

ME vol. 1 n. 2/3 Settembre 2001
& DIA

Aggiornamento
e Formazione in
Diabetologia e
Malattie **M**etaboliche

Direttori

D. Cucinotta, C. Cricelli

Comitato di Redazione

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

Direttore Responsabile
Patrizia Alma Pacini

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

Edizione

Pacini Editore SpA - Via A. Gherardesca 1 - 56121 Ospedaletto Pisa
Tel. +39-050-313011 - Fax +39-050-3130300
E-mail: Pacini.Editore@pacinieditore.it
[http://www. Pacinieditore.it](http://www.Pacinieditore.it)

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), Rassegne stampa, Recensioni, Articoli Originali. La rivista pubblica contributi redatti in forma di Editoriali, Articoli di aggiornamento, Casi Clinici, Report Congressi, Recensioni, Annunci di Congressi e di ECM.

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

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

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

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

Norme generali

Testo: in lingua italiana, in triplice copia, dattiloscritto, su facciata unica, con ampio margine, massimo 25 righe per pagina, con numerazione delle pagine a partire dalla prima e corredato di:

- 1) titolo del lavoro;
- 2) parole chiave;
- 3) riassunto strutturato;
- 4) titolo e didascalie delle tabelle e delle figure.

Titolo del lavoro, parole chiave e riassunto vanno forniti sia in italiano che in inglese.

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

Le bozze dei lavori saranno inviate per la correzione al primo degli Autori salvo diverse istruzioni. Gli Autori si impegnano a restituire le bozze corrette entro e non oltre 10 giorni dal ricevimento; in difetto i lavori saranno pubblicati dopo revisione fatta dalla Redazione che però declina ogni responsabilità per eventuali inesattezze sia del dattiloscritto che delle indicazioni relative a figure e tabelle.

Nella **prima pagina** devono comparire:

il *titolo* (conciso); le *parole chiave*; i *nomi* degli Autori e l'*Istituto* o *Ente* di appartenenza; la *rubrica* cui si intende destinare il lavoro (decisione che è comunque subordinata al giudizio del Direttore);

il *nome*, l'*indirizzo* ed il *recapito telefonico* dell'Autore cui sono destinate la corrispondenza e le bozze.

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

Tabelle: (3 copie), devono essere contenute nel numero (evitando di presentare lo stesso dato in più forme), dattiloscritte una per pagina e numerate progressivamente.

Figure: (3 copie), vanno riprodotte in foto e numerate sul retro con indicazione dell'orientamento. I grafici ed i disegni possono essere in fotocopia, purché di buona qualità.

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

Esempi di corretta citazione bibliografica per:

Articoli e riviste:

Bianchi M, Laurà G, Recalcati D.

Il trattamento chirurgico delle rigidità acquisite del ginocchio.

Minerva Ortopedica 1985;36:431-438.

Libri:

Tajana GF.

Il condrone.

Milano: Edizioni Mediamix, 1991.

Capitoli di libri o atti di Congressi:

Krmpotic-Nemanic J, Kostovis I, Rudan P.

Aging changes of the form and infrastructure of the external nose and its importance in rhinoplasty.

In: Conly J, Dickinson JT, eds. *Plastic and Reconstructive Surgery of the Face and Neck.* New York: Grune and Stratton 1972, p. 84.

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

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

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

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

Norme specifiche per le singole rubriche

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

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

3. Articoli originali: comprendono lavori che offrono un contributo nuovo o frutto di una consistente esperienza, anche se non del tutto originale, in un determinato settore.

Devono essere suddivisi nelle seguenti parti: introduzione, materiale e metodo, risultati, discussione e conclusioni.

Il testo non deve superare le 15 pagine dattiloscritte comprese ico-

nografia, bibliografia e riassunto (max. 200 parole). Legenda di tabelle e figure a parte. L'abstract, in lingua inglese, non deve superare le 200 parole e va suddiviso di regola nelle seguenti sezioni: *Objective(s)*, *Method(s)*, *Result(s)*, *Conclusion(s)*. Nella sezione *Objective(s)* va sintetizzato con chiarezza l'obiettivo (o gli obiettivi) del lavoro, vale a dire l'ipotesi che si è inteso verificare; nei *Methods* va riportato il contesto in cui si è svolto lo studio, il numero e il tipo di soggetti analizzati, il disegno dello studio (randomizzato, in doppio cieco ...), il tipo di trattamento e il tipo di analisi statistica impiegata. Nella sezione *Results* vanno riportati i risultati dello studio e dell'analisi statistica. Nella sezione *Conclusion(s)* va riportato il significato dei risultati soprattutto in funzione delle implicazioni cliniche.

4. Articoli originali brevi: comprendono brevi lavori (non più di 3 pagine di testo) con contenuto analogo a quello degli Articoli originali e come questi suddivisi. Sono ammesse 2 tabelle o figure e una decina di voci bibliografiche. Non è prevista correzione di bozze da parte dell'Autore.

5. Casi clinici: vengono accettati dal Comitato di Redazione solo lavori di interesse didattico e segnalazioni rare.

La presentazione comprende l'esposizione del caso ed una discussione diagnostico-differenziale.

Il testo deve essere conciso e corredato, se necessario, di 1-2 figure o tabelle e di pochi riferimenti bibliografici essenziali. Il riassunto è di circa 50 parole.

6. La ricerca italiana sulle riviste in lingua inglese: verrà pubblicata la versione italiana del riassunto di lavori originali in lingua inglese, inviata da Autori italiani che ritengano il contributo di interesse relativamente alle discipline di area metabolica.

7. Lettere alla direzione: possono far riferimento a problemi di interesse relativamente alle discipline di area metabolica oppure ad articoli già pubblicati.

Nel secondo caso la lettera verrà preventivamente inviata agli Autori dell'articolo e l'eventuale risposta degli stessi pubblicata in contemporanea. La loro estensione non dovrebbe superare le due pagine dattiloscritte, precedute dal titolo. È richiesta la sola lingua italiana.

8. Dai Libri: la rivista si riserva di fare e/o pubblicare le recensioni di libri che le venissero proposti.

Il testo, di 1-2 pagine, dovrà essere in italiano.

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

Pacini Editore SpA - Ufficio Editoriale, Via Gherardesca, 56121 Ospedaletto (PI). E-mail: Pacini.Editore@pacinieditore.it



Finito di stampare presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A. nel mese di dicembre 2001.

Promemoria per gli Autori

- Lettera di accompagnamento dell'articolo con dichiarazione che si tratta di lavoro inedito, non sottoposto contemporaneamente ad altra rivista e, se del caso, che gli Autori sono in possesso del consenso informato dei pazienti alla sperimentazione e/o alla riproduzione delle immagini.
- Tre copie del testo.
- Parole chiave in italiano e in inglese (vedi eccezioni).
- Riassunto in italiano e in inglese (vedi eccezioni).
- Tre copie di figure e tabelle.
- Didascalie in italiano oppure in inglese (vedi eccezioni).

Abbonamenti

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

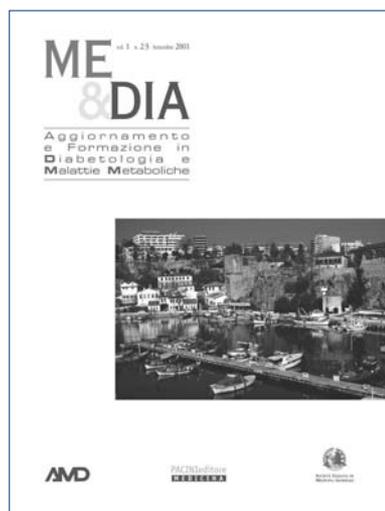
I prezzi degli abbonamenti annuali per i NON Soci sono i seguenti:

Italia L. 130.000, € 67,14; estero L. 150.000, € 77,47. Questo fascicolo L. 35.000, € 18,08.

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 - 56121 Ospedaletto (PI)
Tel. 050 313011 - Fax 050 3130300
E-mail: Pacini.Editore@pacinieditore.it • <http://www.pacinionline.it>

Indice



Editoriale

Iperensione e Diabete

M. Comaschi pag. 29

Articoli originali

L'obesità: un problema per il Medico di Medicina Generale

U. Alecci » 35

Diabete e coagulazione

F. Menozzi » 41

Aggiornamento

Diabete di tipo 2: una malattia cardiovascolare?

M. Comaschi » 49

La gestione del diabete nell'anziano

V. Borzì » 67

Il caso clinico

Aldo un diabetico iperteso

A. Cimino » 76

Report Congressi e Convegni

M. Comaschi » 82

Notizie dal Web

G. Medea » 85

Una pagina per il paziente

V. Borzì » 87

Sezione di autovalutazione

Nuovo questionario su emocoagulazione

F. Menozzi » 88

Risposte del precedente questionario

U. Alecci » 91

SVDPCDG: St Vincent Declaration Primary Care Diabetes Group

M. Passamonti » 94

Flow chart AMD SIMG SID

Sintesi diagnostica per il diabete mellito e gli stati di intolleranza glucidica

M. Passamonti » 96

Editoriale

Ipertensione e Diabete

Il Diabete e l'Ipertensione sono patologie relativamente comuni nei Paesi occidentali. La prevalenza di entrambe le malattie aumenta con l'età, nei soggetti in sovrappeso o francamente obesi ed in chi conduce una vita sedentaria. Inoltre sono stati recentemente resi noti dati che evidenziano come i soggetti affetti da Ipertensione hanno un'elevata probabilità di sviluppare diabete entro cinque anni dal rilievo degli elevati valori pressori.

Presi insieme, tali dati suggeriscono che entrambe le patologie hanno eziologia comune e fattori di rischio coesistenti. In modo sempre più evidente sembra che si possa definire una "sindrome cardiometabolica", che comprende molti fattori di rischio comuni per lo sviluppo sia del diabete sia dell'ipertensione.

I più recenti dati epidemiologici rilevano una prevalenza dell'ipertensione tra il 40 ed il 60% nei pazienti affetti da diabete di tipo 2 compresi in una fascia d'età tra i 45 ed i 75 anni.

La malattia cardiovascolare (CVD) è la principale causa di morte nei soggetti affetti da diabete mellito di tipo 2, che peraltro rappresenta circa il 90% dei casi di diabete. Sono vari i fattori che giustificano questo alto tasso di mortalità, e tra questi l'ipertensione. I dati ricavati dalle certificazioni di morte negli USA indicano che il più importante dei fattori di rischio per la mortalità precoce nei diabetici è proprio l'ipertensione.

Fino al 75% delle complicanze cardiovascolari correlate al diabete possono essere attribuite all'ipertensione: queste osservazioni hanno contribuito alla stesura delle attuali raccomandazioni cliniche finalizzate a trattamenti più aggressivi che consentano un abbassamento della P.A. a meno di 130/85 mmHg nei soggetti in cui coesistano diabete ed ipertensione.

Inoltre, l'ipertensione nei diabetici frequentemente presenta problematiche uniche e di difficile gestione; per esempio i soggetti con diabete tipo 2 spesso perdono il normale ritmo circadiano della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca. La scomparsa della normale caduta dei valori pressori (nondipping) e della frequenza cardiaca potrebbero essere correlati sia a disfunzione autonoma sia ad una diminuita sensibilità dei sensori renali/neurali delle correlazioni volume/pressione, sia ad entrambe le cause. Elevazioni sproporzionate dei valori pressori notturni, specialmente di quelli sistolici, incrementano il carico renale e cardiaco delle 24 ore, sono chiaramente correlate con l'escrezione urinaria di albumina e con l'ipertrofia ventricolare sinistra, ed in tal modo aumentano in grande misura il rischio della CVD come della progressione della nefro-

patia in questi pazienti. L'ipertensione in clinostatismo con ipotensione ortostatica è relativamente comune nei soggetti diabetici con neuropatia autonoma, anche negli stadi iniziali della neuropatia stessa; infine la nefropatia diabetica, che è presente approssimativamente nel 20% dei diabetici di tipo 2 ed in un terzo di quelli di tipo 1, è un fattore importantissimo di progressione dell'ipertensione in questo gruppo ad alto rischio.

Tuttavia, ancora adesso, nonostante tali evidenze cliniche, appare chiaro che l'ipertensione nei pazienti con diabete è inadeguatamente riconosciuta ed altrettanto inadeguatamente trattata. I grandi Trials su questo argomento, tra i quali anche l'UKPS e l'HOT hanno proposto risultati inequivocabili che dovrebbero essere in grado di indurre il medico a proporre strategie terapeutiche intensive che possano effettivamente ridurre i rischi correlati con la malattia diabetica.

I riscontri dell'UKPDS suggeriscono che i clinici dovrebbero seguire una condotta terapeutica finalizzata sia al controllo stretto dei valori glicemici che di quelli pressori. Una strategia terapeutica intensiva che riesca ad abbassare la P.A. ridurrà i rischi di mortalità correlate al diabete e lo stroke.

I dati forniti dal HOT Study mostrano che la riduzione dei valori pressori ad una media di 138,5/82,6 mmHg è stata associata al più basso tasso di incidenza di eventi cardiovascolari, in confronto a pazienti posti in condizioni di trattamento meno intensive. I soggetti con diabete ed ipertensione che erano riusciti ad ottenere valori di PAD inferiori ad 80 mmHg hanno dimostrato una riduzione del rischio di eventi cardiovascolari maggiori del 51% a fronte di quelli che avevano raggiunto valori inferiori a 90 mmHg. La riduzione con mezzi intensivi della PAD si è pertanto dimostrata particolarmente benefica nei pazienti con diabete ed ipertensione.

Dal punto di vista della scelta terapeutica esistono ancora messaggi non univoci, soprattutto per ciò che riguarda la scelta della "first-line therapy"; appare invece con estrema chiarezza l'indicazione alla politerapia combinata di più farmaci di diversa tipologia, finalizzata all'ottenimento dei valori più volte citati in precedenza. Il JNC VI ha dato indicazioni decisamente molto chiare sul quando e come trattare i pazienti ipertesi, ed ha classificato i soggetti diabetici affetti anche da ipertensione nel gruppo C della stratificazione del rischio proposta, indicando pertanto sempre la necessità di terapia farmacologica in aggiunta alle modificazioni dello stile di vita (Tab. 1). I principali trials che hanno affrontato il problema terapeutico sono evidenziati nella Tab. 2. Fondamentalmente, le evidenze realizzate da questi RCT indicano sempre che la combinazione di più farmaci che riesce ad ottenere un abbassamento efficace dei valori di P.A., si accompagna ad una sostanziale riduzione degli eventi cardiovascolari. L'UKPDS 36, nella definitiva analisi dei dati complessivi della casistica presa in esame ha potuto dimostrare in modo conclusivo la correlazione lineare tra eventi e valori di P.A., esplicitamente affermando che non esiste in realtà un valore soglia, al di sotto del quale i soggetti possano essere definiti esenti da rischio, ed ha in più potuto quantificare l'entità della riduzione del

Che cosa dicono i trials più recenti sulla riduzione della P.A. nei pazienti con ipertensione e diabete?

Tab. 1. Stratificazione del rischio nella valutazione della prognosi.

Altri fattori di rischio e storia clinica	Pressione arteriosa (mmHg)		
	Grado 1 (ipertensione arteriosa lieve) PAS 140-159 o PAD 90-99	Grado 2 (ipertensione moderata) PAS 160-179 o PAD 100-109	Grado 3 (ipertensione grave) PAS \geq 180 o PAD \geq 110
I nessun altro fattore di rischio	basso rischio	rischio medio	rischio elevato
II 1-2 fattori di rischio	rischio medio	rischio medio	rischio molto elevato
III 3 o più fattori di rischio	rischio elevato	rischio elevato	rischio molto elevato
IV Patologie associate	rischio molto elevato	rischio molto elevato	rischio molto elevato

rischio correlata al valore di abbassamento della P.A. Così, per un abbassamento di 10 mmHg si ottiene una riduzione del 12% di rischio di IMA ed altrettanto per lo scompenso cardiaco, del 16% di rischio di amputazioni, del 19% di rischio di stroke (cfr. Figura 1). C'è peraltro sostanziale accordo nelle linee guida emanate dalle principali società scientifiche mondiali sull'uso di:

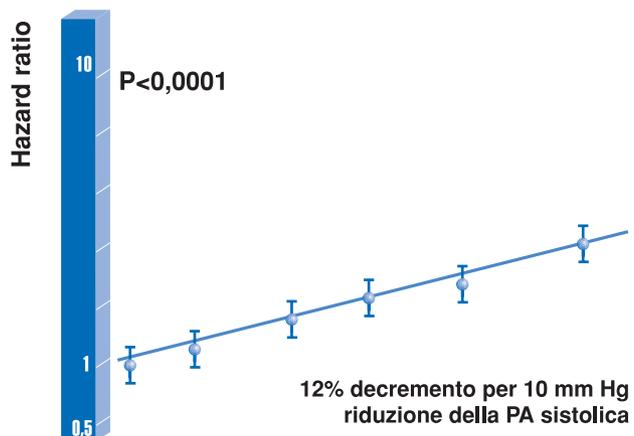
1. ACE inibitori, con particolare riguardo alla eventuale concomitanza di microalbuminuria, anche in assenza di ipertensione specie nel diabete di tipo 1;
2. CCB, specie se esiste concomitante angina;
3. β -bloccanti, soprattutto se il paziente ha già subito un precedente IMA, e comunque se la frequenza cardiaca media è superiore agli 84 bpm;
4. diuretici a basso dosaggio;
5. α -litici (la scelta di questi ultimi, che è stata indicata da più parti anche per la positiva azione sui lipidi e sulla sensibilità periferica all'insulina, è stata in parte mitigata dallo studio ALLHAT, che ha sospeso il braccio in trattamento con Doxazosina per il riscontro di un elevato numero di casi di Scompenso Cardiaco).

Tab. 2. Sperimentazione clinica random controllata della terapia antipertensiva in pazienti diabetici ipertesi del tipo 2.

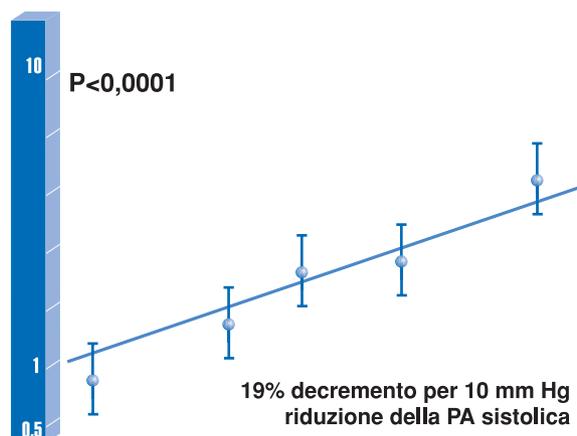
Prova (riferimento)	No. di soggetti diabetici	Terapia	Calo della pressione sanguigna (SBP/DBP mm Hg)	Follow-up anni	Risultati	Riduzione relativa del rischio o rapporto crociato (primo trattamento paragonato al secondo) (95 % intervalli di confidenza)
SHEP (7)	583	(1) Clortalidone ± Atenololo Reserpina (2) Placebo	Attivo vs Placebo -9,8/-2,2	5	Gravi casi di CVD Gravi casi di CVD MI non fatale e CHD fatale	Attivo vs Placebo 0.66 (0.46-0.94) NNT = 10 0.44 (0.25-0.77) NNT = 14
Syst-Eur (11)	492	(1) Nifedipina ± Enalapril o Idroclorotiazide (2) Placebo	Attivo vs Placebo -10,1/-4,5	2	Mortalità totale Mortalità da CVD Casi di CVD Stroke Eventi cardiaci	Attivo c. Placebo -41% (-9-69%) NNT = 22 -70% (19-89%) NNT = 12 -62% (19-80%) NNT = 23 -69% (14-89%) NNT = 28 57% (-6-82%) NNT = 21
UKPDS (8)	1148	(1) Controlli meno frequenti di PA- (evitando ACE o beta-bloccanti) (2) Controlli frequenti PA-(Captopril o Atenololo ± Furosemide ± Nifedipina ± Metildopa ± Prazosin)	Frequenti vs rari -10/5	9	End point associati al diabete Morti associate al diabete Stroke End point microvascolari	Frequenti vs rari -24% (8-38%) NNT = 9 -32% (8-51%) NNT = 26 -44% (11-65%) NNT = 19 -37% (11-56%) NNT = 19
UKPDS (36)	758	(1) Captopril ± Furosemide ± Nifedipina ± Metildopa ± Prazosina (2) Atenololo ± Furosemide ± Nifedipina ± Metildopa ± Prazosin	Captopril c. Atenololo (non rilevante)	9	End point associati al diabete Morti associate al diabete Stroke End point microvascolari	Captopril c. Atenololo 1.10 (0.86-1.41) NNT = 20 1.27 (0.82-1.97) NNT = 26 1.12 (0.59-2.12) NNT = 26 1.29 (0.80-2.10) NNT = 19
HOT (9)	1501	Felodipina ± ACE ± beta bloccanti ± diuretici (1) DBP ≤ 90 (2) DBP ≤ 85 (3) DBP ≤ 80	Riduzione rispetto ai dati iniziali 26,2/20,3 28,0/22,3 29,9/24,3	4	Gravi casi di CVD Mortalità da CVD Mortalità totale	≤ 90 mm Hg vs ≤ 80 mm Hg 2.06 (1.24-3.44) NNT = 14 3.0 (1.28-7.08) NNT = 10 1.77 (0.98-3.21) NNT = 10
FACEI (33)	380	(1) Fosinopril (± Amlodipina) (2) Amlodipina (± Fosinopril)	Riduzione rispetto ai dati iniziali 13/8 19/8	3.5	Combinazione di MI, stroke o ricoveri per angina	Fosinopril c. Amlodipina 0.49 (0.26-0.95) NNT = 10
MIDAS (34, 35)	415	(1) Isradipina (2) Idroclorotiazide	Riduzione rispetto ai dati iniziali 16/13 19,5/13	3	Eventi di CVD o morti	Isradipina vs Idroclorotiazide 2.71 (1.07-8.86) NNT = 10
ABCD (32)	470	(1) Nisoldipina (2) Enalapril	Riduzione rispetto ai dati iniziali 16/10 16/10	2	MI fatale o non fatale	Nisoldipina c. Enalapril 9.5 (2.3-21.4) NNT = 10
CAPP (37)	552	(1) Captopril (± diuretici o CCB) (2) Beta-bloccanti o tiazidi (± CCH)	Riduzione rispetto ai dati iniziali 16/10 16/10	6	MI fatale o non fatale Tutti i casi cardiaci	Captopril vs Convenzionale 0.34 (0.17-0.67) NNT = 10 0.67 (0.46-0.96) NNT = 10

