumore, ha un altro pericoloso nemico da combattere! Egli perciò, avendo visto confermato dalle valutazioni

strumentali il suo sospetto di scompenso cardiaco, invita la paziente a tornare dal cardiologo e le consiglia di aggiungere alla terapia in atto ASA (acido acetilsalicilico) 100 mg/die e idroclorotiazide 25 mg/die.

Dopo una settimana Filomena torna con l'esito della visita cardiologica di controllo.

Lo specialista ha fatto diagnosi di "insufficienza cardiaca cronica in soggetto con cardiopatia infartuale, diabete mellito tipo 2" e suggerisce di continuare la terapia con metformina, lisinopril, idroclorotiazide e ASA e iniziare un trattamento con un β -bloccante. In particolare prescrive bisoprololo alla dose di 1,25 mg/die con incrementi settimanali di 1,25 mg fino a 5 mg, dose da mantenere per 4 settimane per poi effettuare nuovo controllo cardiologico.

Nel portare l'esito della visita specialistica, la paziente chiede al suo medico se è d'accordo con la nuova terapia: è particolarmente preoccupata perché il cardiologo le ha chiesto di farsi controllare settimanalmente il cuore e la pressione.

Domanda

La comorbilità diabete mellito/scompenso cardiaco comporta dei problemi nella gestione della terapia farmacologica? In particolare, vi sono controindicazioni alla terapia con β -bloccanti nel paziente diabetico? La terapia antidiabetica seguita dal paziente è compatibile con la diagnosi di cardiopatia ischemica e scompenso cardiaco cronico?

Risposta

I β -bloccanti, insieme agli ACE-inibitori rappresentano i capisaldi del trattamento farmacologico dello scompenso cardiaco. Questi farmaci, infatti, rallentano l'attivazione del sistema adrenergico e del sistema renina-

Tabella II. I farmaci per il trattamento dello scompenso cardiaco cronico (linee guida ESC 2005).

	<i>β-bloccanti</i>	<i>ACE-inibitori</i>	<i>Sartani</i>	<i>Diuretici</i>	<i>Anti aldosteronici</i>	<i>Digitalici</i>
Disfunz. asintom.	Post-IM	Indicati	Se ACE-i non tollerati	No	IMA recente	FA
NYHA II	Indicati	Indicati	Indicati con o senza ACE-i	Indicati se ritenzione di fluidi	IMA recente	FA o RS e miglioram.
NYHA III	Indicati (specialista)	Indicati	Indicati con o senza ACE-i	Indicati, assoc. di diuretici	Indicati	Indicati
NYHA IV	Indicati (specialista)	Indicati	Indicati con o senza ACE-i	Indicati, assoc. di diuretici	Indicati	Indicati



Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

angiotensina, che rappresenta il principale substrato fisiopatologico dello scompenso cardiaco fin dalle sue prime fasi (Tab. II). Inoltre, si sono dimostrati capaci di modificare la storia naturale della malattia aumentando la sopravvivenza dei pazienti. Le evidenze suggeriscono che i farmaci attivi sul sistema renina-angiotensina possono essere utilizzati in tutti gli stadi dello scompenso, anche nella fase di disfunzione asintomatica. Ciò vale anche per i β -bloccanti con la limitazione che in fase di disfunzione asintomatica sono raccomandati solo nel post-infarto.

Nel caso di Filomena, quindi, l'indicazione al trattamento con β -bloccante è pienamente giustificata dal punto di vista strettamente cardiologico. Sappiamo però che, a differenza degli ACE-inibitori, i β -bloccanti hanno un effetto metabolico negativo. Per questa ragione, oltre che per il rischio che possano mascherare i sintomi di una crisi ipoglicemica, sono stati spesso sconsigliati nel paziente diabetico e tuttora il loro utilizzo nella terapia dello scompenso cardiaco nel diabetico è piuttosto limitato. Una metanalisi condotta nel 2003 su trial che avevano utilizzato diversi β -bloccanti ⁷ ha dimostrato che i pazienti diabetici con scompenso cardiaco cronico ricevono un beneficio in termini di sopravvivenza, anche se in misura minore rispetto ai pazienti non diabetici. Una metanalisi più recente ⁸, condotta su studi che hanno utilizzato il solo carvedilolo, ha documentato un beneficio significativo, in termini di riduzione della mortalità, di entità paragonabile nei pazienti diabetici e non diabetici. Alla luce di queste evidenze, le remore relative all'utilizzo dei β -bloccanti nel paziente diabetico con scompenso cardiaco cronico dovrebbero essere superate.