SHEP, Sperimentazione clinica random controllata della terapia antipertensiva in pazienti diabetici ipertesi del tipo 2; Syst-Eur, prova di ipertensione sistolica in Europa; UKPDS, Studio prospettico sul diabete in Gran Bretagna; HOT, Studio sul trattamento ottimale per l'ipertensione; MIDAS, Multicentro per lo studio della isradipina arteriosclerosi diuretici; FACEI, Prove dei casi cardiovascolari Fosinopril c. Amlodipina; ABCD, Studi sul controllo appropriato della pressione sanguigna nei diabetici; CAPP, Progetto di prevenzione captopril; CCB, Inibitore del canale di calcio; CVD, Mortalità cardiovascolare; CHD, Cardiopatia coronarica; MI, Infarto miocardico; SBP, Pressione sanguigna sistolica; DBP, Pressione sanguigna diastolica; NNT, Numeri richiesti per il trattamento; PA, Pressione Arteriosa

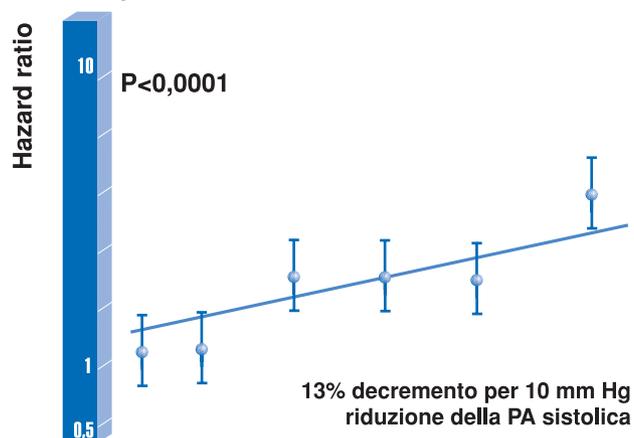
Infarto Miocardico con esito fatale e non-fatale



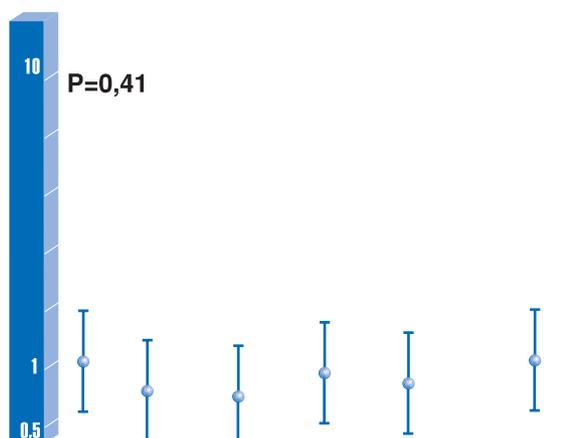
Stroke con esito fatale e non-fatale



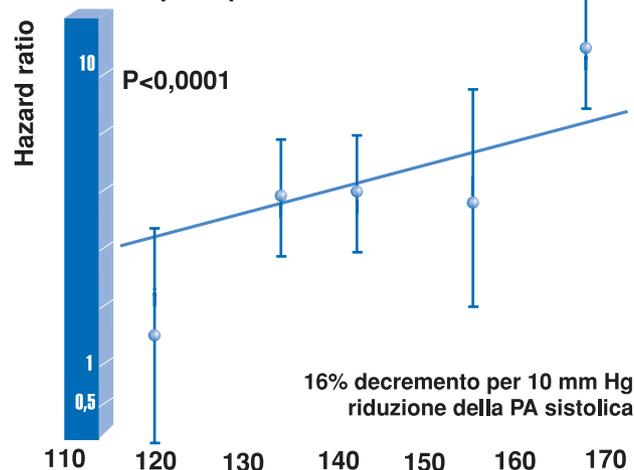
End-points microvascolari



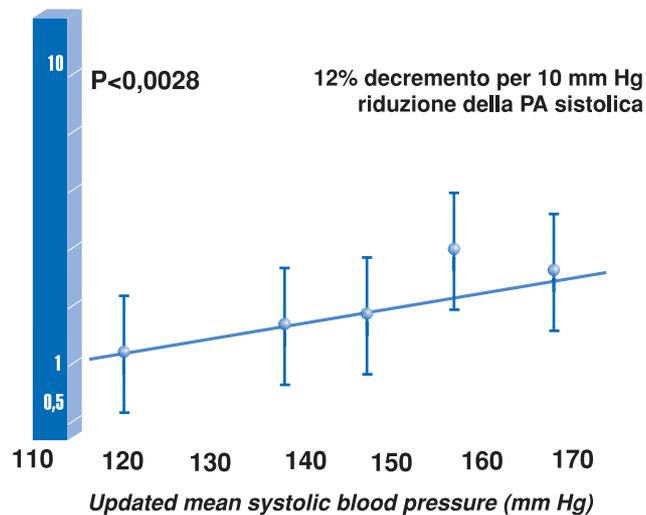
Intervento alla cataratta



Amputazioni o decessi derivanti da vasculopatie periferiche



Insufficienza cardiaca



Appare opportuno concludere queste brevi note di riassunto sulle evidenze cliniche in materia di diabete ed ipertensione, sottolineando come i goals delle strategie terapeutiche nel campo del diabete, così come dell'ipertensione o comunque verosimilmente anche in quello di altre patologie a carattere cronico evolutivo, siano raggiungibili solo con modelli organizzativi complessi. Il prestigioso Istituto delle "Cochrane Collaborations" ha recentemente edito una review, le cui conclusioni sono qui sotto riportate:

"Unstructured care in the community is associated with poorer follow up, greater mortality and worse glycaemic control than hospital care. Computerised central recall, with prompting for patients and their family doctors, can achieve standards of care as good or better than hospital outpatient care, at least in the short term. The evidence supports provision of regular prompted recall and review of people with diabetes by willing general practitioners and demonstrates that this can be achieved, if suitable organisation is in place".

Marco A. Comaschi
Vice Presidente AMD

"Diabetes care: the effectiveness of systems for routine surveillance for people with diabetes."

Articolo originale

L'obesità: un problema per il Medico di Medicina Generale

Umberto Alecci
Medico Medicina Generale
S.I.M.G. Messina

Parole chiave: *Obesità, BMI, Circonferenza Addominale, Obesità Gluteo Femorale, Obesità Addominale, Rischio Cardiovascolare, Diabete tipo 2*
Key words: *Obesity, Body mass index Abdominal circle, Obesity gluteus femoral, Abdominal obesity Cardiovascular Risk Diabetes 2,*

Riassunto: Obesità e sovrappeso rappresentano quadri clinici diversi caratterizzati da complesse patologie metaboliche.

In Europa più della metà degli adulti è in sovrappeso o francamente obeso. L'articolo fornisce al Medico di Medicina Generale le nozioni per calcolare il B.M.I., la circonferenza addominale, distinguere i vari tipi d'obesità (Ginoide o Androide) e i fattori di rischio associati (Cardiovascolare, Diabete 2, Patologia osteo articolare, Sindrome plurimetabolica).

Particolare attenzione è dedicata al ruolo del M.M.G. ed ai possibili obiettivi clinici psicologici e sociali nella cura dell'obesità.

Summary: Obesity and overweight represent different clinic pictures, they are characterized by complexes metabolic pathologies. In Europe over 50% of the adult people are overweight or sincerely obese. The article supplies to the G.P. the necessary information to calculate the Body Mass Index, the abdominal circle, to distinguish the different kinds of obesity (Gluteus femoral, Abdominal) and the correlatives factors of risk (cardovascular, diabetes 2 ...). Particular attention is dedicated to the G.P. part and to the possible clinical-psychological and social objectives in the obesity treatment.

Introduzione

L'obesità è una malattia complessa che si sviluppa dall'alterazione di svariati fattori non biologici (psico-sociali ed economico-culturali) e biologici (metabolici, fisiologici, genetici) con caratteristiche ormai epidemiche sia nei paesi industrializzati sia in quelli in via di sviluppo.

Obesità e sovrappeso definiscono l'eccesso di grasso corporeo nell'organismo quale conseguenza di un'alterazione del bilancio energetico per aumentata assunzione d'energia rispetto al dispendio giornaliero¹.

L'eccesso di tessuto adiposo a sua volta, è all'origine di patologie secondarie (Ipertensione arteriosa, Diabete mellito, Malattie osteoarticolari, Colecistopatie, Sindrome Ipoventilatoria) che riducono la qualità della vita dei pazienti obesi ed aumentano morbilità e morbosità.

Corrispondenza

Umberto Alecci
Medico Medicina Generale
viale Bocchetta 149
98100 Messina

L'obesità rappresenta perciò una galassia che racchiude al suo interno quadri clinici diversi, caratterizzati, dal semplice eccesso ponderale, alla presenza simultanea d'importanti patologie metaboliche, cardiovascolari e del comportamento alimentare.

La prevalenza varia considerevolmente tra una nazione e l'altra ed anche tra regioni diverse della stessa nazione.

Si calcola, che più della metà degli adulti d'età compresa tra i 35 e 65 anni che vivono in Europa, sia in sovrappeso oppure obeso.

Il sovrappeso è più frequente tra gli uomini che tra le donne, mentre l'obesità è più frequente nelle donne.

In considerazione della difficoltà a misurare direttamente la qualità del tessuto adiposo, il riconoscimento dell'obesità si basa sulla determinazione quantitativa attraverso la valutazione dello scarto dal peso ideale o più agevolmente sul calcolo dell'indice di massa corporea BMI.

Il **Body Mass Index** rappresenta il parametro di valutazione quantitativa del peso corporeo, si calcola dividendo il peso corporeo in Kg per il quadrato dell'altezza espressa in metri (m²) ed è fortemente correlato alla quantità di grasso corporeo totale.

Il BMI uguale o > 30 identifica lo stato d'obesità mentre il sovrappeso è compreso tra i 25 e i 29,9 (Tab. 1).

L'obesità si distingue in **Gluteo femorale** o periferica o **Ginoide** in cui l'eccesso d'adipe è prevalentemente localizzato alle natiche e alle cosce; **Addominale** o centrale o **Androide** in cui l'adipe si localizza prevalentemente in sede viscerale.

La distinzione clinica tra obesità centrale e periferica è relativamente agevole e si basa sull'esame obiettivo del soggetto e, in particolare, sulla misurazione del rapporto fra la circonferenza della vita e dei fianchi, la distribuzione del grasso nell'obesità centrale richiede per essere affidabile l'impiego di tecniche TAC, RMN.

La presenza di un eccesso di tessuto adiposo in sede intra addominale è un fattore predittivo indipendente dai fattori di rischio e morbosità.

La **circonferenza addominale**, misurata, in piedi, all'ombelicale traversa, fornisce un parametro clinico accettabile per valutare il grasso addominale del soggetto prima durante e dopo il trattamento.

In particolare risulta ad alto rischio una circonferenza addominale > 102 cm per l'uomo e > 88 cm per la donna.

Le differenze morfologiche e funzionali degli adipociti dei vari distretti corporei,

$$BMI = \frac{kg}{m^2}$$

Epidemiologia

Tab. 1.

Classificazione NHLBI	Classe obesità	BMI	Classificazione OMS
Sottopeso	—	< 18,5	Sottopeso
Normale	—	18,5-24,9	Normale
Sovrappeso	—	25,0-29,9	Preobesità
Obesità moderata	I	30,0-34,9	Obesità I
Obesità severa	II	35,0-39,9	Obesità II
Obesità morbigena	III	> 40	Obesità III

NHLBI: National Heart Lung and Blood Institute. Fonte: *Obes Res* 1998;6:515-2095¹.

associate alle differenze fenotipiche e prognostiche degli obesi hanno recentemente portato ad un'organizzazione nosografica che contempla vari tipi d'obesità (Tab. 2). Assumendo che l'obesità non debba essere considerata semplicemente, una variante costituzionale a rischio per alcune patologie, ma una patologia con dignità propria, la possiamo ritenere come la più frequente malattia metabolica e una delle malattie croniche a più elevata prevalenza nei paesi occidentali.

La prevalenza dell'obesità è calcolata nell'ordine del 10-20% negli uomini e del 15-25% nelle donne adulte e sembra essere in aumento in molte nazioni europee².

In Italia, esiste un'ampia variabilità geografica con un range di prevalenza circa il doppio rispetto a quello delle altre nazioni europee.

In generale, la prevalenza dell'obesità è compresa tra il 20-40% delle donne italiane di mezza età e il 15-25% circa nei maschi adulti³ (Tab. 3).

A Verona la prevalenza dell'obesità (BMI > 30) misurata nei maschi diciottenni è del 2%, nei trentottenni dell'8%. Dopo i quarant'anni la prevalenza aumenta notevolmente e a Brunico (BZ) tra i quaranta e gli ottanta anni è risultata essere del 12%.

Alcuni studi promossi dal CNR negli ultimi dieci anni hanno indicato una prevalenza complessiva dell'obesità negli adulti del nostro paese pari a circa il 15%, un dato sicuramente più elevato rispetto ai dati di qualche anno fa⁴.

L'analisi globale della situazione italiana dimostra quindi che più di 17 milioni d'individui sono sovrappeso e almeno 5 milioni francamente obesi.

Mediamente quindi un ambulatorio di medicina generale a cui afferiscono 1.500 pazienti dovrebbe annoverare almeno 165 pazienti obesi e almeno il doppio sovrappeso (Tab. 4).

Tab. 2.

Denominazione	Distribuzione	Localizzazione
Obesità Gluteo-Femorale	Periferica-Ginoide	Natiche Cosce
Obesità Addominale	Centrale-Androide	Viscerale Sottocutanea

Tab. 3. Dati Istat '97 prevalenza sovrappeso/obesità

	Sovrappeso	Obesità
Nord	46%	9%
Sud	52%	12%

Tab. 4. Ambulatorio Medicina Generale

Attesa/prevalenza	1.000 assistiti	1.500 assistiti
Obesi	110	165
Sovrappeso	220	330
Normopeso	670	1005
Diabete/tutti	73*	109*

compresi i casi non noti

Sono numeri certamente elevati che dimostrano l'ampiezza del problema e che, se si considera la grande attenzione data al diabete, sicuramente sottovalutati.

Il fenomeno obesità, quindi in Italia come negli altri paesi industrializzati è in costante aumento con conseguente progressivo incremento del diabete tipo 2, malattia di cui l'obesità costituisce uno dei principali fattori di rischio.

Riguardo alla prevalenza dei vari tipi d'obesità, i dati disponibili non sono molti, ma è certo che nel maschio l'obesità periferica è molto rara e l'obesità centrale di tipo viscerale molto frequente.

Nella donna l'obesità periferica è più frequente che nel maschio, ma la sua prevalenza è in ogni caso inferiore a quella centrale.

Dei due eventi quindi, quello viscerale è appannaggio dei maschi d'età matura-anziana e delle donne in post menopausa⁵.

È ormai chiaramente dimostrato che l'obesità è associata ad incremento di morbosità e mortalità e che la perdita di peso nei soggetti sovrappeso e con obesità riduce il rischio di diabete di tipo 2 e di patologia cardiovascolare.

Quanto l'obesità sia un fattore di rischio cardiovascolare indipendente è ancora incerto, data la coesistenza d'alterazioni circolatorie, respiratorie, metaboliche, che sono di per sé causa od espressione di danno cardiovascolare.

Tuttavia è nota l'associazione a fattori di rischio come l'ipertensione arteriosa, il diabete e la dislipidemia. La prevalenza di ipertensione arteriosa è tre volte più alta in presenza di sovrappeso.

Vi sono diversi meccanismi che spiegano la patogenesi dell'ipertensione arteriosa nelle persone in sovrappeso od obese (Tab. 6).

Numerosi studi hanno dimostrato che, l'obesità, si associa primitivamente ad ipertrofia ventricolare sinistra e che quasi ne raddoppia la prevalenza determinata dalla sola ipertensione arteriosa⁶.

Tab. 5. Fattori di rischio.

La valutazione dello stato di rischio assoluto di un soggetto richiede la verifica della presenza di:

1. condizioni di malattia quali malattia coronaria in atto, diabete tipo 2, sleep apnea sono condizioni ad alto rischio per complicanze e mortalità
2. malattie associate all'obesità quali patologia ostetrico ginecologica, patologia osteo articolare, calcolosi biliare e sue complicanze, stress
3. fattori di rischio cardiovascolare: ipertensione sistolica > 140 o diastolica > 90 colesterolo LDL > 160 mg/dl, basso colesterolo HDL > di 35 mg/dl, alterata glicemia a digiuno, storia familiare di malattia coronaria e/o morte improvvisa per accidente cardiaco. La presenza di almeno tre dei precedenti fattori rappresenta un alto rischio assoluto tale da richiedere un intervento terapeutico per abbassare il rischio
4. cofattori di rischio sono considerati la sedentarietà e l'ipertrigliceridemia

Tab. 6. Meccanismi patogenetici d'ipertensione in obesi o sovrappeso.

1. Assunzione di macro nutrienti e di sodio, l'eccessiva assunzione di carboidrati grassi e proteine possono influenzare la regolazione della pressione arteriosa attraverso meccanismi ancora non del tutto chiariti.
2. Alterazione del turnover del sodio data la riduzione dell'attività reninica plasmatica e quindi dell'aldosterone e insulina circolante con la perdita di peso.
3. Iper attività dell'asse renina/angiotensina/aldosterone degli obesi con obesità di tipo centrale. Inibizione negli obesi dell'attività dell'ormone natriuretico atriale⁸

Il volume circolante e il precarico sono aumentati e producono ipertrofia eccentrica ed incremento della gittata cardiaca.

Tuttavia l'ipertrofia ventricolare sinistra degli obesi regredisce rapidamente col dimagrimento.

Il rapporto esistente tra obesità e diabete tipo 2 è noto da tempo, ma recenti studi epidemiologici lo hanno confermato in modo inequivocabile⁷.

Infatti, studi trasversali hanno dimostrato che circa il 70% dei soggetti con diabete tipo 2 presenta un'eccedenza ponderale (BMI > 25) che, in quasi la metà dei casi, è una franca obesità (BMI > 30).

Tuttavia solo una parte degli obesi sviluppa il diabete (25-30%) e, tra essi quasi esclusivamente coloro i quali presentano un certo fenotipo d'obesità⁸.

Sembra che un eccesso di grasso viscerale caratterizzi gli obesi diabetici rispetto agli obesi con normale tolleranza glucidica; verosimilmente negli obesi diabetici esistono particolari caratteristiche metaboliche degli adipociti omentali periviscerali che determinano nel tessuto un'accentuazione dell'insulino resistenza⁹.

Per quanto riguarda le altre complicanze (Malattia Osteoarticolare, Sindrome Ipoventilatoria ecc.) la loro progressione clinica è in rapporto diretto alla gravità dell'obesità (Tabb. 5-7).

Tab. 7. Fattori di rischio cardiovascolare nei pazienti in sovrappeso e obesità.

- Ipertensione arteriosa
- Sindrome ipoventilatoria
- Iperviscosità ematica
- Insulino resistenza

Ruolo del medico di medicina generale

Fondamentale è l'attenzione al problema obesità, vista come l'espressione di una patologia autonoma.

La medicina generale deve modificare gli atteggiamenti di consuetudine come “mangia meno ... muoviti di più ... migliora il tuo stile di vita ...” e privilegiarne di nuovi, quali gli obiettivi condivisi, la motivazione del paziente, il mantenimento dei risultati, il suggerimento di una corretta metodologia d'approccio¹⁰.