Resta la difficoltà di gestire una terapia che necessita di un aggiustamento progressivo della posologia, richiede controlli periodici della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca, non determina un rapido miglioramento dei sintomi i quali, anzi, possono subire inizialmente un leggero peggioramento. Un approccio terapeutico non semplice, quindi, nell'ambito del quale il Medico di Medicina Generale può svolgere un ruolo di grande rilievo sia nella gestione del farmaco, sia nell'educazione del paziente. Non è un caso, infatti, che Filomena sia ricorsa dal suo medico non solo per farsi ripetere la prescrizione, ma anche per ricevere istruzioni, chiarimenti e rassicurazioni in ordine alla nuova terapia.

Nell'approccio iniziale alla terapia dello scompenso, il medico di Filomena ha preferito limitarsi a somministrare un diuretico, opzione giustificata dalla presenza di edemi agli arti inferiori, lasciando allo specialista l'impostazione della terapia β -bloccante. Si tratta di una scelta personale, coerente con quanto riportato dal documento di consenso il quale, tuttavia, non esclude la



possibilità che il Medico di Medicina Generale possa impostare e ottimizzare autonomamente la terapia dello scompenso in condizioni di stabilità.

Si pone poi il problema se la terapia antidiabetica, già effettuata dalla paziente, debba essere modificata alla luce della nuova diagnosi di scompenso cardiaco in cardiopatia ischemica. In effetti, la metformina è controindicata in presenza di insufficienza cardiaca a causa del rischio di indurre una pericolosa acidosi lattica, nonostante abbia dimostrato di essere efficace nel ridurre la mortalità nei pazienti diabetici obesi. Anche i più recenti "glitazoni" sono controindicati in presenza di cardiopatia per la loro capacità di determinare ritenzione idrica e, quindi, di precipitare o aggravare lo scompenso cardiaco. In realtà la problematica è più complessa. È stato rilevato che la metformina, nonostante le limitazioni imposte dalle autorità regolatorie, viene ancora impiegata in pazienti con scompenso cardiaco ⁹. Alcuni studi recenti dimostrerebbero che la terapia con metformina non è associata a un aumentato rischio di scompenso ¹⁰ e che il suo utilizzo nei pazienti con scompenso cardiaco, in monoterapia o in associazione con le sulfaniluree, è associato a morbilità e mortalità più basse rispetto ai pazienti trattati con sola sulfanilurea ¹¹. Il dibattito è tuttora aperto.

Considerazioni conclusive

Esistono correlazioni fisiopatologiche, cliniche ed epidemiologiche tra diabete mellito e scompenso cardiaco. La prevalenza del diabete nei pazienti con scompenso cardiaco cronico supera il 20% rispetto al 4-6% che si riscontra nella popolazione generale. D'altra parte è stato dimostrato che i diabetici, soprattutto se con controllo glicemico insufficiente, hanno un rischio aumentato di scompenso cardiaco. Il legame tra le due patologie è molteplice. I fattori di rischio associati al diabete, soprattutto l'ipertensione, possono esercitare un ruolo importante. In secondo luogo, il diabete favorisce l'aterosclerosi coronarica e, quindi, la cardiopatia ischemica che, a sua volta, è la più frequente causa di scompenso cardiaco. Inoltre, studi clinici e sperimentali hanno evidenziato la possibilità che il diabete causi una vera e propria cardiomiopatia determinata dalla microangiopatia o da fattori metabolici. È inoltre possibile che le alterazioni neuroendocrine che costituiscono il substrato fisiopatologico dello scompenso possano interferire negativamente sul metabolismo glucidico.

La coesistenza di queste due patologie, che spesso si sovrappongono ad altri importanti problemi di salute, rappresenta una vera e propria sfida per il Medico di Medicina Generale. Questi, infatti, deve saper gestire le



complesse problematiche, non solo di tipo strettamente biologico, connesse con la comorbilità in un ambito nel quale i riferimenti scientifici sono in continua, rapida evoluzione.

A questo impegno, oggi si aggiunge quello di identificare il più precocemente possibile la disfunzione del ventricolo sinistro, che prelude allo scompenso cardiaco sintomatico, in quanto ciò rende possibile attuare interventi terapeutici in grado di modificare positivamente il decorso della malattia. In questa ottica, i pazienti diabetici, soprattutto in presenza di complicanze o di cattivo controllo metabolico, sono da sorvegliare con particolare attenzione.

Bibliografia

- ¹ American Diabetes Association. *Standards of medical care in diabetes - 2007*. Diabetes Care 2007;30(Suppl.1):S4-41.
- ² Arauz-Pacheco C, Parrott MA, Raskin P. *The treatment of hypertension in adult patients with diabetes*. Diabetes Care 2002;25:134-47.
- ³ European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. *2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension*. J Hypertens 2003;21:1011-53.
- ⁴ www.anmco.it
- ⁵ Ali YS, Maron DJ. *Screening for coronary disease in diabetes: when and how*. Clinical Diabetes 2006;24:169-73.
- ⁶ Rivellese AA, Pujia A, Trimarco B, Schweiger C, Riccardi G, Medea G, et al. *Linee guida per la prevenzione CV nel paziente diabetico*. Diabete 2002;14:363-74.
- ⁷ Haas SJ, Vos T, Gilbert RE, Krum H. *Are beta-blockers as efficacious in patients with diabetes mellitus as in patients without diabetes mellitus who have chronic heart failure? A meta-analysis of large-scale clinical trials*. Am Heart J 2003;146:848-53.
- ⁸ Bell DS, Lukas MA, Holdbrook FK, Fowler MB. *The effect of carvedilol on mortality risk in heart failure patients with diabetes: results of a meta-analysis*. Curr Med Res Opin 2006;22:287-96.
- ⁹ Masoudi FA, Wang Y, Inzucchi SE, Setaro JF, Havranek EP, Foody JM, et al. *Metformin and thiazolidinedione use in medicare patients with heart failure*. JAMA 2003;290:81-5.
- ¹⁰ Maru S, Gibowski L, Kock GG, Petri H, Stender M, White AD, et al. *Antidiabetic drugs and heart failure risk in patients with type 2 diabetes in the U.K. primary care setting*. Diabetes Care 2005;28:20-6.
- ¹¹ Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA, Tsuyuki RT, Johnson JA. *Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure*. Diabetes Care 2005;28:2345-51.

Il Congresso dell'IDF a Città del Capo

L'International Diabetes Federation (IDF) tiene i suoi congressi ogni tre anni, cambiando ogni volta continente. Dopo il Messico (2000) e l'Europa (Parigi, 2003), questa volta è toccato alla splendida Capetown. Una città fantastica, dove nel bel mezzo del centro sorge una maestosa montagna a forma di tavola (The Table Mountain), che, alla sera, si ricopre di una tovaglia di nebbia. Dove ogni giorno si registra il passaggio di tutte le stagioni, dal caldissimo sole al vento sferzante, alla pioggerella primaverile. La gente qui è ospitale, amichevole, sempre disponibile a parlare, soprattutto della grande conquista di libertà acquisita dopo la liberazione di Nelson Mandela, che ha portato alla luce del mondo civile le distorsioni del razzismo e dell'apartheid, oggi davvero non più visibili nel tessuto della città.

I congressi dell'IDF hanno davvero un'identità tutta propria, completamente diversa dai congressi scientifici che l'American Diabetes Association (ADA) o l'European Association for the Study of Diabetes (EASD) svolgono ogni anno: si incontrano studiosi di tutte le parti del mondo, ma soprattutto persone che quotidianamente operano sul campo di realtà diverse e lontane. Gli stand delle associazioni dei vari paesi inondano tutto il piano terreno dell'immenso Convention Center: i colori dell'Africa vicini alla spartana presentazione delle associazioni dell'Est europeo, al fianco delle evolute realtà americane, britanniche, italiane. Ma tutti hanno un impegno comune: lavorare per migliorare l'assistenza al diabete, nella ricerca scientifica come nell'organizzazione pratica di sistemi di tutela della salute. E, soprattutto, comunicare tra di loro, scambiare esperienze, idee, proposte. Anche quest'anno è stato così.