A questo si associa una razionale azione d'inquadramento dell'obesità, una giusta valutazione dei fattori di rischio, un'analisi degli errori alimentari e delle pulsioni legate all'assunzione del cibo.

Tutto questo, passa naturalmente, dalla necessità di fornire al medico di medicina generale una preparazione specifica in tal senso e favorire il dialogo con lo specialista di riferimento (Tab. 8).

Conclusioni

Obesità e sovrappeso rappresentano una grande sfida alla salute pubblica dai costi sociali diretti e indiretti elevatissimi. Questo articolo ha lo scopo di fornire al medico di medicina generale le indicazioni necessarie per una più attenta valutazione del problema annoverando l'obesità tra le condizioni patologiche con dignità propria e valutando rischi, complicanze e strategie d'intervento da attuare sia nello studio del M.M.G., sia in collaborazione con gli specialisti di riferimento.

Tab. 8. Possibili obiettivi clinici, psicologici e sociali nella cura dell'obesità¹⁰.

- Migliorare la consapevolezza del problema e la motivazione delle cure
- Ridurre in modo accettabile il peso corporeo e stabilizzarlo
- Ristabilire la situazione di compenso metabolico
- Ridurre i fattori di rischio cardiovascolare di morbilità e di mortalità
- Affrontare il disturbo dell'immagine corporea
- Migliorare la capacità motoria e lavorativa
- Affrontare gli ego deficit (autostima, paura del giudizio altrui, senso d'inefficacia, fobia sociale)
- Migliorare il tono dell'umore, l'equilibrio emotivo e le capacità relazionali

- ¹ Bosello O.
Obesità un trattato multidimensionale.
Ed. Kurtis 1998.
- ² WHO.
Monica Project: Risk Factors.
It J Epidemiol 1989;18(Suppl. 1):S46-55.
- ³ Pagano R, La Vecchia C, Decarli A, Negri E, Franceschi S.
Overweight and Obesity in Italy.
Am J Publ Health 1997;32:265-268.
- ⁴ Bonora E.
Obesità e distribuzione regionale del tessuto adiposo nel diabetico di tipo 2.
Milano: Il diabete in Italia 1996.
- ⁵ Seidell JC.
Obesity in Europe, scaling and epidemic.
Int J Obes. Suppl 1995;3:51-54.
- ⁶ Garavaglia G, Messerli FH, Numez BD, Schmieder RE, Grossman E.
Myocardial contractility and left ventricular function in obese patients with essential hypertension.
Am J Cardiol 1988;62:594-597.
- ⁷ Friedlander Y, Kark JD, Kaufmann NA, Berry E, Stein Y.
Familial aggregation of body mass index in ethnically diverse families in Jerusalem. The Jerusalem lipid research clinic 1988.
Int J Obes 1988;12:237-247.
- ⁸ De Simone G, Cataldo F, Margotta P.
Obesità e rischio cardiovascolare.
Medicina e Metabolismo 1998;8:13-18.
- ⁹ Bonora E, Bonadonna R, Gulli G.
Visceral abdominal fat and metabolic disturbances in obese subjects with type 2 diabetes mellitus.
Diabetes 1993;42(Suppl. 1):140-149.
- ¹⁰ Ostuzzi R.
Una strategia a tutto tondo.
Ricerca Roche 27 Marzo 2000.
- ¹¹ NHLBI: Obesity task force.
Clinical guidelines of the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults – the evidence report.
Obes Res 1998;6:51-209.

Bibliografia

Articolo originale

Diabete e coagulazione

Francesco Menozzi

Parole chiave: Diabete mellito, fattori della coagulazione, trombosi
Key words: Diabetes mellitus, Coagulation factors, Thrombosis

Riassunto: Il Diabete Mellito rappresenta uno stato ipercoagulativo, come dimostrato anche dalle alterazioni di numerosi markers plasmatici, sia propri della coagulazione, che della fibrinolisi (Fibrinogeno, fattori VII, VIII, vWK, PAI-1). Negli ultimi anni numerosi lavori sperimentali e clinici hanno messo a fuoco il ruolo dell'endotelio nell'omeostasi coagulativa, ed hanno dimostrato come il danno endoteliale provocato dallo stress ossidativo, presente nel diabetico iperglicemico, possa essere il "primum movens" del processo aterogeno e trombotico.

Summary: Diabetic patients suffer for a hypercoagulative syndrome, related to the increase of several coagulative factors (Fibrinogen, factors VII, VIII, vWF), as well as of inhibitors of fibrinolytic factors (PAI-1). Several experimental and clinical works demonstrated, in these last years, that the damage of endothelium cells by oxydative stress might be the "primum movens" of atherogenic and thrombotic process.

La classica teoria di Virchow che focalizza nella alterata integrità endoteliale, nell'aumento di viscosità e nella riduzione della velocità del flusso ematico i 3 fattori patogenetici principali della attivazione del sistema coagulativo, conserva a tutt'oggi la sua validità. Con il progredire delle conoscenze in questo campo è però venuto ad emergere un ruolo sempre più pregnante dell'endotelio quale microcosmo regolatore di aspetti cruciali della coagulazione. Un'alterazione del delicato equilibrio tra i vari fattori umorali e cellulari che sottendono l'omeostasi del sistema coagulativo determina, quando prevalga l'attivazione dello stesso, un stato trombofilo. È ben noto che il diabete è gravato da varie complicanze tra le quali la macroangiopatia è la più rilevante in quanto responsabile della morte dell'80% dei diabetici, principalmente per eventi cardiaci ischemici e secondariamente per accidenti trombotici cerebrovascolari e della circolazione periferica¹.

Questo dato epidemiologico ed una costellazione di riscontri che evidenziano una attivazione del sistema coagulativo in senso trombotico supportano il dato clinico che il diabete rappresenta uno stato ipercoagulativo. Esistono primariamente alterazioni dell'endotelio che sottintendono un'attivazione delle piastrine e dei fattori della coagulazione; inoltre il principale sistema di dissoluzione dei coaguli, la fibrinolisi, è inibita per un aumento dell'inibitore del plasminogeno tipo 1 (PAI.1) e per abnorme struttura del coagulo stesso²⁻³. Vi sono poi evidenze che questo stato ipercoagulativo è correlato con l'iperglicemia cronica e non è necessariamente associato a vasculopatia conclamata³.

Corrispondenza

Francesco Menozzi
 Dipartimento di Medicina,
 Recupero e Rieducazione
 Funzionale, ASL 3 Genovese,
 Ospedale "La Colletta",
 Arenzano, Genova

Innanzitutto è importante osservare che disponiamo di markers pretrombotici che ci permettono di documentare un'attivazione della trombogenesi. Tra questi rivestono particolare importanza il frammento di protrombina 1+2 (F1+2), il fibrinopeptide A (FPA), il D-dimero, il complesso plasmin- α 2antiplasmina (PAP) e i complessi trombina-antitrombina III (TAT). Essi sono indicativi della entità della fibrinogenesi, della trombinogenesi e della fibrinolisi⁴. Questi markers, proprio per il loro significato dinamico, hanno importanza quali indicatori di un'attivazione del sistema coagulativo. Sono stati in particolare segnalati aumento di FPA, F1+2 e TAT².

Molti fattori della coagulazione sono risultati aumentati: fibrinogeno, fattore VII, VIII, XI, XII, callicreina e von Willebrand (vWF)². Relativamente al fattore VII vi sono studi che indicano una correlazione più con l'obesità che con il diabete stesso e con livelli maggiori nel diabete tipo 2 che nel tipo 1⁵. Un aumento del fattore VII è stato riscontrato in concomitanza di un incremento dei livelli del complesso TAT indicando un'attivazione della coagulazione. Particolarmente studiati sono stati il fattore VIII e il vWF. L'iperglicemia ha evidenziato una correlazione positiva con il livello di fattore VII⁶ e VIII⁷. Il vWF, che svolge un ruolo importante nell'adesione delle piastrine alla superficie endoteliale e nell'aggregazione tra le stesse, è aumentato anche nel diabete ben compensato e non complicato da vasculopatia⁸. Incremento dei livelli di FPA e TAT secondario all'iperglicemia acuta è stato dimostrato da Ceriello⁹.

Oltre a un aumento dei fattori coagulativi è stata rilevata nel diabete anche un'alterazione di fattori inibenti la coagulazione ed in particolare è stata dimostrata una riduzione dell'attività di ATIII e del cofattore II dell'eparina durante l'iperglicemia acutamente indotta. La somministrazione di insulina corregge questa alterazione in tempo reale⁹. Nel caso della ATIII anche la glicosilazione ossidativa ha dimostrato effetto inibente¹⁰. Anche l'attività anticoagulante della proteina C e del suo cofattore proteina S è risultata inversamente correlata all'iperglicemia e suscettibile di ripristino a seguito dell'infusione di insulina¹¹.

Le piastrine svolgono un ruolo determinante nella coagulazione in quanto costituiscono, insieme alla fibrina, il nucleo del coagulo. Vi sono numerose evidenze di iperattività e disfunzione delle piastrine nei diabetici. Sono state osservate alterazione della fluidità della membrana, ma particolare importanza riveste la capacità delle piastrine ad aderire alla superficie endoteliale e ad aggregarsi tra loro che è mediata dall'interazione tra le glicoproteine GPIb-IX, GPIIb-IIIa e le proteine adesive vWF e fibrinogeno. Nei diabetici con macroangiopatia sono stati osservati livelli elevati di vWF e fibrinogeno che potrebbero spiegare l'alta espressione di GPIb-IX e GPIIb-IIIa e quindi l'aumentata adesività ed aggregabilità piastrinica¹².

Vi sono studi che hanno evidenziato un'alterata omeostasi del Ca intracellulare piastrinico con aumentata sintesi di Trombossano B2 (TXB2) e di trombina piastrinica dipendente¹³. Relativamente all'alterata omeostasi del Ca avrebbe un ruolo un'inversione della pompa Na-Ca. A questo riguardo l'iperglicemia prolungata ha dimostrato di poter indurre in vitro tale alterazione¹⁴. È stata altresì riscontrata una ridotta attività della sintesi dell'ossido nitrico (cNOS) con diminuita produzione di NO da parte delle piastrine. Considerata l'importanza della NO per il mantenimento dell'integrità della

Fattori della coagulazione

Fattori anticoagulativi

Piastrine

parete vascolare se ne deduce un effetto facilitante sull'adesività e sull'aggregabilità piastrinica e di conseguenza procoagulante¹⁵. Vi sono evidenze che la somministrazione di glutazione migliora nei diabetici di tipo 2 la produzione di NO da parte delle piastrine e contemporaneamente riduce l'inibitore del plasminogeno PAI-1¹⁶.

Lo stress ossidativo ha dimostrato ugualmente di determinare un'attivazione delle piastrine come evidenziato dal livello aumentato di TXB2, metabolita maggiore del trombossano A2, indice di attivazione piastrinica, che è risultato correlato all'aumento di F2-isoprostani, prostanoide che costituiscono un marker di perossidazione lipidica, e che sono aumentati significativamente nel diabete sia di tipo 1 che di tipo 2. Anche i prodotti terminali di glicosazione avanzata (AGEs) hanno un'azione favorente la perossidazione lipidica e l'attivazione piastrinica. Lo stress ossidativo appare legato all'iperglicemia come dimostrato dalla riduzione dell'F2-isoprostano 8-epi-PGF2 α che segue alla regolarizzazione del compenso metabolico. Concomitante è la riduzione dell'attivazione piastrinica come dimostrato dalla riduzione del TXB2¹⁷.

Un'ulteriore impatto negativo sulla funzione delle piastrine, in senso procoagulativo, è rappresentato dal ridotto rilascio dell'attivatore del plasminogeno piastrinico (pPA) che svolge azione analoga a quello tissutale (tPA) e il cui rilascio da parte delle piastrine appare stimolato dall'insulina e inibito dal cAMP¹⁸. È stato osservato invece un aumentato rilascio di inibitore 1 dell'attivatore tissutale del plasminogeno (PAI-1)¹⁹.

Fibrinolisi

La dissoluzione del trombo, costituito da piastrine e da una rete di fibrina, dipende dalla fibrinolisi.

L'attività fibrinolitica, che è un processo dinamico continuamente attivo, anche in assenza di fenomeni coagulativi, si svolge tramite la trasformazione di plasminogeno in plasmina ad opera dell'attivatore tissutale del plasminogeno (t-PA), azione che è contrastata dall'inibitore 1 del plasminogeno (PAI-1). È noto che nel diabete la fibrinolisi è depressa e tale fenomeno è fondamentalmente dovuto ad un incremento dell'attività del PAI-1, considerato fattore indipendente di rischio cardiovascolare, i cui livelli risultano aumentati²⁰⁻²¹. Nei diabetici di tipo 2, come pure negli obesi, si è osservata una correlazione con la insulinemia a digiuno e con i suoi precursori proinsulina intatta e 32-33 clivata. L'iperinsulinemia in acuto, durante il clamp euglicemico, non ha dimostrato però di incrementare la produzione di PAI-1. Si è evidenziata invece una riduzione dei livelli di PAI-1 in concomitanza con un miglioramento della sensibilità insulinica. Il PAI-1 sarebbe quindi correlato allo stato di resistenza insulinica piuttosto che all'iperinsulinismo²²⁻²⁵.

Recenti dati indicano che il tessuto adiposo partecipa alla produzione di PAI-1, principalmente prodotto dall'endotelio. Il PAI-1 prodotto dal tessuto adiposo sottocutaneo è risultato più elevato nei diabetici tipo 2 e negli obesi rispetto ai soggetti magri e si è evidenziata una correlazione positiva con BMI e waist-to-hip ratio oltre che con l'insulino-resistenza. Anche in questo caso non si è osservata una regolazione in acuto da parte dell'insulinemia²⁶. Una correlazione positiva è stata riscontrata anche tra ipertrigliceridemia e livelli elevati di PAI-1²²⁻²⁷. Vi sono ugualmente evidenze di un rapporto diretto tra iperglicemia e aumentata produzione di PAI-1 che potrebbe avere quale mediatore una sovrapproduzione di radicali liberi²⁸.

Per quanto concerne la lipoproteina(a) [Lp(a)], riconosciuta come fattore di rischio indipendente per cardiopatia ischemica, i rapporti con il PAI-1 sono controversi. Considerata la somiglianza strutturale con il plasminogeno è stato ipotizzato che

funga da falso substrato e deprime quindi la fibrinolisi. È documentato che la Lp(a) incrementa in vitro la produzione endoteliale di PAI-1, mentre in vivo i dati non sono univoci. È stato accertato che il fenotipo “null” della Lp(a) è associato a una riduzione dei livelli di PAI-1, mentre non si è riscontrata correlazione con i fenotipi “small” e “big”²⁹. Nel diabete tipo 2 sono stati rilevati livelli elevati di Lp(a) che non hanno dimostrato di rispondere al controllo metabolico o al tipo di trattamento³⁰ a differenza di quanto avviene nel tipo 1 in cui si ha una riduzione della Lp(a) in risposta alla riduzione della glicemia.

Si è infine osservato un aumento della Lp(a) nei diabetici di tipo 1, con valori più elevati nei microalbuminurici e specialmente nei soggetti con retinopatia proliferativa³¹.

L'alterazione del flusso ematico, nel senso di una riduzione dello stesso, è uno dei fattori che favoriscono la formazione dei trombi. Mentre la densità ematica è principalmente responsabile del flusso ematico nelle grandi arterie, la viscosità ematica svolge un ruolo determinante per quanto concerne il flusso ematico nei piccoli vasi. La viscosità dipende dall'interazione tra cellule ematiche e molecole plasmatiche e dipende principalmente dalle grandi proteine non sferiche del plasma. Il fibrinogeno tra queste è il fattore più importante nel determinare un incremento della viscosità ematica nel diabete. Vari studi hanno evidenziato questa correlazione positiva, che risulta particolarmente evidente nei diabetici con complicanze microangiopatiche³²⁻³³, ed è stata dimostrata un'associazione tra incremento dei livelli di fibrinogeno e della viscosità plasmatica e l'iperglicemia protratta³⁴⁻³⁵. Nei diabetici tipo 1 con nefropatia si è osservata associazione anche con il livello della α 2-macroglobulina. Un riscontro contrastante è risultato invece per quanto concerne i picchi iperglicemici acuti in cui è stata rilevata un riduzione del fibrinogeno, dell'aggregabilità eritrocitaria e della viscosità ematica³⁶. Considerata la correlazione della viscosità plasmatica con le macromolecole proteiche ci si aspetterebbe un'influenza della glicosilazione delle proteine nell'aumentare la viscosità stessa. Vi sono invece evidenze di una mancata correlazione tra viscosità ematica e prodotti terminali delle glicosilazione avanzata (AGEs)³⁷. Anche la deformabilità e l'aggregabilità eritrocitaria rappresentano un fattore importante nel determinismo delle anomalie del flusso ematico osservate nel diabete. Anche in questo caso si è osservata una correlazione positiva con l'aggregabilità eritrocitaria e la concentrazione del fibrinogeno in diabetici con microangiopatia³²⁻³³. Relativamente alla deformabilità degli eritrociti vi sono osservazioni di un aumento dei discociti, che presentano una maggior rigidità, nei diabetici di tipo 2, analogamente a quanto osservato in soggetti non diabetici con vasculopatie aterosclerotiche. È stata rilevata un'associazione col contenuto intraeritrocitario di calcio, ma non con la viscosità plasmatica³⁸.

Gli studi sull'endotelio hanno progressivamente messo in luce la sua importanza quale organo regolatore di molteplici funzioni che riguardano anche l'emostasi. In effetti l'endotelio interviene con funzioni regolatrici sul tono vascolare, sulla permeabilità della parete vasale, sulla fibrinolisi e la coagulazione, sull'adesività cellulare, sulla flogosi e sulla proliferazione delle cellule muscolari lisce³⁹. Queste azioni dipendono dalla produzione da parte dell'endotelio stesso di modulatori tra le quali riveste un ruolo critico l'ossido nitrico (NO). L'NO è un potente vasodilatatore che svolge un ruolo fondamentale nella regolazione del tono vascolare. Altri vasodilata-

Emoreologia

Endotelio

tori di riconosciuta importanza sono la prostaciclina e un ancora elusivo fattore iper-polarizzante di origine endoteliale (EDHF)⁴⁰. Nel diabete sia di tipo 1 che di tipo 2 è nota l'esistenza di una disfunzione endoteliale.

L'iperglicemia rappresenta la causa principale di tale disfunzione e i meccanismi attraverso i quali la determina sono lo stress ossidativo, la glicosilazione non enzimatica, l'attivazione della via dei polioli e della protein-chinasi C. Si è anche riscontrato un incremento dei livelli delle proteine pro-adesive come la molecola di adesione intracellulare (ICAM-1)^{41 42}. Come conseguenza di tale disfunzione si osserva una riduzione nel rilascio e nell'attività del NO e un incremento di sostanze vasocostrittrici come l'endotelina^{43 44}. Sono stati osservati anche un'augmentata produzione di fattore tissutale ed uno squilibrio in senso antifibrinolitico tra t-PA e PAI-1. L'endotelio tende quindi ad assumere, in condizioni di iperglicemia, un orientamento funzionale pro-ossidativo e pro-trombotico. L'iperglicemia rappresenta un riconosciuto fattore di disfunzione endoteliale, ma molto è ancora da scoprire relativamente alle cause e ai meccanismi della disfunzione endoteliale osservata nel diabete.

Bibliografia

- ¹ Harris MI, Entmacher PS.
Mortality from diabetes.
In: Harris MI, Hamman RF, eds. *Diabetes in America*. Washington, DC: US Govt. Printing Office 1985:1-48 (NIH publ. n. 851468).
- ² Carr ME.
Diabetes mellitus. A hypercoagulable state.
J Diabetes Complications 2001;15:44-54.
- ³ Hughes A, Mc Verry BA, Wilkinson L, Goldstone AH, Lewis D, Bloom A.
Diabetes, a hypercoagulable state? Hemostatic variables in newly diagnosed type 2 diabetic patients.
Acta Haematol 1983;69:254-259.
- ⁴ Lopez Y, Paloma MJ, Rifon J, Cuesta B, Paramo JA.
Measurement of prethrombotic markers in the assesment of acquired hypercoagulable states.
Thromb Res 1999;93:71-78.
- ⁵ Vambergue A, Rugeri L, Gaverieaux V, et al.
Factor VII, tissue factor pathway inhibitor and monocyte tissue factor in diabetes mellitus: influence of type of diabetes, obesity index and age.
Thromb Res 2001;101:367-375.
- ⁶ Ceriello A, Giugliano D, Quatraro A, et al.
Blood glucose may condition factor VII levels in diabetic and normal subjects.
Diabetologia 1988;31:889-891.
- ⁷ Mordes DB, Lazarchick J, Colwell JA, et al.
Elevated glucose concentrations increase factor VIII R: Ag levels in human umbilical vein endothelial cells.
Diabetes 1983;32:876-878.
- ⁸ Lufkin EG, Fass DN, O'Fallon WM, Bowie EJ.
Increased von Willebrand factor in diabetes mellitus.
Metabolism 1979;28:63-66.
- ⁹ Ceriello A.
Coagulation activation in diabetes mellitus: the role of hyperglycaemia and therapeutic prospects.
Diabetologia 1993;36:1119-1125.
- ¹⁰ Brownlee M, Vlassar H, Cerami A.
Inhibition of heparin-catalyzed human antithrombin III activity by nonenzymatic glycosilation.
Diabetes 1984;33:532-535.
- ¹¹ Scerthaner G, Vukovich T, Knobl P, et al.