Certo, poi c'è anche l'aspetto scientifico puro, la comunicazione delle maggiori novità provenienti dai grandi trial

clinici. Quest'anno c'era una grande attesa per i risultati dello studio ADOPT (*A Diabetes Outcome Progression Trial*), un trial di cinque anni che aveva l'obiettivo di valutare l'efficacia di tre importanti classi di farmaci in monoterapia nei diabetici di tipo 2 di insorgenza recente e mai precedentemente trattati con terapia farmacologica. Lo studio non ha deluso le aspettative: certo, come sempre, è stato discusso, criticato per alcune conclusioni tratte dagli autori, ma nel complesso ha detto molte cose importanti. Ha detto certamente che la monoterapia con rosiglitazone appare più efficace nel mantenere più a lungo nel tempo il compenso metabolico, prima di dover passare a un'associazione di più farmaci; ma ha contemporaneamente dimostrato come ciò avvenga a fronte di un incremento sensibile e costante nel tempo del peso corporeo dei pazienti trattati, con un discreto eccesso di casi di scompenso cardiaco e di fratture ossee nella popolazione femminile. Se il lavoro voleva dimostrare un'azione di risparmio delle β -cellule da parte dei tiaminozolidindioni, è riuscito nel suo intento; se l'obiettivo era quello di suggerire un'indicazione alla monoterapia con rosiglitazone, ha fallito totalmente: i dati presentati hanno infatti dato a tutti l'impressione che sia meglio anticipare l'associazione farmacologica per ottenere i migliori *outcomes* possibili, col minor danno da eventi avversi.

Un altro studio molto atteso, sebbene con numerosità di gran lunga inferiore di soggetti studiati, era il trial SERENADE (*Study Evaluating Rimonabant Efficacy in Drug-Naive Diabetic Patients*), svolto su pazienti diabetici con l'uso del rimonabant, un farmaco antagonista dei recettori CB1, già in commercio negli Stati Uniti come antiobesità. Lo studio ha dimostrato un discreto effetto ipoglicemizzante del farmaco, ma sembra abbastanza chiaro come tale effetto sia secondario alla reale riduzione del peso corporeo, più che primitivamente della molecola.

Le elezioni alle cariche dell'IDF hanno visto la conferma di Massimo Massi Benedetti nel ruolo di vicepresidente dell'Associazione, un ruolo che l'amico Massimo sta svolgendo con il consueto impegno e dedizione, soprattutto verso le istituzioni sovranazionali. È di pochissimi giorni fa la definitiva approvazione da parte dell'Assemblea delle Nazioni Unite di una deliberazione di estrema rilevanza, che riconosce l'importanza della malattia diabetica e la necessità che ogni stato membro si doti degli strumenti più adeguati per la cura e la tutela dei diritti delle persone affette dalla malattia.

Andrea Comaschi

Responsabile Ufficio Stampa Aristeia International, Roma

Report Congresso Nazionale della Società Italiana di Medicina Generale

Consueto appuntamento nazionale dei medici della Società Italiana di Medicina Generale nella cornice del Palazzo dei Congressi di Firenze.

Congresso, peraltro, caratterizzato da una forte connotazione di politica sanitaria che ha visto, dopo anni di difficili rapporti, la partecipazione ai lavori della presidenza nazionale della FIMMG, sindacato più rappresentativo della medicina generale.

L'inaugurazione alla presenza del presidente C. Cricelli e del segretario nazionale G. Melillo ha rappresentato un momento di alta valenza di politica professionale e sanitaria.

La riapertura del dialogo ha fornito finalmente le basi per gli sviluppi di un tavolo tecnico comune che coinvolga tutti gli esponenti delle società scientifiche e delle associazioni professionali e che abbia come unico scopo, ciascuno per le proprie competenze, il progresso scientifico professionale della Medicina Generale.

Molto seguite le tre sessioni riguardanti l'area metabolica, che hanno avuto come filo conduttore comune la gestione clinica del diabete e le esperienze di governo clinico.

Nella prima sessione, "Diabete tipo due e complicanze cardiovascolari", sono stati presentati i dati delle esperienze di *clinical governance* nella Medicina Generale.

Molto interessante la relazione del dottor L.G. Mantovani sugli aspetti economici del DMT2 su costi diretti e indiretti della malattia, delle complicanze e della gestione del paziente complicato.

Il dottor G. Medea ha riferito dell'esperienza nell'AUSL di Brescia oramai consolidata e riferimento nazionale per tutti i progetti di gestione integrata del diabete tipo 2. Nella stessa sessione il dottor L. Pulcino ha riferito sulla comunicazione in Medicina Generale riportando i dati dell'esperienza su pazienti diabetici a Caserta.

La seconda sessione, "Clinical governance del DMT2 in Medicina Generale: metodi studi e risultati", ha trattato gli aspetti della gestione clinica del paziente diabetico e

i relativi percorsi di terapia (a cura del dottor G.B. Giorda) e l'analisi di tecniche innovative nel monitoraggio continuo della glicemia analizzando l'importanza di questa metodica relativamente semplice (a cura del dottor M. Velussi).

Il dottor G. Medea ha infine relazionato sui dati del progetto DECOR, prima esperienza di *clinical governance* in diabetologia e di assistenza al paziente diabetico in Medicina Generale.

La sessione è terminata con la presentazione e analisi dei dati effettuata dal dott. B. Nolelletto e dalla presentazione dei casi clinici da parte del dott. I. Paolini.

Nella terza sessione il dott. O. Brignoli e il prof. M. Caruba hanno riferito, ciascuno dal proprio punto di vista, i risultati dello studio IDEA riportando le evidenze sulla circonferenza addominale e su soprappeso e obesità con valutazione dei fattori di rischio cardiovascolare e delle dislipidemia in Medicina Generale.

Particolarmente interessanti sono apparsi i dati di prevalenza per diabete e ipertensione.

Tutte le sessioni hanno registrato una grande affluenza di congressisti e un'attenta partecipazione alle relazioni.

Umberto Alecci

Medico di Medicina Generale,
Società Italiana di Medicina Generale

Corrispondenza

umalecci@tin.it

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

MEDIA

Web e obesità

<http://www.obesita.org/>

Questo sito è dedicato a offrire un'informazione sulle cause, l'epidemiologia e le problematiche connesse all'obesità. Fornisce inoltre utili informazioni riguardanti il trattamento medico nutrizionale, l'uso di farmaci e l'approccio psicologico.



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

Presenta numerose informazioni sulla patologia, vari aggiornamenti sullo sviluppo della ricerca e un forum tematico.

<http://www.sicob.org/>

In questo sito, realizzato dalla Società Italiana Chirurgia dell'Obesità, si possono trovare numerose informazioni sulle indicazioni e sulle tecniche chirurgiche della terapia dell'obesità. Si possono inoltre utilizzare alcune *utility* per calcolare il *Body Mass Index* (BMI), conoscere la composizione degli alimenti, calcolare il contenuto calorico di un pasto.



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



Il sito del gruppo Comunicazione dell'Associazione Medici Diabetologi si è recentemente arricchito con la rubrica *Obesity Scan*, che presenta settimanalmente news mirate al problema dell'obesità e delle sue complicanze.

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



Nell'area metabolica del sito della SIMG sono riportate le numerose attività svolte dalla società nell'ambito della prevenzione e trattamento dell'obesità.

<http://www.iaso.org/>

International Association for the Study of Obesity

Questa organizzazione raggruppa oltre 50 società nazionali per lo studio dell'obesità. Vi si possono trovare numerosi documenti sull'epidemiologia dell'obesità e numerosi aggiornamenti sulla ricerca. Attraverso numerosi *link* è possibile accedere ai siti delle varie società che partecipano alla *International Association for the Study of Obesity* (IASO).

Antonino Cimino

U.O. Diabetologia, Spedali Civili, Brescia

Corrispondenza

cimino@spedalicivili.brescia.it

L'ipoglicemia

Con il termine di ipoglicemia si intende una riduzione della quantità di zucchero (glicemia) nel sangue tale da determinare l'insorgenza di sintomi che regrediscono con il ripristino dei normali livelli di glicemia.

Non è possibile definire un valore di glicemia assoluto sotto il quale si possa sempre, e per tutti i soggetti, parlare di ipoglicemia. Spesso i disturbi si avvertono per una glicemia di 50 mg/dl, ma possono comparire per valori più alti (60-70 mg/dl), specie in individui in cui le medie glicemiche risultano elevate. Al contrario, in corso di terapia con insulina, valori di 40 mg/dl possono, ancora, non causare alcun disturbo.