- The effect of near-normoglycaemic control on plasma levels of coagulation factor VII and the anticoagulant proteins C and S in insulin-independent diabetic patients.*
 Br J Haematol 1989;73:356-359.
- ¹² Gosk-Bierska, Adamiec R, Doskocz W, Ciosek W.
Chronic peripheral arterial occlusive disease, platelets glycoproteins GPIIb-IIIa and GPIb-IX, plasma von Willebrand factor and plasma fibrinogen concentrations in patients with type 2 diabetes mellitus.
 Pol Arch Med Wewn 2000;103:139-145.
- ¹³ Cai D, Yu B, Yan T, Res Unit of Endocrinology, Sun Yat-Sen University of Medical Science, Guangzhou.
Changes in cytosolic free Calcium and Thromboxane B2 synthesis in patients from diabetic subjects.
 Chung Hua I Hsueh Tsa Chih 1995;75:476-478, 510-511.
- ¹⁴ Li Y, Woo V, Bose R.
Platelet hyperactivity and abnormal Ca(2+) homeostasis in diabetes mellitus.
 Am J Physiol Heart Circ Physiol 2001;280:HI480-9I.
- ¹⁵ Martina V, Bruno GA, Trucco F, et al.
Platelet cNOS activity is reduced in patients with IDDM and NIDDM.
 Tromb Haemost 1998;79:520-522.
- ¹⁶ Martina V, Bruno GA, Zumpano E, Origlia C, Quaranta I, Pescarmona GP.
Administration of glutathione in patients with type 2 diabetes mellitus increases the platelet constitutive nitric oxide synthase activity and reduces PAI-1.
 J Endocrinol Invest 2001;24:37-41.
- ¹⁷ Keaney JF Jr, Loscalzo J.
Diabetes oxidative stress and platelet activation (Editorial).
 Comment on Circulation 1999;99:224-229.
- ¹⁸ Kahn NN, Baumann WA, Sinha AK.
Insulin-induced release of plasminogen activator F in human blood platelets.
 Am J Physiol 1995;268:HI17-24.
- ¹⁹ Jokl R, Klein RL, Lopes Virella MF, Colwell JA, Ralph H, Johnson Department of Veterans Affairs Medical Center Charleston, South Carolina 29401 USA.
Release of platelet plasminogen activator inhibitor 1 in whole blood is increased in patients with type 2 diabetes.
 Diabetes Care 1995;18:1150-1155.
- ²⁰ Schneider DJ, Nordt TK, Sobel BE.
Attenuated fibrinolysis and accelerated atherogenesis in type 2 diabetic patients.
 Diabetes 1993;42:1-7.
- ²¹ Nordt TK, Bode C.
Impaired endogenous fibrinolysis in diabetes mellitus: mechanisms and therapeutic approaches.
 Semin Thromb Hemost 2000;26:495-501.
- ²² Lormeau B, Aurousseau MH, Valensi P, Paries J, Attali JR.
Hyperinsulinemia and fibrinolysis: effects of short-term optimized glycemic control with continuous insulin infusion in type 2 diabetic patients.
 Metabolism 1997;46:1074-1079.
- ²⁴ Festa A, D'Agostino R Jr, Mykkanen L, et al.
Relative contribution of insulin and its precursors to fibrinogen and PAI-1 in a large population with different states of glucose tolerance. The Insulin resistance Atherosclerosis Study (IRAS).
 Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999;19:562-568.
- ²⁵ Meigs JB, Mittelman MA, Nathan DM, et al.
Hyperinsulinemia, hyperglycemia and impaired hemostasis: the Framingham Offspring Study.
 JAMA 2000;283:221-228.
- ²⁶ Koistinen HA, Dusserre E, Ebeling P, Vallier P, Koivisto VA, Vidal H.
Subcutaneous adipose tissue expression of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) in nondiabetic and type 2 diabetic subjects.
 Diabetes Metab Res Rev 2000;16:364-369.

- ²⁷ Byberg L, Siegbahn A, Berglund L, Mc Keigue P, Reneland R, Lithell H.
Plasminogen activator inhibitor-1 activity is independently related to both insulin sensitivity and serum tryglicerides in 70 year old men.
Arterioscler Thromb Vasc Biol 1998;18:258-264.
- ²⁸ Ceriello A, Curcio F, Dello Russo P, et al.
The defence against free radicals protects endothelial cells from hyperglycemia-induced plasminogen activator inhibitor 1 over-production.
Blood Coagul Fibrinolysis 1995;6:133-137.
- ²⁹ Hernandez C, Chacon P, Garcia-Pascual L, Mesa J, Simo R.
Relationship between lipoprotein(a) phenotypes and plasminogen activator inhibitor type 1 in diabetic patients.
Thromb Res 2000;99:119-127.
- ³⁰ Morishita E, Asakura H, Jokaji H, et al.
Hypercoagulability and high lipoprotein(a) levels in patients with type II diabetes mellitus.
Atherosclerosis 1996;120:7-14.
- ³¹ Gazzaruso C, Garzaniti A, Buscaglia P, et al.
Lipoprotein(a) levels and apolipoprotein(a) polymorphism in type 1 diabetes mellitus: relationship to microvascular and neurological complications.
Acta Diabetol 1998;35:13-18.
- ³² Bauduceau B, Renaudeau C, Mayaudon H, et al.
Modification of hemorheological parameters in microvascular complications of diabetes.
Diab Metab 1995;21:1888-1893.
- ³³ Zimmermann J, Schramm L, Wanner C, et al.
Hemorheology, plasma protein composition and von Willebrand factor in type 1 diabetic nephropaty.
Clin Nephrol 1996;4:230-236.
- ³⁴ Mellinshoff AC, Reininger AJ, Wurzingler LJ, Landgraf R, Hepp KD.
Influence of glycemic control on viscosity and density of plasma and whole blood in type-1 diabetic patients.
Diabetes Res Clin Pract 1996;33:75-82.
- ³⁵ Reid HL, Vigilance J, Wright-Pascoe RA, Choo-Kang E.
The influence of persistent hyperglycaemia on hyperfibrinogeneaemia and hyperviscosity in diabetes mellitus.
West Indian Med 2000;49:281-284.
- ³⁶ Khadabelou T, Zhao H, Vimeux M, Aouane F, Le Devehat C.
Haemorheological consequences of hyperglycaemic spike in healthy volunteers and insulin-dependent diabetics.
Clin Hemorheol Microcirc 1998;19:105-114.
- ³⁷ Mellinshoff AC, Reininger AJ, Wuerth JP, Founds HW, Landgraf R, Hepp KD.
Formation of advanced glycosilation end products (AGEs) has no influence on plasma viscosity.
Diabet Med 1997;14:832-836.
- ³⁸ Turchetti V, Leoncini F, De Matteis C, Trabalzini L, Guerrini M, Forconi S.
Evaluation of erythrocyte morphology as deformability index in patients suffering from vascular diseases, with or without diabetes mellitus: correlation with blood viscosity and intra-erythrocytic calcium.
Clin Hemorehol Microcirc 1998;18:141-149.
- ³⁹ Maruyama I.
Biology of endothelium.
Lupus 1998;7(Suppl. 2):S41-43.
- ⁴⁰ De Vriese AS, Verbeuren TJ, Van de Voorde J, Lameire N, Vanhoutte PM.
Endothelial dysfunction in diabetes.
Br J Pharmacol 2000;130:963-974.
- ⁴¹ Cosentino F, Luscher TF.
Endothelial dysfunction in diabetes mellitus.
Cardiovasc Pharmacol 1998;32(Suppl. 3):S54-61.
- ⁴² Massi-Benedetti M, Federici MO.

Cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: the role of hyperglycaemia.

Exp Clin Endocrinol Diabetes 1999;107(Suppl. 4):S120-123.

⁴³ Schiekofer S, Balletshofer B, Andrassy M, Bierhaus A, Nawroth PP.

Endothelial dysfunction in diabetes mellitus.

Semin Thromb Hemost 2000;26:503-511.

⁴⁴ Honing ML, Morrison PJ, Banga JD, Stroes ES, Raebeling.

Nitric oxide availability in diabetes mellitus.

Diabetes Metab Rev 1998;14:241-249.

⁴⁵ Boeri D, Almus FE, Maiello M, Cagliero E, RAO LVM, Lorenzi M.

Modification of tissue-factor mRNA and protein response to thrombin and interleukin 1 by high glucose in cultured human endothelial cells.

Diabetes 1989;36:212-218.

⁴⁶ Maiello M, Boeri D, Podestà F, et al.

Increased expression of tissue plasminogen activator and its inhibitor and reduced fibrinolytic potential of human endothelial cells cultured in elevated glucose.

Diabetes 1992;41:1009-1015.

Aggiornamento

Diabete di tipo 2: una malattia cardiovascolare?

Marco A. Comaschi
Vice Presidente AMD

Obiettivi

Far conoscere al medico di Medicina generale le strette correlazioni tra turbe metaboliche e vascolari, ed i più recenti approcci diagnostici e terapeutici.

Corrispondenza

Marco A. Comaschi
Dipartimento di Medicina,
Recupero e Rieducazione
Funzionale, ASL 3 Genovese,
Ospedale "La Colletta",
Arenzano, Genova

Introduzione

In un recente convegno tenutosi all'European Heart House di Sophia Antipolis, presso Nizza, che riuniva cardiologi e diabetologi provenienti da ogni parte del mondo, Klas Malmberg, uno dei Cardiologi svedesi coautore dello studio DIGAMI, ha iniziato la sua relazione con una diapositiva che ha fatto sobbalzare tutti i diabetologi presenti. Su un campo bianco troneggiava in rosso la seguente frase: "Diabetes is a cardiovascular disease diagnosed by measuring glycaemia". Dopo un primo momento di sconcerto tuttavia è apparsa chiara la profonda verità insita in quella frase.

L'argomento della prevalenza e dell'incidenza della patologia cardiovascolare nei pazienti diabetici è stata ed è tuttora oggetto di un'immensa serie di lavori scientifici, pubblicazioni, trials clinici, ricerche epidemiologiche. Una simile dovizia di dati è ampiamente giustificata dall'ampiezza e dall'importanza statistica del fenomeno, e l'interesse che cardiologi e diabetologi dimostrano in questo campo, purtroppo non sempre adeguatamente coordinati tra loro, ha condotto negli ultimi due lustri a notevoli acquisizioni di conoscenze fisiopatologiche che in buona parte si sono tradotte in proposte terapeutiche di estrema rilevanza, con risultati clinici in qualche caso davvero degni di attenzione.

Non è questa la sede per riportare tutti i contributi della letteratura relativi agli studi di prevalenza o di incidenza, e neppure per quelli, di grandissima importanza, che hanno in vari modi dimostrato come un accurato controllo del metabolismo glucidico e degli altri fattori di rischio nel paziente diabetico si traduca in una riduzione di eventi cardiovascolari fatali e non fatali. Basti ricordare per tutti i due grandi trials sui quali oggi basiamo le nostre poche ma fondate certezze: il DCCT per il diabete di tipo 1 e l'UKPDS per il diabete di tipo 2. Nonostante tutto la prevenzione primaria è ancora un obiettivo lontano da raggiungere nella sua interezza, anche se sono fermamente convinto che proprio dai diabetologi stiano giungendo i più forti stimoli all'applicazione di linee guida vincolanti in tal senso.

Il tema di questo aggiornamento è invece strettamente legato ai concetti, in continua e promettente evoluzione, della cura degli eventi cardiovascolari che si verificano nella vita del paziente diabetico, e soprattutto della possibile prevenzione secondaria che potrebbe permettere di raggiungere in pochi anni una riduzione significativa dei nuovi eventi cardiovascolari fatali e non fatali nei diabetici già colpiti da tale patologia. Cercheremo quindi di partire da una valutazione strettamente statistica della condizione attuale relativa ai pazienti diabetici colpiti da IMA, per passare poi ad un ravvicinato esame delle terapie mediche e chirurgiche più indicate, ed infine ai risultati ottenuti in trials controllati relativamente alla stretta correlazione tra controllo

metabolico, morbilità e mortalità per cause cardiovascolari nel diabetico. In ultimo sarà illustrata rapidamente la casistica del nostro Dipartimento, e il protocollo attualmente in sperimentazione in collaborazione con cardiologi e cardiocirurghi per la definizione della migliore terapia del diabetico sottoposto ad intervento di rivascolarizzazione coronarica.

La letteratura scientifica su questo argomento è vastissima, e tale vastità è ampiamente giustificata dalla rilevante incidenza della patologia coronarica nella popolazione diabetica, soprattutto rappresentata dal diabete di tipo 2. Per ciò che riguarda il tipo 1 i dati attualmente verificati, pubblicati su *Diabetes Care* nel 1996, relativamente alla popolazione diabetica di tipo 1 europea, indicano una prevalenza di malattia cardiovascolare del 9% negli uomini e del 10% nelle donne, crescente con l'età e la durata di malattia diabetica, pur con ampie differenze tra i vari paesi considerati, e sempre con una strettissima correlazione con elevati valori di trigliceridemia e bassi tassi di HDL colesterolo. La patologia cardiovascolare, nella rilevazione degli autori dell'articolo, non appare correlata con il dosaggio insulinico, con i livelli di HbA1c e con quelli di escrezione renale di albumina aggiustati per età. Interessante invece la correlazione con il rapporto Waist to Hip, che riflette la presenza di una sindrome metabolica complessa¹.

Il problema è decisamente maggiore per la popolazione di diabetici di tipo 2: senza andare troppo lontano nel tempo, ai lavori di Framingham, tuttavia appare interessante notare come in epoca pre-trombolisi la mortalità per IMA in diabetici sia stata valutata al 39,7% ad un mese ed addirittura al 51% ad un anno dall'evento acuto, con scarsissima utilità del trattamento in una Unità di Terapia Intensiva². Anche tuttavia in tempi più recenti i dati appaiono sempre impressionanti: nel lavoro di Malmberg et al. pubblicato sull'*European Heart Journal* del 1988 su una popolazione totale di infartuati studiata di 341 pazienti, ben 81, pari al 24%, erano diabetici, e la mortalità, pur scendendo rispetto al precedente citato, rimane intorno al 25% nel breve termine, contro il 16% dei non diabetici; ad un anno tuttavia sopravvivono meno della metà dei pazienti affetti da diabete mellito, (mortalità 53% vs. il 28% nei non diabetici)³.

Un'interessante metanalisi delle review relativamente all'efficacia della trombolisi e di altri farmaci è stata pubblicata dall'Istituto Mario Negri sul *Journal of Diabetic Complications* nel 1997: la terapia trombolitica sembra in grado di ridurre del 21,7% la mortalità nei pazienti diabetici affetti da IMA, contro una riduzione del 14,3% nei non diabetici. Ancora più eclatanti i dati sull'uso dei β -bloccanti (riduzione della mortalità nel breve termine del 37% e post-dimissione del 48%), e degli ACE inibitori, sperimentati nel GISSI 3, con una riduzione della mortalità rispettivamente del 44,1% negli insulino trattati e del 24,5% nei non insulino trattati⁴.

Ma il lavoro che più di tutti è stato in grado di chiarire la manifesta rilevanza del problema è quello recentemente pubblicato dal gruppo di Pyorala e Laakso sul *NEJM* del 1998, le cui conclusioni, al termine di un vasto studio su una popolazione finlandese di 1.059 diabetici comparata con 1.373 non diabetici, seguiti per sette anni, appaiono conclusive: il paziente diabetico che non abbia avuto un infarto del miocardio ha lo stesso rischio di un non diabetico che sia già stato colpito da infarto, e ciò indica la necessità di una terapia aggressiva, identica a quella proposta per il non diabetico già infartuato⁵.

Cardiopatia ischemica e diabete

Ancora sull'European Heart Journal nel novembre dello scorso anno è comparsa una rassegna molto completa ed accurata degli eventi cardiovascolari che colpiscono i pazienti diabetici, con alcune annotazioni degne di menzione:

1. i diabetici hanno una prevalenza doppia di ischemia silente rispetto ai non diabetici, con un rischio maggiore per i pazienti insulino trattati; l'ischemia silente sembra correlata alla neuropatia autonoma;
2. al riguardo dell'angina instabile, pare che il diabete non sia un fattore di incremento dell'incidenza, mentre è certamente un fattore prognostico negativo;
3. si conferma che il rischio di IM è lo stesso sia per gli uomini che per le donne diabetiche, ma gli uomini mantengono un tasso di mortalità decisamente più elevato (+40%);
4. la maggiore mortalità globale del diabetico infartuato è sostenuta in grande misura dallo scompenso cardiaco congestizio: le motivazioni proposte per tale evento sono essenzialmente due: la presenza di una arteriopatia coronarica più diffusa, con riduzione del flusso coronarico di riserva, e la coesistente cardiomiopatia diabetica, indipendente dalla patologia coronarica, che danneggia specificatamente la contrattilità ed il rilasciamento diastolico⁶.

Tuttavia, sempre in ambito fisiopatologico, sembra interessante annotare anche tutta quella parte della patologia metabolica che può influire sull'incidenza e poi sul decorso della malattia cardiovascolare nel paziente diabetico: Yudkin, in un articolo apparso sul Journal of Internal Medicine nel 1995, richiama l'attenzione sull'eccesso dei livelli circolanti di PAI nel diabetico, che oltre ad aumentare l'incidenza di eventi trombotici ed il rischio di reinfarto, sarebbe anche in grado di contrastare l'efficacia della trombolisi terapeutica⁷.

Da valutare inoltre come estremamente rilevante il netto aumento dei NEFA nel diabetico infartuato, che comporta un aumento marcato dell'acidosi tissutale e quindi della sofferenza miocardica: ciò dà ampia ragione dell'utilità dell'uso dei β -bloccanti e della terapia insulinica, in grado entrambi di bloccare o comunque diminuire l'eccesso di NEFA.

Grandi discussioni si sono fatte al riguardo della possibile azione aterogena dell'insulina: alcuni studi epidemiologici prospettici hanno in effetti indicato l'iperinsulinemia come un fattore di rischio indipendente per la CHD⁸⁻¹², ma molti altri non hanno confermato tale rilievo¹³⁻¹⁹. Al contrario non pare esserci dubbio sull'azione aterogena e protrombotica dell'iperglicemia²⁰⁻²⁴. In 10 studi prospettici svolti nel decennio 1985-1994²⁵⁻³², sono state analizzate le correlazioni tra Glicemia basale o HbA1c e rischio di CHD: con poche eccezioni questi autori hanno riscontrato un'associazione lineare tra il cattivo controllo metabolico e l'aumento del rischio di CHD: l'Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy ha analizzato le cause di morte di un decennio e trovato che le morti dovute a CHD erano molto più comuni in pazienti in cattivo controllo, con un aumento del rischio del 10% per ogni 1% in più di HbA1c.