È, in particolare, il nostro cervello che ha le più alte richieste di zucchero a scopo energetico. Potremmo dire che lo zucchero rappresenta la "benzina" affinché il "motore" cervello possa funzionare. Le riserve, la "banca" dello zucchero per il nostro cervello, sono sufficienti solo per pochi minuti. Le funzioni del cervello sono quindi totalmente dipendenti dallo zucchero nel sangue e iniziano a deteriorarsi per valori di 60-70 mg/dl di glicemia.

Sia il tuo Medico di Medicina Generale sia il Medico Diabetologo ti invitano con continuità e determinazione a controllare nel miglior modo possibile i livelli di glicemia con l'obiettivo di "farti star bene" e, nel tempo, di prevenire la comparsa delle complicanze del diabete che, come tu sai, possono essere gravi e invalidanti. Le medicine assunte per raggiungere questo fondamentale e vitale obiettivo, siano esse le pastiglie, le iniezioni di insulina o una loro associazione, potrebbero essere responsabili di un eccessivo abbassamento dello zucchero nel sangue e causare un episodio di ipoglicemia.

I "disturbi" dell'ipoglicemia e... la loro cura

I disturbi più frequenti che l'ipoglicemia potrebbe causare sono: sudorazione, tremori, senso di fame, eccitazione, stordimento, perdita della concentrazione, difficoltà nel linguaggio, vista offuscata o sdoppiata, palpitazioni. Alcuni pazienti possono presentare segnali premonitori,

quali sensazioni spiacevoli come ansietà, senso di inquietudine, distacco dalla realtà, cambiamento dell'umore o iperattività, stato di allerta.

Se provi queste sensazioni, non necessariamente tutte nello stesso momento, misura la tua glicemia, e se questa fosse bassa (ipoglicemia) prendi immediatamente dello zucchero (3 zollette o 3 cucchiaini da tè), altrimenti la glicemia potrebbe continuare a scendere, tanto da farti perdere conoscenza. In questo caso sarà necessaria l'assistenza di un'altra persona per somministrarti dello zucchero (glucosio) o per farti l'iniezione di glucagone.

Cause più comuni di ipoglicemia e... loro rimedio

Le più frequenti ragioni di ipoglicemia si presentano nei seguenti casi:

- Se mangi troppo poco per compensare la quantità di medicina (insulina o pastiglia) che hai preso. Quindi, non "saltare" o "ritardare" i pasti e gli spuntini.
- Se hai svolto un'attività fisica intensa. In questo caso: mangia più zuccheri (ad es. due biscotti, un panino, una bevanda dolce).
- Se la quantità di medicine è troppo alta. Dose di insulina o numero di pastiglie eccessive. I controlli aiuteranno te e il tuo medico a correggere il problema.
- In occasione di un eccessivo consumo di alcol. Quindi, non eccedere con le bevande alcoliche.

Marco Passamonti

Area Metabolica SIMG Varese

Corrispondenza

mpassam@alice.it

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

MEDIA

Consigli di carattere generale

Sappiamo che l'ipoglicemia è un'esperienza minacciosa che provoca ansietà a molti pazienti e a chi sta loro accanto. Qualche paziente, sbagliando, può provare a evitarla anche a spese del buon controllo dei livelli di zucchero nel sangue.

Riconoscere prontamente l'ipoglicemia e saperla "curare" risolverà pienamente questo problema.

È allora necessario seguire alcuni semplici consigli:

- Tieni sempre dello zucchero con te, "a portata di mano" (ad es. 3 zollette di zucchero in una scatoletta da rullino fotografico, oppure delle caramelle di zucchero o alcuni biscotti). È fondamentale che lo zucchero sia in un "posto fisso" facilmente reperibile (preciso punto della borsetta, tasca del giubbotto ecc.), infatti la tua "lucidità" durante un eventuale episodio di ipo-

glicemia potrebbe non essere brillantissima e potresti avere qualche difficoltà a trovarlo.

- Porta sempre con te la tessera del diabete. Informa i familiari e i colleghi di lavoro del potenziale rischio di ipoglicemia. Anche loro dovrebbero avere dello zucchero "a portata di mano" da somministrarti in caso di necessità.