Prevenzione degli eventi cardiovascolari nel diabetico tipo 2

La prevenzione primaria della cardiopatia ischemica nel diabetico è uno dei principali obiettivi che la comunità medica si è posta in questi ultimi decenni, e l'organizzazione dei grandi trials ne è la testimonianza. A tutt'oggi tuttavia i risultati presentati si sono rivelati abbastanza deludenti, a differenza di quanto si è verificato per le complicanze microangiopatiche: l'UGDP non ha trovato differenze statisticamente signifi-

ficative nell'incidenza di IM tra i gruppi a trattamento intensivo e convenzionale³³; lo studio di fattibilità del VA Cooperative Study³⁴ aveva addirittura messo in evidenza un trend non significativo ma suggestivo, di aumento dell'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori nella popolazione trattata in modo intensivo, rispetto al gruppo di controllo in terapia convenzionale. L'UKPDS^{35 36} nel gruppo di pazienti sottoposti al solo controllo stretto della glicemia non ha ottenuto una riduzione statisticamente significativa degli eventi coronarici, pur facendo registrare una tendenza verso la riduzione. Ben diversi sono stati i riscontri quando al controllo metabolico si è affiancato un più stretto controllo dei valori di Pressione Arteriosa³⁷. Ciò introduce con forza il concetto della necessità di trattare, contemporaneamente al raggiungimento di un soddisfacente controllo glicemico, anche tutti gli altri fattori di rischio cardiovascolare maggiori (ipercolesterolemia LDL, Ipertrigliceridemia, ipocolesterolemia HDL, Iperensione arteriosa, Fumo di sigaretta, obesità); tra i numerosi studi in questo campo ricorderemo qui solo quelli relativi alle statine^{38 39} ed agli ACE inibitori⁴⁰. Nonostante tali risultati, o forse proprio in forza delle indicazioni ormai univoche della letteratura internazionale, risulta oggi abbastanza ben definito l'approccio obbligato dal punto di vista terapeutico al diabetico di tipo 2:

1. resta ancora caposaldo della prevenzione delle complicanze il mantenimento di un buon compenso metabolico, che si ponga come obiettivo fondamentale la normalizzazione dei valori di glicemia basale, post-prandiale e dell'HbA1c, ottenibile oltre che con la corretta impostazione alimentare anche con farmaci ipoglicemizzanti orali delle varie classi o con insulina³⁵, con schemi personalizzati sul paziente nell'ambito di indirizzi ormai abbastanza chiariti;
2. appare indispensabile attuare la correzione delle alterazioni del metabolismo lipidico che con elevata frequenza si presentano nel paziente diabetico (riduzione del Colesterolo LDL al di sotto dei 100 mg%; normalizzazione della ipertrigliceridemia, aumento dell'HDL colesterolo), con ogni mezzo a disposizione (Statine, Resine, Fibrati) e con un'attenta e costante opera di educazione terapeutica volta a favorire l'attività fisica ed il controllo del peso corporeo;
3. altrettanto indispensabile è un adeguato controllo e monitoraggio dei valori di P.A., senza mai accontentarsi di mediocri risultati. Recenti studi osservazionali anglosassoni hanno bene messo in evidenza come nelle popolazioni di ipertesi trattati solo una percentuale non superiore ad un quarto abbia valori pressori adeguatamente controllati. Da ciò l'impegno ad una politica terapeutica più aggressiva e convinta, anche qui attraverso l'uso di farmaci che permettano di raggiungere i risultati attesi, ed anche qui con una estenuante opera di educazione che migliori l'adesione alla terapia da parte dei pazienti. L'efficacia, statisticamente dimostrata con l'UKPDS, dell'uso indifferentemente di β -bloccanti o ACE inibitori, nell'ottenimento di una significativa riduzione degli eventi cardiovascolari e soprattutto dello stroke, appare un dato su cui non si debba più discutere⁴¹.

Potrebbe sembrare ovvio e superfluo quanto qui sopra esposto, ma così non è, se è vero, come appare vero, che i risultati preliminari del grande studio promosso dall'AMD in collaborazione con l'ISS e DIAINF in Italia evidenziano una fotografia di diabetici con bassissime percentuali di terapia antilipidemica e con insoddisfacenti risultati nel controllo dell'ipertensione⁴².

Terapia della cardiopatia ischemica nel diabete tipo 2

Se questi sono i dati disponibili oggi relativamente all'approccio di prevenzione nel diabetico di tipo 2 non ancora complicato, una grande messe di lavori, di pubblicazioni e di dati sono invece presenti nella letteratura internazionale, sia di pertinenza cardiologica che diabetologica relativamente al problema del trattamento della patologia cardiovascolare una volta presentatasi. I principali filoni di ricerca clinica applicata in questo campo sono stati e sono essenzialmente di due tipi: da una parte la definizione del più efficace approccio al controllo delle alterazioni del metabolismo glucidico in fase acuta e postacuta, con successive valutazioni di follow-up a medio e lungo termine; dall'altra l'individuazione delle pratiche terapeutiche farmacologiche più efficaci in rispetto alla riduzione della mortalità nel breve termine e alla prevenzione dei nuovi eventi vascolari fatali o non nel più lungo periodo. Un discorso a parte merita poi la discussione sulle pratiche di rivascolarizzazione coronarica nel paziente diabetico, argomento che in questi ultimi anni è stato oggetto di acceso dibattito e di contestati risultati di vari trials.

Terapia relativa al controllo metabolico

Gli Ipoglicemizzanti Orali (OHA) – Sulfoniluree

A fronte della vasta prevalenza del diabete e dell'alto tasso di incidenza della cardiopatia ischemica tra i diabetici, rimane oggi ancora non del tutto chiarito il modo migliore con il quale questi pazienti debbano essere trattati⁴³. In tutto il mondo la maggior parte dei diabetici di tipo 2 sono in prevalenza in terapia con OHA, di solito Sulfoniluree; da quasi trent'anni si discute sull'efficacia e sulla non pericolosità di tali terapie⁴⁴⁻⁴⁷. La conoscenza più approfondita dei meccanismi di azione delle SU ha ulteriormente acceso di recente la discussione relativamente al loro uso in pazienti colpiti da IM. In condizioni di bassa concentrazione di ATP intracellulare, come accade nell'ischemia miocardica, viene attivata l'apertura di specifici canali del potassio (K_{atp}), che ha come conseguenza una riduzione della contrattilità muscolare ed una vasodilatazione arteriosa⁴⁵; l'azione ipoglicemizzante delle SU si basa invece sulla chiusura di tali canali a livello della β -cellula pancreatica, ma ovviamente non selettivamente. In studi sperimentali si è potuto accertare che le SU posseggono un'azione diretta di vasocostrizione coronarica, e che, soprattutto, impediscono il benefico effetto dell'apertura dei K_{atp}, riducendone l'effetto di "precondizionamento ischemico"⁴⁸ che è in grado di ridurre notevolmente sia la misura della lesione infartuale, sia il rischio aritmico al momento della riperfusione miocardica. Non va peraltro trascurato che in questo tipo di studi le concentrazioni di SU in grado di attivare i canali K_{atp} erano comprese tra le 100 e le 1000 volte superiori a quelle necessarie all'induzione dell'incremento della secrezione insulinica. Purtroppo il dato fisiopatologico rimane, e i riscontri clinici di una maggiore incidenza di aritmie minacciose in pazienti diabetici con IM in fase di riperfusione sono stati più volte riportati in letteratura. Al contrario vanno anche citati lavori che riportano effetti benefici di SU di seconda generazione, in particolare sul profilo lipidico e sui meccanismi della coagulazione, e persino sulla comparsa di aritmie precoci nell'IMA⁴⁵⁻⁴⁶.

Gli Ipoglicemizzanti Orali – Biguanidi – Metformina

La metformina è farmaco di largo uso ormai in tutto il mondo in pazienti diabetici di tipo 2 obesi o comunque in sovrappeso; non possiede alcun effetto sui K_{atp}, e l'UKPDS ne ha dimostrato una buona efficacia nel lungo periodo. L'unica controindicazione accertata è relativa al suo uso in corso di esami angiografici con mezzo di contrasto,

come la coronarografia o l'angioplastica (PTCA), nel corso dei quali, in presenza di una funzione renale alterata, anche a livello subclinico, si possono creare le condizioni per la comparsa di acidosi lattica tipo B, con la possibilità di incremento del danno renale⁴³.

L'Insulina

Le basi fisiopatologiche per preferire l'utilizzo della terapia insulinica in corso di IM nel paziente diabetico sono note: l'azione fisiologica dell'insulina relativamente alla riduzione dei NEFA circolanti e tissutali nel territorio ischemico, l'azione antiacidosica, l'assenza di effetti tossici costituiscono il razionale sul quale i principali ricercatori si sono basati per la formulazione dei protocolli terapeutici proposti. Alla prova dei fatti tuttavia non sempre i risultati sono stati univoci: in un articolo sul *British Heart Journal* del 1984 alcuni ricercatori britannici hanno riportato i deludenti risultati ottenuti con la terapia infusione in fase acuta con insulina in 64 diabetici infartuati, confrontati con un gruppo di controllo di diabetici precedentemente seguiti con metodi convenzionali. Nel loro lavoro la frequenza di complicazioni maggiori dell'IM rimaneva identica nei due gruppi, così come risultava identico anche il tasso di mortalità⁴⁹.

Ben 11 anni dopo tuttavia un protocollo di trattamento insulinico per infusione in fase acuta nel diabetico infartuato veniva riproposto dal gruppo di studio svedese del DIGAMI (acronimo per Diabetes Insulin Glucose infusion during Acute Myocardial Infarction), che in tre successive pubblicazioni rispettivamente sul *Journal of American College of Cardiology* nel 1995⁵⁰, sull'*European Heart Journal* del settembre 1996⁵¹, ed infine sul *British Medical Journal* del Maggio 1997⁵², riportavano i loro dati relativi ad un anno e poi a tre anni di follow-up sulla popolazione di diabetici di tipo 2 seguiti con il protocollo proposto. Le grandi novità del DIGAMI sono fondamentalmente sintetizzabili in due elementi:

1. il protocollo di terapia di fase acuta è rappresentato da infusione continua di una soluzione di Glucosio Insulina e Potassio, finalizzata allo stretto controllo della glicemia dei pazienti, ma anche con azione ripolarizzante ed antiaritmica;
2. successivamente alla fase acuta, dopo i primi giorni i pazienti in studio venivano posti in trattamento insulinico intensivo con 4 somministrazioni quotidiane di insulina, secondo il classico schema R+R+R+Isophane, finalizzato a mantenere uno strettissimo controllo del compenso metabolico per tutto il periodo del follow-up.

Orbene, i risultati ottenuti dai ricercatori svedesi appaiono eclatanti, sia al primo anno di studio, sia al termine dei tre anni e mezzo di osservazione dei due gruppi di pazienti, come illustrato nella Tab. 1.

Ovviamente i due gruppi di pazienti randomizzati al trattamento intensivo o convenzionale avevano ricevuto in egual misura tutti le altre terapie previste per la patologia cardiovascolare (trombolisi, aspirina, β -bloccanti, ACE inibitori, etc.), e le condizioni di compenso metabolico, valutate con l'HbA1c, non erano significativamente differenti al momento della randomizzazione. Gli Autori hanno osservato una progressiva riduzione della HbA1c durante i primi mesi di follow-up in entrambi i gruppi, ma in maggior misura nel gruppo "trattamento", rispetto ai controlli. La persistente riduzione della mortalità anche nel lungo periodo indica che il permanere di un miglior compenso metabolico è senza dubbio una delle principali componenti di tale risultato; tuttavia grande importanza viene assegnata alla terapia infusione durante la fase acuta. Gli Autori stessi procedono ad una disamina dei possibili effetti benefici della terapia infusione: oltre al miglioramento del compenso metabolico, vengono citati il recupero di un'alterata funzione piastrinica, la correzione del

Tab. 1.

	Mortalità intraospedaliera	Mortalità ad un anno di Follow-up	Mortalità a tre anni di Follow up
Gruppo "Trattamento" n. 306		18.6%	33%
Gruppo "controllo" n. 314		26.1% (P < 0.05)	44%
Gruppo "trattamento" senza precedente terapia insulinica e basso profilo di rischio	5%	8.6%	
Gruppo "controllo" senza precedente terapia insulinica e basso profilo di rischio	12% (P < 0.02)	18.0%	

pattern lipidemico, la riduzione dell'attività del PAI. Le conclusioni del lavoro appaiono confortanti, anche se forse eccessivamente ottimistiche: per ogni nove casi trattati una vita salvata. Molto interessante sembra il risultato per una specifica coorte di pazienti studiati, che hanno ottenuto una più elevata sopravvivenza sia nel breve che nel lungo termine, rappresentata da pazienti non precedentemente trattati con insulina e con un profilo di basso rischio cardiovascolare. Ove si pensi che tale coorte rappresentava il 44% di tutti i soggetti presi in esame, i risultati esposti assumono una notevole rilevanza statistica.

Allo studio DIGAMI non sono tuttavia state risparmiate alcune critiche, talune abbastanza fondate: la mancanza di dati relativi al fumo di sigaretta nei gruppi studiati appare oggettivamente una carenza non formale⁶. Meno razionale è la critica che accusa gli autori dello studio di non aver correttamente identificato pazienti in cui l'iperglicemia durante la fase acuta poteva essere solo da ascrivere a "stress" di fase acuta⁵³. Molti lavori infatti, e molto rigorosi su ampie casistiche, avevano già in precedenza dimostrato una correlazione lineare con il grado di iperglicemia e la severità della prognosi, indipendentemente da una precedente diagnosi di diabete accertato. Decisamente più razionale appare la lettera che Yudkin ha pubblicato sul BMJ del 1997⁵⁴, in cui afferma la necessità di proseguire il trattamento insulinico intensivo obbligatoriamente per almeno 12 mesi, invece che per i tre previsti dal protocollo DIGAMI. Infine, appare insufficientemente motivata l'affermazione che parte del successo terapeutico possa essere dovuto alla sospensione delle SU⁶.

In conclusione si può senz'altro affermare che lo studio DIGAMI ha avuto l'indubbio merito di porre il problema della correlazione tra compenso metabolico ed esito della patologia ischemica coronarica nel diabetico, e di indicare un protocollo di lavoro facilmente attuabile sia nelle Unità di Terapia Intensiva, sia durante un prolungato e necessario follow-up di questi pazienti, gestito possibilmente in modo integrato dal cardiologo e dal diabetologo.

Trombolisi

I primi dati valutabili relativi al trattamento trombolitico sul paziente diabetico con IM sono ricavati dallo studio TAMI⁵⁵: in un articolo del 1993 su JACC, Young riporta gli outcomes ottenuti nei pazienti affetti da diabete mellito, affermando che, pur in presenza di una coronaropatia plurivasale decisamente più frequente che nel non diabetico, e di un'incidenza di CHF e di mortalità complessiva maggiore, a conferma di precedenti numerosi reports, tuttavia la pervietà vasale dopo trombolisi non presenta differenze tra diabetici e non, e che i dati negativi sono esclusivamente da ascrivere alle peggiori condizioni miocardiche dei primi. Addirittura l'ISIS 2⁵⁶, un trial del 1988, ha mostrato un maggior beneficio del trattamento trombolitico nei pazienti con diabete rispetto ai non diabetici, anche se tale affermazione era basata sull'esame a posteriori di un sottogruppo, e non aveva quindi il carattere dell'ipotesi prospettica. I lavori sicuramente più completi e più recenti sono stati pubblicati nel 1996 e 1997 su JACC dal gruppo di ricercatori del GUSTO-I^{57 58} e riguarda i risultati ottenuti su ben 5.944 diabetici sottoposti a trombolisi, randomizzati tra t-PA, Streptokinasi o una combinazione dei due agenti. A parte la conferma di una coronaropatia più severa, e di un tasso di mortalità comunque maggiore rispetto ai non diabetici, sembra interessante sottolineare alcuni elementi nuovi che il lavoro mette in luce:

1. i diabetici ricevono il trattamento trombolitico più tardivamente;
2. la mortalità è minore nel gruppo trattato con t-PA accelerato;
3. i diabetici vanno incontro più spesso all'intervento di rivascolarizzazione mediante chirurgia del bypass aorto coronarico (CABG), piuttosto che all'angioplastica (PTCA).

Il lavoro si conclude sempre con la stessa considerazione: il diabete di per sé è un fattore di peggior prognosi per i pazienti con IM, sia nel breve (30 giorni), che nel medio (1 anno) periodo.

A parte i timori, decisamente sovrastimati, di un effetto “mascherante” le ipoglicemie da parte dei β -bloccanti⁵⁹, tutti i trials pubblicati sull'efficacia di questi agenti terapeutici nel diabetico sono concordi: sia nella fase acuta che in quella più tardiva l'effetto dell'uso del β -bloccante è fortemente positivo⁶⁰⁻⁶⁴. Le metanalisi effettuate sull'argomento rilevano una significativa riduzione della mortalità sia in acuto (37% vs. 13% dei non diabetici), sia nel caso di terapia tardiva (48% vs. 33% dei non diabetici)⁶⁵. I dati appaiono incontrovertibili: l'uso della terapia con β -bloccante è fortemente raccomandato nel diabetico con cardiopatia ischemica; ciò vale sia per l'IM, che per l'angina pectoris.

L'uso dell'Aspirina nel diabetico infartuato era apparso abbastanza controverso dopo la pubblicazione dello studio ISIS 2, che non aveva rilevato alcuna efficacia statisticamente significativa con l'usuale dosaggio di 160 mg/die⁵⁶. Successivi reports tuttavia hanno dimostrato una buona efficacia con l'aumento del dosaggio a 300 mg/die⁶⁶, e a tutt'oggi questa sembra essere l'indicazione accettata da tutti i ricercatori.

Dopo la cattiva esperienza del CONSENSUS trial in cui l'enalaprilat veniva somministrato per via venosa nelle prime 24 ore dall'evento infartuale⁶⁷, ed in cui si regi-

Terapia farmacologica cardiovascolare

β -bloccanti

Aspirina

ACE inibitori

strò un aumento della mortalità su tutta la popolazione studiata, i grandi trials GISSI 3⁴⁰ ed ISIS 4⁶⁸ hanno definitivamente dimostrato che la somministrazione orale dell'ACE inibitore a partire da alcuni giorni dopo l'IM ottiene notevoli riduzioni della mortalità: nei sottogruppi di pazienti diabetici tale benefico effetto è ancora maggiore rispetto alla popolazione non diabetica (riduzione della mortalità rispettivamente del 44%, 27% e 22% per i diabetici di tipo 1, di tipo 2 e per i non diabetici). La spiegazione di tali differenze è basata sul fatto che i diabetici presentano molto più frequentemente della popolazione non diabetica l'evoluzione verso lo scompenso congestizio⁶⁹, quadro clinico sul quale gli ACE inibitori hanno ampiamente dimostrato la loro efficacia sia preventiva che curativa.

Farmaci ipolipemizzanti

Il capitolo legato ai farmaci attivi nella riduzione dei tassi di colesterolo è essenzialmente legato allo studio dell'effetto delle Statine. È su questo gruppo di farmaci infatti che sono stati conclusi i maggiori trials, di cui qui ricorderemo i principali, relativamente ai risultati registrati nelle popolazioni di pazienti diabetici. Lasciando da parte i numerosi studi sulla prevenzione primaria della cardiopatia ischemica, che non è oggetto della presente relazione, appaiono invece di estremo interesse i lavori che si sono occupati della prevenzione secondaria attuata in pazienti già colpiti da IM. Gli studi maggiori conclusi sono tre:

1. il 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study)³⁸ includeva nello studio 204 diabetici su un totale di 4.444 pazienti. La riduzione di mortalità nei diabetici trattati con Simvastatina è apparsa maggiore persino a quella dei non diabetici a parità di trattamento (55% vs. 32%).
2. Lo studio CARE (Cholesterol And Recurrent Events)³⁹, che comprendeva una coorte di 586 diabetici, riporta dati molto simili (riduzione di mortalità del 25%).
3. Lo studio LIPID (Long term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease)⁷⁰, presentato al Congresso del 1997 dell'AHA, segnala una riduzione della mortalità globale del 23% ed una riduzione del reinfarto del 29%.

A pagina 59, si traccia una sorta di protocollo di scelta farmacologica per il paziente diabetico con IM acuto, sulla base dei risultati riportati dai grandi trials ormai accettati.

Terapia rivascolarizzante

Angioplastica percutanea (PTCA) e Bypass aorto coronarico (CABG)

Il problema della rivascolarizzazione coronarica nei pazienti diabetici colpiti da cardiopatia ischemica si identifica con quello di qualsiasi paziente con una coronaropatia multivasale. Il lavoro fondamentale che ha messo a confronto gli esiti delle due tecniche di rivascolarizzazione in questo tipo di pazienti è stato pubblicato nel 1996 sul NEJM, sotto il nome di BARI studio (The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation)⁷¹. Si è trattato di un grande trial che ha studiato ben 1.829 pazienti affetti da coronaropatia multivasale, assegnati in modo randomizzato alla rivascolarizzazione con PTCA o CABG: il sottogruppo, abbastanza esiguo, dei 49 diabetici presenti nei due gruppi, di cui solo 39 in terapia farmacologica per il diabete, ha mostrato una netta differenza negli outcomes tra le due pratiche. La sopravvivenza, infatti, a cinque anni del gruppo di diabetici in terapia sottoposti a CABG era nettamente e statisticamente superiore (80,6%) rispetto a quelli trattati con PTCA (65,5%). Il dato è apparso decisamente eclatante ed ha infatti stimolato numerosi successivi lavori. Il gruppo israeliano di Rozenman et al. ha pubblicato su JACC del

1997⁷² un'interessante spiegazione dei risultati del BARI, dimostrando come la combinazione tra la presenza di diabete e la pratica dell'angioplastica percutanea aumenti il rischio di formazione di nuove stenosi nell'arteria trattata. Un gruppo del Duke Heart Center in North Carolina ha pubblicato⁷³ i risultati di un'ampia casistica (3.220 pazienti, il 24% diabetici) dalla quale si rileva come i diabetici mostrassero un peggior indice di sopravvivenza a 5 anni rispetto ai non diabetici con entrambe le tecniche, ma non conferma il rilievo del BARI, non riscontrando alcuna differenza significativa tra i pazienti diabetici trattati con PTCA o con CABG. Di notevole interesse clinico e pratico il report francese, del gruppo di Lille, Bertrand et al., pubblicato nello stesso anno su *Circulation*⁷⁴, dove si conferma il peggior outcome dell'angioplastica classica con palloncino, ma si rileva invece un'ottima riuscita dell'uso di stent, con esiti a sei mesi, relativamente alle percentuali di restenosi, identici tra il gruppo di diabetici e non diabetici. Ad oggi quindi le indicazioni appaiono essere abbastanza ben definite, secondo il seguente protocollo:

1. Il diabetico infartuato avviato ad un intervento di revascularizzazione coronarica dovrebbe essere in prima battuta, laddove le condizioni lo consentano, sottoposto a PTCA con applicazione di stent, meglio se pretrattato con antiaggreganti o eparina o Reo Pro.
2. L'intervento di CABG, in base ai trials precedentemente segnalati, rimane comunque la procedura che assicura sopravvivenze maggiori ed esiti migliori relativamente alla persistenza di pervietà, ancor più ovviamente con l'utilizzo della arteria mammaria. Resta pur sempre un intervento chirurgico maggiore, con tutti i problemi che tale fatto comporta.

Fino a pochissimo tempo fa non era ancora stata presa in considerazione la possibilità di applicare modelli di terapia insulinica intensiva al paziente diabetico da sottoporre ad interventi di rivascularizzazione. Nel febbraio scorso il nostro Dipartimento ha iniziato un lavoro prospettico in collaborazione con le Unità Operative di Cardiocirurgia, il Dipartimento Endocrino Metabolico e la U. O. Cardiologica dell'Azienda Ospedaliera S. Martino di Genova, teso a valutare gli esiti a medio e lungo termine di un trattamento infusionale insulina-glucosio-potassio pre e postoperatorio nei pazienti diabetici sottoposti a bypass aorto coronarico, seguito da trattamento insulinico sottocutaneo intensivo per almeno 12 mesi, a fronte di un gruppo di controllo in terapia "convenzionale"⁷⁵. Il lavoro è appena iniziato e non sono pertanto ancora disponibili risultati di alcun tipo. Quasi contemporaneamente negli USA, l'Albert Starr Academic Center for Cardiac Surgery ha pubblicato una breve nota nella quale si afferma che i diabetici sottoposti a regime insulinico infusionale intensivo per qualsiasi tipo di intervento cardiocirurgico, evidenziavano minori complicanze settiche della ferita, ed inoltre rileva, come evento inatteso, una riduzione della mortalità totale. Lo stesso Istituto ha quindi proposto un protocollo⁷⁶, predisposto da Antony Furnary, di schematica terapia infusiva insulinica in base al controllo costante delle glicemie, di cui si riporta qui di seguito lo schema:

Il protocollo di Portland per le infusioni endovenose continue di insulina nella fase post-operatoria di pazienti diabetici che hanno subito interventi cardiaci

1. Iniziare la infusione di insulina con la pompa "piggyback" per mantenere I.V. come segue:

Misurare il tasso ematico di glucosio utilizzando il metodo "finger stick"

Glucosio	Unità di insulina per ora
< 150	0
150 - 200	1
201 - 250	2
> 251	3

2. Frequenza della misurazione della glicemia:

- a. Ogni ora finché stabilizzato (quando cambi frequenti nel dosaggio di insulina non sono più necessari e il glucosio è nella fascia 150 – 200), poi misurare q ogni 2 ore.
- b. Durante lo svezzamento dei vasopressori (es. Adrenalina), controllare q ogni 30 minuti finché stabilizzato.
- c. È possibile smettere la misurazione di q ogni 2 ore POD 93 [vedere n. 4 in calce].

3. Titolazione di insulina:

Glucosio	Azione
< 75	Cessare somministrazione insulina; somm. 25 cc D50 e misurare nuovamente il tasso ematico di glucosio entro 30 minuti. Quando il tasso di glucosio > 150, ricominciare con il 50% del precedente.
75-100	Cessare somministrazione insulina – ricontrrollare il tasso ematico di glucosio entro 30 minuti. Quando il tasso di glucosio > 150, ricominciare con il 50% del precedente.
101-150	Se inferiore del 10% in meno rispetto all'ultima misurazione, diminuire il dosaggio di 0,5 u/h. Se superiore del 10% in meno rispetto all'ultima misurazione, diminuire il dosaggio del 50%.
151-200	Stesso dosaggio.
201-250	Se inferiore all'ultima misurazione – stesso dosaggio. Se superiore all'ultima misurazione – aumentare il dosaggio di 0.5 u/h.
> 250	Se > 10% in meno rispetto all'ultima misurazione – stesso dosaggio. Se < 10% in meno rispetto all'ultima misurazione OR e se superiore rispetto all'ultima misurazione aumentare il tasso di 1 u/h.

Se il tasso ematico di glucosio > 251 e non è sceso dopo 3 incrementi di un'ora di insulina, raddoppiare il tasso di insulina.

4. Iniziare il protocollo di insulina endovenosa continua durante l'intervento chirurgico e continuare in via post-operatoria durante il giorno dell'intervento ed il primo e secondo giorno successivi. I pazienti che non utilizzano l'alimentazione enterale al terzo giorno POD dovrebbero continuare con questo protocollo finché non seguono almeno una dieta leggera secondo American Diabetes Ass (ADA).
5. La dieta diabetica ADA inizia con qualsiasi immissione di PO.
6. Al terzo POD: riprendere il controllo glicemico se una dieta leggera è tollerata. Se non vengono tollerate sia una dieta leggera che una completa, consultare il medico. Per pazienti non diagnosticati in precedenza con diabete in questo protocollo, consultare un endocrinologo POD 92 per ordini di workup e followup.

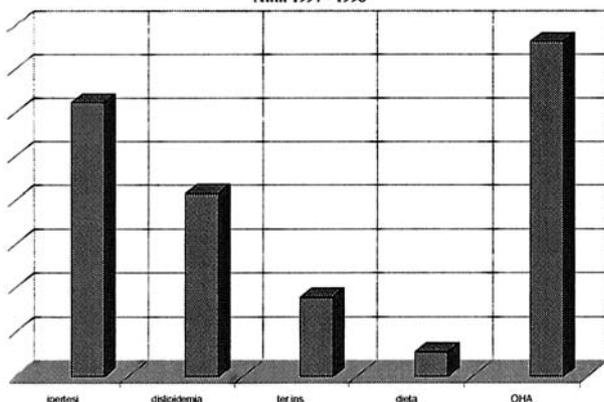
Attualmente la casistica del nostro Dipartimento, dall'ottobre 1996 ad oggi, è rappresentata da 120 pazienti diabetici in follow-up (media 1 anno) dopo un intervento di CABG. I dati relativi a tale casistica sono riportati nelle Tabelle e nei Grafici seguenti:

	numero	età media	ds	EF	ds
maschi	97	57,1	23,5	43,73	12,64
femmine	23	66,4	7,3	48,6	9,57
totali	120	58,9	21,6	44,67	12,22

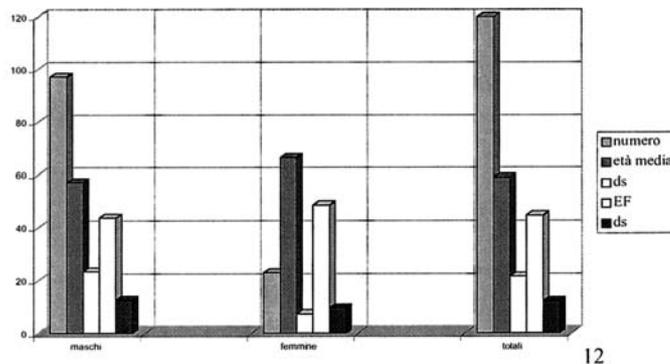
	numero	ipertesi	dislipidemia	ter.ins.	dieta	OHA
diabetici	120	62,50%	41,70%	18%	5,50%	76,50%

È interessante notare, dall'esame di questa casistica, la netta prevalenza maschile, e la decisa differenza di età tra maschi e femmine. Le donne appaiono anche in condizioni di funzionalità VS migliore, con valori di EF mediamente più elevati. La percentuale di pazienti affetti da ipertensione è molto elevata, ma in linea con le osservazioni della letteratura internazionale. Dal punto di vista della terapia antidiabetica, il trattamento insulinico è attuato in misura molto modesta rispetto al previsto. Sarà indubbiamente molto interessante il confronto tra questa popolazione ed il follow-up che è in corso, e quella relativa al protocollo prospettico appena iniziato.

caratteristiche dei pazienti diabetici sottoposti a CABG
Anni 1997 - 1998



Casistica di pazienti diabetici sottoposti ad intervento di CABG anni 1997 - 1998



Bibliografia

- ¹ The EURODIAB IDDM Complications Study Group.
Diabetes Care 1996;19, 7, 689 e segg.
- ² Soler NG, Bennett MA, Pentecost BL, Fitzgerald MG, Malins JM.
Myocardial Infarction in diabetics.
Q J Med 1975;44:125-132.
- ³ Malmberg K, Rydèn L.
Myocardial infarction in patients with diabetes mellitus.
Eur Heart J 1988;9:259-264.
- ⁴ Zuanetti G, Latini R.
Impact of pharmacological treatment on mortality after MI in diabetic patients.
J Diabetes Complications 1997;11:131-136.
- ⁵ 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;339:229-234.
- ⁶ Butler R, McDonald TM, Struthers AD, Morris AD.
The clinical implications of diabetic heart disease.
Eur Heart Journal 1998;19:1617-1627.
- ⁷ Yudkin JS.
Coronary heart disease in diabetes mellitus: three new risk factors and a unifying hypothesis.
J Intern Med 1995;238:21-30.
- ⁸ Pyorala K, Savolainen E, Kaukola S, Haapakoski J.
Plasma insulin as coronary heart disease risk factor: relationship to other risk factors and predictive value during 9 1/2-year follow up of the Helsinki Policemen Study Population.
Acta Med Scand Suppl 1985;701:38-52.
- ⁹ Welborn TA, Wearne K.
Coronary heart disease incidence and cardiovascular mortality in Busselton with reference to glucose and insulin concentrations.
Diabetes Care 1979;2:154-160.
- ¹⁰ Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, et al.
Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischaemic heart disease.
N engl J Med 1996;334:952-957.
- ¹¹ Ducimetiere P, Eschwege E, Papoz L, Richard JL, Claude JR, Rosselin G.
Relationship of plasma insulin levels to the incidence of myocardial infarction and coronary heart disease mortality in middle-aged population.
Diabetologia 1980;19:205-210.
- ¹² Eschwege E, Richard JL, Thibault N, et al.
Coronary heart disease mortality in relation with diabetes, blood glucose and plasma insulin levels; the Paris Prospective Study, ten years later.
Horm Metab Res Suppl 1985;15:41-46.
- ¹³ Welin L, Eriksson H, Larsson B, Ohlson LO, Svardsudd K, Tibblin G.
Hyperinsulinaemia is not a major coronary risk factor in elderly men: the study of men born in 1913.
Diabetologia 1992;35:766-770.
- ¹⁴ Ferrara A, Barrett-Connor EL, Edelstein SL.
Hyperinsulinaemia does not increase the risk of fatal cardiovascular disease in elderly men or women without diabetes: the Rancho Bernardo Study, 1984-1991.
Am J Epidemiol 1994;140:857-869.
- ¹⁵ Liu QZ, Knowler WC, Nelson RG, et al.
Insulin treatment, endogenous insulin concentration, and ECG abnormalities in diabetic Pima Indians: cross-sectional and prospective analyses.
Diabetes 1992;41:1141-1150.
- ¹⁶ Uusitupa MI, Niskanen LK, Siitonen O, Voutilainen E, Pyoeraelae K.

- Ten-year cardiovascular mortality in relation to risk factors and abnormalities in lipoprotein composition in type 2 diabetic and non-diabetic subjects.*
Diabetologia 1993;36:1175-1184.
- ¹⁷ Collins VR, Dowse GK, Zimmet PZ, et al.
Serum insulin and ECG abnormalities suggesting coronary heart disease in the populations of Mauritius and Nauru: cross-sectional and longitudinal associations.
J Clin Epidemiol 1993;46:1373-1393.
- ¹⁸ Jarrett RJ, McCartney P, Keen H.
The Bedford Survey: ten year mortality rates in newly diagnosed diabetics and normoglycaemic controls and risk indices for coronary heart disease in borderline diabetics.
Diabetologia 1982;22:79-84.
- ¹⁹ Fontbonne A, Charles MA, Thibault N, et al.
Hyperinsulinaemia and coronary heart disease mortality in a healthy population: the Paris Prospective Study, 15-year follow-up.
Diabetologia 1991;34:356-361.
- ²⁰ Bruno G, Cavallo-Perin P, Barger G, Borra M, D'Errico N, Pagano G.
Association of fibrinogen with glycemic control and albumin excretion rate in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus.
Ann Intern Med 1996;125:653-657.
- ²¹ Brownlee M.
Nonenzymatic glycosylation of macromolecules: prospects of pharmacologic modulation.
Diabetes 1992;41:57-60.
- ²² Bucala R, Makita Z, Koschinsky T, Cerami A, Vlassara H.
Lipid advanced glycosylation: pathway for lipid oxidation in vivo.
Proc Natl Acad Sci USA 1993;90:6434-6438.
- ²³ Bucala R, Makita Z, Vega G, et al.
Modification of low density lipoprotein by advanced glycation end products contributes to the dyslipidemia of diabetes and renal insufficiency.
Proc Natl Acad Sci USA 1994;91:9441-9445.
- ²⁴ Yegin A, Ozben T, Yegin H.
Glycation of lipoproteins and accelerated atherosclerosis in non-insulin-dependent diabetes mellitus.
Int J Clin Lab Res 1995;25:157-161.
- ²⁵ Gall MA, Borch-Johnsen K, Hougaard P, Nielsen FS, Parving HH.
Albuminuria and poor glycemic control predict mortality in NIDDM.
Diabetes 1995;44:1303-1309.
- ²⁶ Andersson DK, Svardsudd K.
Long-term glycemic control relates to mortality in type II diabetes.
Diabetes Care 1995;18:1534-1543.
- ²⁷ Moss SE, Klein R, Klein BE, Meuer SM.
The association of glycemia and cause-specific mortality in a diabetic population.
Arch Intern Med 1994;154:2473-2479.
- ²⁸ Kuusisto J, Mykkanen L, Pyorala K, Laakso M.
NIDDM and its metabolic control predict coronary heart disease in elderly subjects.
Diabetes 1994;43:960-967.
- ²⁹ Fu CC, Chang CJ, Tseng CH, et al.
Development of macrovascular disease in NIDDM patients in northern Taiwan: a 4-year follow-up study.
Diabetes Care 1993;16:137-143.
- ³⁰ Donahue RP, Abbott RD, Reed DM, Yano K.
Post-challenge glucose concentration and coronary heart disease in men of Japanese ancestry: Honolulu Heart Program.
Diabetes 1987;36:689-692.
- ³¹ Singer DE, Nathan DM, Anderson KM, Wilson PW, Evans JC.

- Association of HbA1c with prevalent cardiovascular disease in the original cohort of the Framingham Heart Study.*
Diabetes 1992;41:202-208.
- ³² Nielsen NV, Ditzel J.
Prevalence of macro- and micro-vascular disease as related to glycosilated hemoglobin in type I and II diabetic subjects: an epidemiological study in Denmark.
Horm Metab Res Suppl 1985;15:19-23.
- ³³ Kilo C, Miller JP, Williamson JR.
The Achilles heel of the University Group Diabetes Program.
JAMA 1980;243:450-457.
- ³⁴ Colwell JA.
The feasibility of intensive insulin management in non-insulin-dependent diabetes mellitus: implications of the Veterans Affairs Cooperative Study on Glycemic Control and Complications in NIDDM.
Ann Intern Med 1996;124:131-135.
- ³⁵ UK Prospective Diabetes Study Group.
UKPDS 13: relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years.
BMJ 1995;310:83-88.
- ³⁶ Turner RC, Millns H, Neil HAW, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, Holman RR for the UKPDS Group.
Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: UKPDS 23.
BMJ 1998;316:823-828.
- ³⁷ UK Prospective Diabetes Study Group.
Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes – UKPDS 38.
BMJ 1998;317:703-712.
- ³⁷ Gruppo 4S.
Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S).
Lancet 1994;344:1383-1389.
- ³⁹ Sack FM, Pfeiffer MA, Moye LA, et al.
The Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels.
N Engl J Med 1996;335:1001-1009.
- ⁴⁰ Zuanetti G, Latini R, Maggioni AP, Santoro L, Franzosi M, Tognoni G.
Prognosis of diabetic patients after myocardial infarction: effect of early treatment with ACE inhibitors. The GISSI-3 investigators.
J Am Coll Cardiol 1996;27:319A.
- ⁴¹ UK Prospective Diabetes Study Group.
Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPS 39.
BMJ 1998;317:713-720.
- ⁴² Giorda C, Velussi M for DAI Study group.
Personal communication.
- ⁴³ Connaughton M, Webber J.
Diabetes and coronary artery disease: time to stop taking the tablets?
Heart 1998;80:108-109.
- ⁴⁴ University Group Diabetes Program.
A study of the effects of hypoglycaemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes mellitus. II. Mortality results.
Diabetes 1970;19(Suppl. 2):785-830.
- ⁴⁵ Hoffmann D, Opie LH.

- Potassium channel blockade and acute myocardial infarction: implications for management of the non-insulin requiring diabetic patient.*
Eur Heart J 1993;14:1585-1589.
- ⁴⁶ Leibowitz G, Cerasi E.
Sulphonylurea treatment of NIDDM patients with cardiovascular disease: a mixed blessing?
Diabetologia 1996;39:503-514.
- ⁴⁷ Engler RL, Yellon DM.
Sulphonylurea K_{ATP} blockade in type II diabetes and preconditioning in cardiovascular disease.
Circulation 1996;94:2297-2301.
- ⁴⁸ Gross GJ, Mei DA, Schultz JJ, et al.
Criteria for a mediator or effector of myocardial preconditioning: do K_{ATP} channels meet the requirements?
Basic Res Cardiol 1996;91:31-34.
- ⁴⁹ Gwilt DJ, Petri M, Lamb P, Nattrass M, Pentecost BL.
Effect of intravenous insulin infusion on mortality among diabetic patients after myocardial infarction.
Br Heart J 1984;51:626-630.
- ⁵⁰ Malmberg K, Ryden L, Hamsten A, Herlitz J, Waldenstrom A, et al.
A randomised trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction: effects on 1 year mortality.
J Am Coll Cardiol 1995;26:57-65.
- ⁵¹ Malmberg K, Ryden L, Hamsten A, Herlitz J, Waldenstrom A, Wedel H.
Effects of insulin treatment on cause specific one-year mortality and morbidity in diabetic patients with acute myocardial infarction.
Eur Heart J 1996;17:1337-1344.
- ⁵² Malmberg K, for the DIGAMI Study Group.
Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus.
BMJ 1997;314:1512-1518.
- ⁵³ Fisher BM.
Letter to the Editor.
BMJ 1997;314:145.
- ⁵⁴ Yudkin JS.
Letter to the Editor.
BMJ 1997;314:146.
- ⁵⁵ Granger CB, Califf RM, Young S, et al.
Outcomes of patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents.
J Am Coll Cardiol 1993;21:920-925.
- ⁵⁶ ISIS-2 Collaborative Group.
Randomised trial of intravenous Streptokinase, oral aspirine, both or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2.
Lancet 1988;2:349-360.
- ⁵⁷ Woodfield SL, Lundergan CF, Reiner JS, Greenhouse SW, et al.
Angiographic findings and outcome in diabetic patients treated with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience.
J Am Coll Cardiol 1996;28:1661-1669.
- ⁵⁸ Koon-Hou Mak, Moliterno DJ, Granger CB, Miller DP, et al.
Influence of diabetes mellitus on clinical outcome in the thrombolytic era of acute myocardial infarction.
J Am Coll Cardiol 1997;30:171-179.
- ⁵⁹ Kendall MJ, Lynch KP, Hjalmarsson A, Kjeskhus J.
 β -blockers and sudden cardiac death.