Conoscendo il "problema" ipoglicemia, sapere come prevenirlo e trattarlo deve essere motivo di tranquillità e perseveranza nel raggiungimento dei valori di glicemia che il tuo medico e il tuo diabetologo ti suggeriscono.

Articolo 1

Diabete e patologia del cavo orale - C. Gatta, V. Borzi

1. **La prevalenza della parodontite nei diabetici rispetto alla popolazione di controllo è:**
 - a. uguale
 - b. triplicata
 - c. raddoppiata
2. **Nell'eziopatogenesi della paradontopatia il meccanismo inducente è:**
 - a. modificazione della flora batterica subgingivale
 - b. glicazione non enzimatica delle proteine strutturali
 - c. rallentamento dei processi riparativi
 - d. tutti i precedenti
3. **È una terapia raccomandata nelle parodontiti:**
 - a. ciprofloxacina 250 mg 2 volte al giorno per 7 giorni
 - b. claritromicina 250 mg 2 volte al giorno per 4 giorni
 - c. amoxicillina 250 mg 3 volte al giorno per 7 giorni
4. **Le lesioni da candida nella popolazione diabetica sono più frequenti nella:**
 - a. punta della lingua
 - b. base della lingua
 - c. dorso della lingua
5. **Nei pazienti affetti da *lichen planus* di quanto è incrementato il rischio di carcinoma della mucosa orale rispetto alla popolazione di controllo?**
 - a. 3%
 - b. 7%
 - c. 5%
6. **La presenza di xerostomia è più frequente:**
 - a. nella popolazione di diabetici tipo 2
 - b. nella popolazione di diabetici tipo 1 in scarso controllo glicemico
 - c. indifferentemente dal tipo di diabete e non dipende dal controllo glicemico

Articolo 2

Clinical governance. A che punto siamo? - O. Brignoli

1. **Nel governo clinico l'assistenza è centrata su:**
 - a. paziente
 - b. medico
 - c. malattia
 - d. sull'organizzazione sanitaria

Risposte ai
precedenti
questionari
n. 4, vol. 6, 2006

- 2. Una delle seguenti caratteristiche non fa parte del governo clinico inteso come un processo di “sistema integrale”:**
- a. l'assistenza imperniata sul paziente è al centro di ogni organismo del SSN. Questo significa che i pazienti sono tenuti bene informati e hanno la possibilità di essere fatti partecipi delle proprie cure
 - b. sono disponibili buone informazioni sulla qualità dei servizi a quanti forniscono i servizi, ai pazienti e al pubblico
 - c. i medici e gli altri operatori sanitari governano il sistema di erogazione delle cure**
 - d. gli organismi e i partner del SSN collaborano per offrire servizi di qualità accertata e per promuovere continui miglioramenti
 - e. medici, personale infermieristico e altri operatori sanitari operano in squadra a livelli costantemente elevati e individuano modi per offrire un'assistenza più sicura e sempre migliore ai propri pazienti
 - f. i rischi per i pazienti vengono ridotti al minimo livello possibile, creando una cultura della sicurezza in tutto il SSN
 - g. vengono sistematicamente adottate buone prassi e dati risultanti da ricerche
- 3. Individua tra i seguenti obiettivi quello che non è coerente con il governo clinico:**
- a. governare l'estrema complessità delle organizzazioni sanitarie, orientandola alla promozione integrata sia della qualità di servizi e prestazioni, sia all'efficienza
 - b. ridurre il gap che esiste nella visione della percezione della qualità tra professionisti (libertà professionale incondizionata) e manager (bilancio aziendale)
 - c. mettere a punto un sistema multidimensionale di indicatori di qualità per monitorare la performance dell'organizzazione sanitaria, in termini di sicurezza, efficacia, appropriatezza, partecipazione degli utenti, equità ed efficienza
 - d. ridurre la spesa sanitaria per farmaci e per prestazioni diagnostiche sulla base di una valutazione delle medie di spesa regionali e nazionali attraverso un attento monitoraggio dei centri di spesa**
 - e. utilizzare strumenti e metodi del governo clinico non in maniera afinalistica e/o confinandoli esclusivamente all'ambito “professionale”, ma integrarli in tutti i processi (strutturali-organizzativi, finanziari, professionali) di governo aziendale