- Ann Int Med 1995;123:358-367.
- ⁶⁰ ISIS-I (First International Study of Infarct Survival) Collaborative Group.
Randomised trial of intravenous atenolol among 16027 cases of suspected acute myocardial infarction.
Lancet 1986;ii:57-66.
- ⁶¹ Malmberg K, Herlitz J, Hjalmarsson A, Ryden L.
Effects of metoprolol on mortality and late infarction in diabetes with suspected acute myocardial infarction. Retrospective data from two large scale studies.
Eur Heart J 1989;10:423-428.
- ⁶² β -Blocker Heart Attack Trial Research Group.
A randomised trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction.
Lancet 1986;ii:57-66.
- ⁶³ Gunderson T, Kjeskhus J.
Timolol treatment after myocardial infarction in diabetic patients.
Diabetes Care 1983;6:285-290.
- ⁶⁴ Australian and Swedish Pindolol Study Group.
The effect of Pindolol on the two-year mortality after complicated myocardial infarction.
Eur Heart J 1983;4:367-375.
- ⁶⁵ The β -Blocking Pooling Project Research Group.
The β -Blocking Pooling Project: Subgroup findings from randomised trials in post-infarction patients.
Eur Heart J 1988;9:8-16.
- ⁶⁶ Di Minno G, Silver MJ, Cebone AM, Murphy S.
Trial of repeated low dose aspirin in diabetic angiopathy.
Blood 1986;68:886-891.
- ⁶⁷ The CONSENSUS II Study Group.
Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction.
N Engl J Med 1992;327:678-684.
- ⁶⁸ ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group.
ISIS-4: A randomised factorial trial assessing oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction.
Lancet 1995;345:669-685.
- ⁶⁹ Pfeffer MA, Braunwald E, Moyer LA, et al.
Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) trial.
N Engl J Med 1992;327:669-677.
- ⁷⁰ *Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study.*
AHA's Scientific Sessions, 12th November 1997.
- ⁷¹ The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators.
Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease.
N Engl J Med 1996;335:217-225.
- ⁷² Rozenman J, Sapoznikov D, Mossderi M, Gilon D, Lotan C, et al.
Long-term angiographic follow-up of coronary balloon angioplasty in patients with diabetes mellitus. A clue to the explanation of the results of the BARI study.
J Am Coll Cardiol 1997;30:1420-1425.
- ⁷³ Barsness GW, Peterson ED, Ohman M, Nelson CL, et al.
Relationship between diabetes mellitus and long-term survival after coronary bypass and angioplasty.
Circulation 1997;96:2551-2556.
- ⁷⁴ Van Belle E, Bauters C, Hubert E, Bodart JC, Abolmaali K, Meurice T, McFadden E, Lablanche JM, Bertrand ME.

Restenosis rate in diabetic patients. A comparison of coronary stenting and balloon angioplasty in native coronary vessels.

Circulation 1997;96:1454-1460.

⁷⁵ Comaschi MA, Griffo R, Minale C, Passerone P, Grillo G, Vinci P, Corsi A.

A feasibility study on intensive insulin treatment in diabetic patients during and after CABG.

Personal Communication.

⁷⁶ Furnary A.

Aggressive diabetes management prevents heart surgery complication.

The Society of Thoracic Surgeons Annual Meeting. New Orleans, January 26th 1998.

Aggiornamento

La gestione del diabete nell'anziano

Vito Borzi

Parole chiave: diabete mellito, anziano, ipoglicemia

Key words: diabetes mellitus, elderly, hypoglycaemia

Obiettivi

Permettere al MMG una corretta gestione di una patologia destinata a diventare sempre più diffusa, soprattutto nell'ottica di una corretta valutazione del rapporto rischi/benefici

Riassunto: Il diabete mellito è un problema molto comune nell'anziano. Il 20% degli individui al di sopra dei 65 anni è affetto da diabete, e in circa il 50% circa di questi individui non è mai stata fatta una diagnosi. Sebbene i principi del trattamento del diabete nell'anziano siano simili a quelli applicati nei giovani adulti, essi devono però essere modificati per adattarli alle particolari condizioni degli anziani. Le modalità di trattamento includono l'esercizio fisico, la dieta, gli ipoglicemizzanti orali (sulfaniluree, metformina, acarbosio) e l'insulina. Non deve essere commesso l'errore di pensare che le complicanze vascolari siano inevitabili nell'anziano. Un controllo attento della glicemia deve quindi essere fatto anche nell'anziano. È stato dimostrato però che uno stretto controllo comporta un aumentato rischio di ipoglicemie. E l'ipoglicemia nell'anziano può avere serie conseguenze. Pertanto il trattamento deve coniugare un buon controllo ma senza ipoglicemie, che possono peggiorare la qualità della vita. La coesistenza di patologie renali, epatiche, neurologiche o la politerapia possono essere ulteriori fattori che facilitano lo sviluppo di ipoglicemie. E in questo piano complesso di trattamento, il Medico di Medicina Generale gioca un ruolo di primo piano.

Summary: Diabetes is a common problem in older adult. Approximately 20% of individuals over 65 years of age have diabetes mellitus, and almost half of these individuals have not been diagnosed. Although the principles of management of diabetes in the elderly are similar to those applied to young adults, they must be modified according to the coexisting conditions unique to the elderly. Treatment modalities include diet, exercise, oral hypoglycemic agents (sulfonyleureas, metformin, acarbose), and insulin. It should not be assumed that long-term vascular complications of diabetes will not occur in elderly diabetics. An attempt should therefore be made to control hyperglycemia. But tight blood control is associated with an increased risk of hypoglycemia. Hypoglycemia in older adults may have serious consequences. Treatment should thus aim for a reasonable degree of blood glucose control without producing hypoglycemia or seriously interfering with the enjoyment of life. Coexisting renal, hepatic, neurologic dysfunctions or polypharmacy also make the elderly more prone to developing hypoglycemia. The General Practitioner play a fundamental role in the disease management of this pathology.

Corrispondenza

Vito Borzi

I Divisione di Medicina

Azienda Ospedali

Vittorio Emanuele, Ferrarotto

S. Bambino, via Plebiscito 628,

95124 Catania

Epidemiologia

Nelle ultime decadi tutti i paesi, specie quelli più industrializzati, hanno avuto un notevole incremento nel numero assoluto ed in quello proporzionale delle persone anziane^{1,2}. Di conseguenza negli anni futuri, le patologie dell'anziano avranno un significativo impatto socio-economico in tutto il mondo. E il diabete entra a pieno titolo fra queste malattie; infatti esso costituisce una patologia molto diffusa fra gli anziani^{3,4,21}. Il III National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) ha indicato che il 18,5% delle persone tra 65 e 74 anni sono affette da diabete. Il 50% circa di questi soggetti non avevano mai avuto fatta la diagnosi di diabete e se in questa casistica si includevano pure i diabetici diagnosticati con OGTT, allora la prevalenza saliva a circa il 40% di tutti i pazienti anziani esaminati⁵. E in alcuni gruppi etnici come i Messicani, gli Afro-Americani e gli indiani Pima, questi numeri possono arrivare fino al 50%.

Le implicazioni economiche sono di conseguenza enormi. Si è infatti stimato che i costi annuali per le cure dei diabetici anziani superano i 5 miliardi di dollari¹⁹. Ma nonostante l'importanza del problema e i suoi risvolti socio-economici, fino ad ora il diabete dell'adulto è stato sottovalutato.

L'intolleranza al glucosio della vecchiaia si manifesta primitivamente con un incremento della glicemia postprandiale dopo carico sia di glucosio che pasto misto. I valori della glicemia a digiuno sono aumentati solo di poco (circa 1 mg/dl per decade), mentre la glicemia a due ore dal pasto aumenta di circa 6-13 mg/dl per decade¹⁷. Questa aumentata insulino resistenza può essere legata a vari fattori, di cui alcuni intrinseci ed altri estrinseci^{12,16,17,21}. Fra i primi possiamo ricordare il ritardato assorbimento del glucosio legato all'età e la ritardata riduzione della produzione epatica di glucosio in conseguenza del ritardo della secrezione insulinica o della ridotta secrezione della stessa. Ma anche fattori estrinseci possono influenzare la resistenza insulinica; ricordiamo tra essi la riduzione della massa magra corporea, con aumento relativo della massa grassa che accompagna l'invecchiamento. Anche i livelli di attività fisica si riducono con l'età e tali cambiamenti possono precipitare o accelerare le alterazioni della composizione corporea, nonché alterare di per sé la sensibilità all'insulina. Anche la dieta può esercitare degli effetti avversi sul metabolismo dei carboidrati ed è stato dimostrato che una dieta ad alto contenuto di carboidrati è in grado di migliorare la sensibilità all'insulina negli individui anziani. I farmaci che vengono comunemente utilizzati dai soggetti anziani, compresi i diuretici, gli estrogeni, i simpaticomimetici, i glicocorticoidi e gli antidepressivi triciclici, possono avere un effetto avverso sul metabolismo del glucosio, esacerbando l'intolleranza ai carboidrati¹⁹. Da quanto detto si capisce che anche se una alterazione del metabolismo del glucosio nell'anziano è comune ed ineluttabile, una buona parte del diabete dell'anziano è prevenibile mediante un'opportuna modifica dello stile di vita.

È stato ormai inequivocabilmente dimostrato che lo stretto controllo metabolico previene o almeno ritarda lo sviluppo delle complicanze croniche, specie quelle microangiopatiche (WESDR⁶, DCCT⁷ e UKPDS⁸). Nei riguardi della macroangiopatia invece non è mai stata trovata una stretta correlazione con il compenso del diabete o con la durata dello stesso, anche se negli ultimi anni vari lavori hanno evidenziato il ruolo determinante della glicemia post-prandiale sulla evoluzione delle complicanze vascolari⁸. Ma allora gli obiettivi del trattamento del diabetico anziano devono essere gli stessi di quelli degli altri pazienti?^{9,10}

Obiettivi terapeutici

L'assistenza al diabetico anziano, in accordo alla Joslin Clinic, può essere suddivisa in due livelli: trattamento di base e trattamento intensivo ¹¹.

Con il trattamento di base ci si propone di prevenire i sintomi dell'iperglicemia mediante l'eliminazione della glicosuria, e questo rappresenta un importante obiettivo terapeutico, specie negli anziani che già presentano delle complicanze. Il trattamento aggressivo si rivolge invece alla prevenzione delle complicanze a lungo termine, attraverso la normalizzazione dei valori glicemici (FPG \leq 115 mg/dl e PPG \leq 160 mg/dl) e dell'HbA1c.

Un argomento che viene portato comunemente a sfavore dello stretto controllo del diabete nell'anziano si basa sulla scarsa aspettanza di vita in relazione allo sviluppo delle complicanze. Ma dati recenti mostrano che l'attesa di vita per gli individui di 65 anni è oggi di oltre 17 anni, per gli individui di 75 anni è di circa 10 anni, mentre per quelli di 85 anni è di 6 anni ^{11 13 16}. Questa presunzione fa sì che il diabete continua ad essere la maggiore causa di mortalità e morbilità nella vecchiaia.

Molti studi epidemiologici hanno infatti indicato che, anche quando l'insorgenza del diabete avviene nella sesta o settima decade di vita, la sopravvivenza di questi soggetti è ridotta ¹⁶. Inoltre la mortalità associata con le complicanze acute del diabete, come chetoacidosi o coma iperosmolare, aumenta con l'età ²⁰. Ed inoltre la prognosi degli stroke e degli infarti del miocardio (patologie molto comuni nell'anziano), peggiora nei pazienti con iperglicemia ¹⁹. Ed infine nell'anziano, lo scarso controllo glicemico, evidenziato da alti valori di HbA1c, è anche fortemente predittivo per stroke, retinopatia e mortalità cardiovascolare ¹⁹.

Altro argomento portato a sfavore dello stretto controllo metabolico nell'anziano è l'aumentato rischio di ipoglicemie ¹³. Queste possono essere anche favorite da una ridotta risposta ormonale controregolatoria, nonché da una diminuita clearance dell'insulina, proprie dell'anziano a causa di una ridotta funzionalità epatica e/o renale. Ma tanti altri fattori possono esserne responsabili ^{12 16}. Per esempio l'alterazione dei sensi, specie gusto e odorato, nonché l'eventuale adentulia, situazioni molto comuni nella vecchiaia possono portare ad alcune erronee preferenze nella scelta dei cibi, che possono influenzare il grado di compenso ^{12 16}. Anche fattori come rigidità articolari o i tremori limitano la preparazione dei cibi e quindi interferiscono con l'alimentazione ^{12 16}.

L'interazione farmacologica è un altro fattore molto spesso trascurato ¹⁶. Molti studi hanno dimostrato che gli anziani sono sempre soggetti politrattati e l'uso di molti farmaci aumenta la probabilità di interazioni farmacologiche, anche perché negli anziani la farmacocinetica dei farmaci è spesso alterata e non ben conosciuta. Per esempio la somministrazione di farmaci quali l'aspirina, il fenilbutazone o il warfarin, può potenziare gli effetti delle sulfoniluree di prima generazione e precipitare in tal modo episodi ipoglicemici.

I disordini affettivi e quelli cognitivi sono molto comuni nell'anziano ^{16 23}. La depressione può spingere ad un inadeguato introito alimentare, rendendo il paziente incli-

Tab. 1. Comuni pregiudizi sul diabete dell'anziano.

- 1) L'alta prevalenza del diabete negli adulti è inevitabile
- 2) L'iperglicemia nell'anziano è generalmente una condizione benigna
- 3) La ridotta aspettanza di vita rende le conseguenze della iperglicemia irrilevanti
- 4) I pazienti anziani sono poco capaci di eseguire l'autocontrollo

ne alle ipoglicemie. Le alterazioni cognitive possono portare ad errati consumi di cibo, liquidi e/o farmaci, che possono essere responsabili di un incontrollato diabete, che può anche sfociare in un coma iperosmolare o di gravi crisi ipoglicemiche. Lo stesso dicasi per i fattori sociali, le risorse economiche, il grado di autosufficienza e il tipo di assistenza.

Nella scelta degli obiettivi terapeutici quindi, è necessaria una valutazione globale che prenda in considerazione fattori medici e non medici. In genere questa scelta viene fatta dalla figura professionale principale che è addetta alla sua cura, servendosi dell'apporto professionale di altre figure che di volta in volta possono essere la dietista, l'assistente sociale, l'infermiera o altri specialisti. E questo al fine di ottenere un quadro il più fedele possibile alle condizioni di salute del paziente e alla sua attesa di vita.

Come in tutti i casi di diabete va inizialmente stressato il concetto di una dieta corretta e di un adeguato esercizio fisico. Se questi due presidi dovessero fallire, deve essere allora presa in considerazione l'inizio di una terapia farmacologica, tenendo sempre ben presente il rischio di ipoglicemie¹⁶. Gli episodi ipoglicemici non sono solamente spiacevoli e fastidiosi per il paziente, ma possono precipitare un infarto del miocardio o un episodio ischemico cerebrale. Inoltre episodi ipoglicemici lievi, ma ripetuti nel tempo, possono determinare una degenerazione cerebrale con atrofia, fino alla demenza. Le ipoglicemie da ipooralali sono più pericolose di quelle da insulina, in quanto spesso sono più subdole e molto più prolungate. Spesso inoltre gli episodi ipoglicemici decorrono inosservati; la presenza di neuropatia autonoma, la somministrazione di beta-bloccanti etc., possono infatti mascherare i sintomi di ipoglicemia, così come di converso le manifestazioni neuroglicopeniche di ipoglicemia (confusione, disorientamento, comportamento bizzarro), possono essere attribuiti alla demenza o confuse con eventi neurologici primari^{14 15}.

Questa classe di farmaci riduce la glicemia mediante un effetto diretto sulle insule pancreatiche (aumentata produzione e secrezione di insulina), ma anche attraverso una azione extrapancreatica (aumento dei recettori e migliorata sensibilità all'insulina mediante una azione post-recettoriale)^{11 12 14 16 18 19 21}. La scelta della sulfanilurea dipende dalla potenza, durata di azione e metabolizzazione della sostanza. I farmaci della prima generazione generalmente non vengono più usati, anche se purtroppo hanno ancora un loro mercato. La clorpropamide in particolare dovrebbe essere evitata, e non solo negli anziani, a causa della sua lunga emivita che favorisce ipoglicemie particolarmente prolungate¹⁵. In una rassegna sulle ipoglicemie da ipoglicemizzanti orali, questa sostanza era responsabile di circa il 50% di tutti gli episodi ipoglicemici. Sebbene meno comuni, gravi ipoglicemie sono state pure associate all'uso di glibenclamide e glipizide. Possono esserne considerati fattori predisponenti un ridotto intake alimentare, la presenza di malattie renali o epatiche e l'uso contemporaneo di altri farmaci. Oggi abbiamo a disposizione una nuova molecola che è la repaglinide, che è un secretagogo non appartenente alla classe delle sulfaniluree¹⁸. La sua azione inizia entro 30' dall'assunzione, facilita la secrezione precoce di insulina (che è una delle alterazioni caratteristiche del diabete di tipo 2) ed esaurisce la sua azione entro 4 ore. La sua funzione mira quindi a controllare prevalentemente la

Trattamento farmacologico

Sulfaniluree

Tab. 2. Interazioni delle Sulfaniluree.**Incrementano l'azione ipoglicemizzante:**

- 1) etanolo
- 2) salicilati ad alte dosi
- 3) fenilbutazone
- 4) sulfamidici incluso il cotrimossazolo
- 5) cloranfenicolo
- 6) dicumarolo

Farmaci con azione ipoglicemizzante ancora dubbia

- 1) allopurinolo
- 2) aspirina a basse dosi
- 3) β -bloccanti
- 4) bezafibrato
- 5) inibitori delle monoamino ossidasi
- 6) antidepressivi triciclici

Riducono l'azione ipoglicemizzante

- 1) barbiturici
- 2) corticosteroidi
- 3) estrogeni
- 4) rifampicina
- 5) diuretici tiazidici

glicemia post-prandiale, che costituisce un importante fattore di rischio per le complicanze cardiovascolari. La repaglinide viene metabolizzata dal fegato, per cui non è controindicata nei pazienti con alterata funzionalità renale. Per tali caratteristiche questa nuova molecola trova una sua particolare collocazione nella terapia del diabete dell'anziano, in quanto viene notevolmente ridotto il rischio ipoglicemico, anche in considerazione della sua grande flessibilità posologica. Fra breve verrà immessa sul mercato italiano un'altra molecola con simili caratteristiche che è la nateglinide ¹⁸, già da tempo in commercio in altre nazioni.

Tab. 3. Fattori di rischio per severe ipoglicemie in pazienti anziani in terapia con sulfaniluree.

- 1) nuova diagnosi di diabete
- 2) immediata prescrizione farmacologica senza tentativo di terapia dietetica
- 3) normali o bassi valori di HbA1c
- 4) errate abitudini alimentari
- 5) dipendenza da terzi per alimentarsi o per praticare la terapia
- 6) esercizio fisico inusuale
- 7) inappropriato tempo della somministrazione della terapia (non ai pasti)
- 8) errori per politerapia
- 9) ingestione di alcool
- 10) insufficienza renale
- 11) neuropatia autonoma
- 12) disordini cognitivi

Nell'anziano il trattamento con sulfaniluree deve essere iniziato alla minima dose e gradualmente incrementato fino a raggiungere un controllo ottimale¹⁶, facendo particolare attenzione a tutti i fattori associati che possono predisporre all'ipoglicemia. Sebbene il dosaggio massimo raccomandato per la glibenclamide e la glipizide sia rispettivamente di 20 e 40 mg/die, numerosi studi confermano che il dosaggio massimo nell'anziano non dovrebbe superare i 15 mg per la glibenclamide e i 20 mg per la glipizide. Se con queste posologie non si raggiunge il controllo, sarebbe opportuno passare alla terapia insulinica. Altre molecole che possono essere utilizzate sono la glicazide ed il gliquidone. Quest'ultimo viene metabolizzato a livello epatico ed eliminato per via intestinale, per cui presenta minor rischio di accumulo nei pazienti nefropatici.

La seconda opzione terapeutica offerta dalla terapia orale del diabete è rappresentata dalle biguanidi^{11 12 14 16 17 19-21}. Il loro meccanismo d'azione è solamente extrapancreatico e per manifestarsi necessita della presenza dell'insulina. Le biguanidi non provocano ipoglicemie, neanche nel soggetto normale, ma il rischio connesso alla loro utilizzazione è quello dell'acidosi lattica che può essere facilitata dalla ipossia quale si ha nell'insufficienza cardiaca, renale o respiratoria, patologie molto comuni nella senilità. Oltre i 75 anni, la metformina (la sola biguanide oggi usata) sarebbe da proscrivere, in quanto l'ipossia tissutale è comunque presente in modo silente¹³. La metformina spesso ha degli effetti collaterali gastroenterici che predispongono all'anoressia e possono aggravare la situazione nutrizionale.

Biguanidi

Se con la dieta, l'esercizio fisico e la terapia orale non si riesce a raggiungere un controllo metabolico ottimale, si deve allora ricorrere alla terapia insulinica. Gli autori anglosassoni consigliano uno schema terapeutico con due somministrazioni di insulina intermedia¹⁶. Ma questo regime terapeutico non è facilmente esportabile nel nostro paese, dove vi sono diverse abitudini alimentari, per cui è sempre consigliabile utilizzare le tre somministrazioni giornaliere di insulina rapida ai pasti, con l'aggiunta di insulina intermedia a cena¹⁷. È sempre preferibile utilizzare le preparazioni già premiscelate, per evitare errori di preparazione che nell'anziano avvengono con estrema facilità. Regimi terapeutici più complicati, come quelli intensivi a quattro somministrazioni dovrebbero essere evitati nelle persone anziane perché potrebbero essere potenzialmente pericolosi per ipoglicemie e vanno in ogni caso riservati a casi selezionati o già in trattamento.

Insulina

Nell'anziano diabetico è consigliato anche l'uso degli analoghi dell'insulina¹⁹; la più breve durata di azione e la possibilità di somministrazione anche dopo il pasto, ne fanno uno strumento estremamente flessibile nell'anziano, nel quale spesso il regime alimentare non è costante né programmabile.

L'uso combinato di sulfaniluree ed insulina è stato pure usato in pazienti anziani¹⁶ in cui l'insulina da sola ha fallito il raggiungimento del buon controllo metabolico. Il rationale per questa combinazione sembra essere l'osservazione che le sulfaniluree migliorano l'azione dell'insulina a livello post-recettoriale e numerosi studi hanno dimostrato che tale associazione migliora il compenso glicemico, riducendo fra l'altro le dosi di insulina. Tale riduzione della dose di insulina a sua volta riduce l'incremento ponderale che normalmente si ha con la terapia insulinica. Da tale schema però è lecito aspettarsi un incremento dell'incidenza degli effetti collaterali; pertanto, prima di iniziare tale terapia, va fatta una attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio di ogni singolo caso.

Acarbose

Anche questo farmaco rappresenta una valida alternativa nella terapia del diabete dell'anziano²⁰. È un inibitore delle alfa-glicosidasi, per cui la sua azione consiste nel rallentare la scissione del glucosio dai carboidrati complessi. La terapia con acarbose può condurre ad una cascata di eventi fisiologici che sono vantaggiosi nel diabete di tipo 2, quale la riduzione della glicemia post-prandiale, specie se associati alle sulfamiluree. Bisogna stare però molto attenti agli effetti collaterali, talvolta mal tollerati, come meteorismo e turbe dell'alvo.

Tab. 4. Fattori che possono alterare il controllo glicemico nell'anziano.

- 1) alterazione dei sensi (vista, odorato, gusto)
- 2) difficoltà nella preparazione e nel consumo dei cibi (tremori, adentulia, alterazioni della funzione intestinale)
- 3) alterato riconoscimento del senso della fame e della sete
- 4) alterata funzione epatica e renale
- 5) coesistenza di malattie acute (infezioni) o croniche (sistemiche, neoplasie)
- 6) ridotto esercizio fisico
- 7) farmaci
- 8) problemi neuropsichiatrici (depressione, riduzione delle capacità cognitive)
- 9) fattori sociali (solitudine, povertà)

Il ruolo del MMG

Una delle innovazioni più significative che si sta verificando nel trattamento del paziente diabetico nel corso degli ultimi anni, anche grazie alla spinta dell'Associazione Medici Diabetologi e della Società Italiana di Medicina Generale²⁴, è quella relativa alla responsabilità clinica del trattamento, che viene adesso condivisa tra specialista e generalista in un progetto di gestione integrata del paziente. Gli ambulatori specialistici non sono in grado di sostenere il carico di lavoro necessario all'assistenza di tali pazienti, ed è perciò importante che l'assistenza di base sia razionalmente ed accuratamente organizzata. Tuttavia il medico specialista svolge un ruolo essenziale ed il modello a competenze ripartite può essere molto vantaggioso specie per i pazienti anziani che necessitano di un continuo follow-up^{17 21}. Esiste infatti un rischio insito in tale modello, cioè che la divisione dell'assistenza si trasformi in una duplicazione di essa, con consigli che potrebbero essere contrastanti; per questo motivo è necessario che lo specialista appronti protocolli assistenziali che vengano condivisi dal MMG. Un compito insostituibile del MMG è quello della diagnosi. Solo lui vede i pazienti alla comparsa dell'iperglicemia o conosce i fattori di rischio dei suoi pazienti, per cui può fare uno screening accurato. È quindi necessario che conosca bene quelli che sono i fattori di rischio che predispongono al diabete e soprattutto la classificazione e i nuovi criteri diagnostici del diabete, così come stabilita dalla Commissione di Esperti dell'ADA nel 1997, convalidata poi dalla WHO²². I vantaggi di essere seguito principalmente dal MMG sono notevoli per il paziente anziano. Il più ovvio è il risparmio di tempo e di spostamento, che per gli anziani può a volte costituire un vero problema per loro stessi e/o per chi li deve accompagnare. Esistono chiaramente dei requisiti basilari per la riuscita di questo modello assistenziale. È essenziale innanzitutto che alla formulazione delle strategie terapeutiche e dei protocolli partecipino tutte le parti interessate nella più completa collaborazione e che ci sia uno scambio continuo di informazioni tra il MMG e il Servizio di Diabetologia.

Da quanto detto si evince che la gestione del paziente diabetico anziano e la sua organizzazione rappresenta una importante sfida per qualsiasi medico, anche se specialista e di collaudata esperienza. Bisogna dunque saper coniugare conoscenze scientifiche e buon senso clinico, qualità che la classe medica italiana ha dimostrato di avere a sufficienza, nonché una nuova concezione di fare medicina, di cui il disease management rappresenta l'ambizioso traguardo finale.

- ¹ Soldo BJ.
America's elderly in the 1980s.
Population Bulletin 1980;35:7-11.
- ² Kalake A, Muir Gray JA.
Health problems of older people in the developing world.
In: Pathy MSJ, ed. *Principles and Practice of Geriatric Medicine.* New York, NY: Wiley & Sons Ltd 1985.
- ³ Wingard DL, Sinsheimer P, Barrett-Connor EL, et al.
Community-based study of prevalence of NIDDM in older adults.
Diabetes Care 1990;13:3-8.
- ⁴ Harris MI.
Epidemiology of diabetes mellitus among the elderly in the United States.
Clin Geriatric Med 1990;6:703-19.
- ⁵ Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, et al.
Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994.
Diabetes Care 1998;21:518-24.
- ⁶ Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al.
Glycosylated hemoglobin predicts the incidence and progression of diabetic retinopathy.
JAMA 1988;260:2864-71.
- ⁷ 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.
NEJM 1993;329:977-86.
- ⁸ 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.
- ⁹ European NIDDM Policy Group.
A desktop guide for the management of non insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM).
2nd Edition, 1993.
- ¹⁰ American Diabetes Association.
Standards of medical care for patients with diabetes mellitus (positional statement).
Diabetes Care 1997;20:5-13.
- ¹¹ Morrow LA, Halter JB.
Trattamento dell'anziano diabetico.
In: Joslin, ed. *Diabetes Mellitus.* 13th Edition (traduzione italiana), CR Kahan & GC Weir Editors 552-9.
- ¹² Peters AL, Mayer BD.
Invecchiamento e diabete.
In: *Il Diabete Mellito.* Trattato Internazionale (traduzione italiana) John Wiley & Sons Ltd Editors 1992:1103-28.
- ¹³ Lunt H.
Diabetes mellitus in older patients. Is tight glucose control warranted?
Drug and aging 1993;8:401-7.
- ¹⁴ Sinclair AJ, Turnbull CJ, Croxon SCM.
Document of care for older people with diabetes.
Postgrad Med J 1996;72:334-8.
- ¹⁵ Robertson DA, Home PD.
Problems and pitfalls of sulphonylurea therapy in older patients.
Drugs and Aging 1993;3:510-24.
- ¹⁶ Gossain VV, Carella MJ, Rovner DR.

Bibliografia

- Management of diabetes in the elderly: a clinical perspective.*
J Ass Acad Min Physicians 1994;1:22-30.
- ¹⁷ Finucane P, Sinclair AJ.
Il diabete nell'anziano.
(Ed. italiana) Mediserve s.r.l. 1997.
- ¹⁸ Lebowitz HE.
Insulin segretagogues: old and new.
Ann Rev Diabetes 2000;ADA:164-78.
- ¹⁹ Mooradian AD, McLaughlin S, Casey Boyer C, Winter J.
Diabetes care for older adults.
Ann Rev Diabetes 2000;ADA:138-46.
- ²⁰ Halter JB.
Geriatric patients.
In: *Therapy for diabetes mellitus and related disorders.* 3th Edition. ADA. Lebovitz HE Editor 1998:234-40.
- ²¹ Halter JB, Christensen NJ, Guest Eds.
Diabetes mellitus in elderly people.
Diabetes Care 1990;2:9-19, 86-92.
- ²² ADA Expert Committee.
Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus.
Diabetes Care 1997;20:1183-97.
- ²³ Hogikyan RV, Halter JB.
Il Diabete nell'Anziano.
In: Ellemberg & Rifkin eds. *Il Diabete Mellito.* (Ed. italiana) editrice Mediserve 1999:565-80.
- ²⁴ Comaschi M, Borzi V, Valentini U, Di Mario U, Provenzano C, Capani F, et al.
In: *L'assistenza al paziente diabetico. Raccomandazioni cliniche ed organizzative.* AMD-SID-SIMMG Editore UTET 2001.

I caso clinico

Aldo un diabetico iperteso

COME LEGGERE IL CASO CLINICO

Il caso clinico è presentato in tre blocchi temporali.

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

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

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

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

SCHEDA DEL CASO CLINICO:

Aldo M. anni 55

- Anamnesi Familiare: positiva per diabete con insufficienza renale in trattamento dialitico (madre), ipertensione arteriosa (madre, padre ed una sorella)
- Anamnesi Fisiologica: Operaio, Vita sedentaria, fuma 20 sigarette al dì, assume circa 1 L di vino al dì, ha difficoltà a seguire le norme dietetiche consigliate
- Anamnesi Patologica: Appendicectomia a 12 anni, da sempre in sovrappeso fino al massimo degli attuali 78 kg, diabete di tipo 2° dall'età di 45 anni.
- Anamnesi patologica Prossima: Non presenta alcun disturbo soggettivo, si presenta per richiedere un certificato
- Terapia in atto: (Glibenclamide 2,5 mg + Metformina 400 mg) x 3
- Obiettività: Peso 78 kg, altezza 167 cm, P.A. 160/95
- Esami: non esegue alcun accertamento da oltre tre anni a parte autocontrollo domiciliare della glicemia (un controllo la settimana al mattino) che rileva valori variabili tra i 120 mg/dl ed i 180.

Antonio Cimino
U.O. Diabetologia
Brescia

Obiettivi

Riconoscere quando iniziare a trattare l'ipertensione arteriosa nel paziente diabetico

Quali accertamenti eseguire per guidare il trattamento in un paziente diabetico iperteso

Quali sono gli obiettivi di controllo pressorio da raggiungere e quale strategia terapeutica adottare per raggiungerli

Corrispondenza
Antonio Cimino
U.O. Diabetologia
Brescia

1° STEP

Aldo, 55 anni, si presenta perché sta per scadere la patente e gli serve il certificato necessario per il rinnovo.

Non lamenta alcun disturbo, anzi dichiara di sentirsi bene.

È diabetico da circa 10 anni in trattamento con un ipoglicemizzante orale di associazione (glibenclamide 2,5 mg metformina 400 mg).

La sua mamma è diabetica ed è in trattamento dialitico per insufficienza renale da nefropatia diabetica. Sia la madre che il padre ed un fratello sono ipertesi.

È sposato, ha 2 figli lavora come operaio presso un'industria metalmeccanica, ma il suo lavoro è sedentario e non svolge alcuna attività fisica, fuma 20 sigarette al dì, beve circa 1 L di vino al dì, non segue nessuna regola dietetica a parte aver eliminato i dolci.

Da oltre tre anni non esegue alcun accertamento (è sempre stato bene ed inviava la moglie o i figli per rinnovare la ricetta dell'ipoglicemizzante orale) a parte l'autocontrollo domiciliare della glicemia (un controllo la settimana al mattino a digiuno), che riferisce discreto (Glicemia tra 120 mg/dl e, quando eccede con l'alimentazione, i 180 mg/dl).

All'esame obiettivo pesa 78 kg, è alto 167 cm, la P.A. media dopo tre rilevazioni è di 170/100 mmHg, ricontrollata dopo venti minuti è di 160/95. Il paziente viene invitato a ripresentarsi il giorno successivo per ricontrollare la pressione arteriosa che risulta 160/95 mm/Hg.

Domande

- 1) Che provvedimenti terapeutici adatteresti?
- 2) Che esami richiederesti?

Risposte

- 1)
 - a) Nella popolazione generale il riscontro casuale di elevati valori pressori non costituisce un dato sufficiente per porre diagnosi di ipertensione arteriosa, essa deve essere confermata per almeno tre volte nei successivi mesi.
Inoltre, se confermata, il primo approccio terapeutico dovrebbe riguardare le modifiche dello stile di vita.
Nel nostro caso va però considerato che il paziente è un diabetico, che il giorno successivo sono stati confermati elevati valori pressori, pertanto secondo la stratificazione del rischio cardiovascolare proposto dalla JNC VI, adottato dal WHO, va posizionato nella classe di rischio 3 (3 o più fattori di rischio o Diabete) con un'ipertensione di 2° grado in cui viene indicato un immediato trattamento farmacologico¹⁻².
 - b) Le linee guida dell'OMS sottolineano principalmente l'importanza della riduzione quantitativa dei valori assoluti della pressione arteriosa ed il raggiungimento dell'obiettivo terapeutico di una pressione arteriosa $\leq 130/85$ mmHg. Benché se ne discuta da anni, non esistono invece linee guida o evidenze scientifiche che indichino quale sia il farmaco di prima scelta più adatto per iniziare un trattamento ipertensivo nel paziente diabetico, anche se la maggior parte degli autori concorda che in prima istanza vada data preferenza all'uso dei farmaci inibenti il sistema renina-angiotensina².

Aldo pertanto è stato posto in trattamento con Ramipril 5 mg.

- c) L'ipertensione, come il diabete, è una malattia cronica, che richiede una attenzione e cura quotidiana. Aldo non appare molto motivato nella cura del diabete (non esegue correttamente gli esami, non segue la terapia dietetica, ecc.), è pertanto necessario stendere un piano educativo che consenta di motivare il paziente ad una più attenta gestione delle sue patologie che gli permetta di modificare lo stile di vita (alcool, fumo, sedentarietà, ecc.)³.
- 2)
- a) Il paziente non esegue da oltre tre anni esami per il follow-up del diabete⁴, inoltre dovrà eseguire un set di esami di base per quanto riguarda l'ipertensione:
- Test di laboratorio: HbA1c, assetto lipidico (colesterolo totale, HDL, LDL, Trigliceridi), acido urico, azotemia, creatinina, clearance della creatinina, esame completo delle urine, microalbuminuria, funzione epatica, emocromo.
 - Strumentali: ECG, Ecocardiogramma, Fondo Oculare.
- b) Per poter meglio valutare il grado del controllo metabolico sarebbe opportuno intensificare l'autocontrollo domiciliare della glicemia con 1-2 controlli al giorno della glicemia a digiuno e due ore dopo i pasti.

Il paziente torna in ambulatorio dopo due mesi. Gli esami ematochimici mostrano i seguenti risultati fuori dalla norma: HbA1c 7,8%, Glicemia 176 mg/dl, Uricemia 8,2, Microalbuminuria 370 µg/min; questo esame ad un successivo controllo, dopo l'inizio della terapia con Ace inibitore, è risultato 160 µg/min La creatinina è risultata 1,38 mg/dl, l'azotemia 48 mg/dl, la clearance della creatinina 85 ml/min, l'esame completo delle urine normale, come gli elettroliti serici. L'ECG è normale, l'Ecocardiogramma rileva un ipertrofia del setto. L'esame del fondo oculare ha rilevato una retinopatia diabetica emorragica essudativa ed una retinopatia ipertensiva al 2° stadio. Le alterazioni sono state confermate da una successiva Fluorangiografia ed il paziente ha iniziato un trattamento laser.

Al momento della visita pesa 74 kg, è alto 167 cm, la P.A. media dopo tre rilevazioni è di 150/75, l'autocontrollo domiciliare della glicemia (uno-due controlli al dì pre e post-prandiali), è discreto (Glicemia a digiuno tra 140 mg/dl e 80 mg/dl, post-prandiale tra 160 e 110).

Domande

- 1) Modifichereesti la terapia?
- 2) Richiederesti altri accertamenti?

Risposte

- 1) Nonostante l'inizio della terapia con ACE inibitore, Aldo presenta ancora elevati valori di pressione sistolica. Inoltre gli esami eseguiti mostrano la presenza di una nefropatia diabetica. Come già ricordato secondo le linee guida dell'OMS nei pazienti diabetici, indipendentemente dall'età è desiderabile raggiungere livelli pressori inferiori a 130/85 mmHg; obiettivi terapeutici ancora più stretti sono proposti per i pazienti con proteinuria superiore ad 1 g/die (125/75 mmHg), ma anche per i soggetti con proteinuria di grado minore (130/80 mmHg)².
Dai dati anamnestici si rileva che anche la madre presenta una nefropatia diabeti-

2° STEP

ca, pertanto Aldo ha un rischio 3-4 volte maggiore di altri diabetici di un progressivo peggioramento del danno renale⁵.

Sicuramente gli ACE inibitori⁶ hanno evidenziato una capacità di ridurre nei pazienti diabetici l'escrezione urinaria di albumina e la progressione della nefropatia, inoltre questi farmaci si sono dimostrati in grado di prevenire l'insorgenza e l'evoluzione della retinopatia diabetica⁷, pertanto la scelta fatta per Aldo si è mostrata corretta. Si tratta di valutare quale farmaco associare per migliorare il controllo pressorio.

È noto che i diuretici tiazidici possono alterare la sensibilità all'insulina e sono responsabili di modificazione dei livelli di colesterolo e trigliceridi, pertanto non sono considerati farmaci di prima scelta. Ma a bassi dosaggi questi effetti sono minimi, e numerosi studi hanno dimostrato la capacità dei diuretici di ridurre la pressione sistolica e di potenziare l'effetto degli ACE inibitori⁸. Pertanto ad Aldo è stato aggiunto 12,5 mg di idroclorotiazide. Altre possibili scelte, ad esempio l'associazione con un calcio antagonista, sarebbero state ugualmente valide, l'importante è raggiungere l'obiettivo di controllo della pressione arteriosa.

- 2) È noto che l'aumento dell'escrezione urinaria di albumina predice la comparsa di malattie cardiovascolari indipendentemente dalla presenza dei convenzionali fattori di rischio, della durata dal grado di controllo della malattia. Lo stretto legame tra microalbuminuria e disfunzione endoteliale potrebbe fornire una suggestiva spiegazione di questo eccesso di rischio⁹.

Appare pertanto indicato approfondire l'esame dell'apparato cardiovascolare con esecuzione di un test al Cicloergometro ed un esame Ecodoppler dei Tronchi Sovra Aortici.

Inoltre per escludere altre cause di nefropatia ed ipertensione potrebbe essere utile eseguire un'ecografia dell'apparato urinario, completata da esame doppler dell'arterie renali per escludere una loro stenosi.

3° STEP

Il paziente torna in ambulatorio dopo 6 mesi dalla visita iniziale.

Esami eseguiti: HbA1c 6,4%, Glicemia 130 mg/dl, Microalbuminuria 172 µg/min, creatinina 1,45 mg/dl, l'azotemia 52 mg/dl, la clearance della creatinina 79 ml/min, l'esame completo delle urine normale, come gli elettroliti serici. L'Eco Doppler dell'apparato urinario e delle arterie renali è normale, il Doppler TSA mostra un ispessimento dell'intima, il test al cicloergometro è negativo. Al momento della visita il paziente pesa 73 kg, la P.A. media dopo tre rilevazioni è di 140/75, i valori pressori rilevati a domicilio rilevano valori di pressione sistolica oscillanti tra i 130 ed 150 mmHg e diastolici tra i 90 ed i 60 mmHg. l'autocontrollo domiciliare della glicemia (uno-due controlli al dì pre- e post-prandiali), è buono (Glicemia a digiuno tra 130 mg/dl e 80 mg/dl, post-prandiale tra 140 mg/dl e 90 mg/dl).

Domande

- 1) Modifichereesti la terapia per l'ipertensione?
- 2) Modifichereesti la terapia del diabete?

Risposte

1) Nonostante l'aggiunta del diuretico ed il miglioramento dei valori pressori, non siamo ancora riusciti a raggiungere l'obiettivo terapeutico per i soggetti con proteinuria di grado minore (130/80 mmHg)².

Il fatto non deve sorprendere, numerosi studi hanno dimostrato che il target di 130/85 è raggiunto in meno del 30% dei pazienti, e per poterlo raggiungere in un numero maggiore è indispensabile ricorrere all'associazione di 3, 4 o più farmaci¹⁰. In numerosi studi i calcio antagonisti hanno dimostrato un effetto renoprotettivo pari a quello degli ACE inibitori. Rimangono forse da chiarire gli ipotetici effetti negativi cardiovascolari dei calcio antagonisti diidropiridinici. Ma sicuramente i risultati dello studio HOT, tanto nella popolazione generale che in quella diabetica, hanno dimostrato che il principale fattore determinante una diminuzione della mortalità in genere e di quella cardiovascolare in particolare, è legata al livello del controllo pressorio ottenuto con calcio antagonista da solo od in associazione con altri farmaci¹⁰.

Anche i β -bloccanti si sono dimostrati farmaci efficaci nella terapia antiipertensiva del paziente diabetico, sia in monoterapia sia in associazione con altri antiipertensivi¹¹.

Se tali farmaci non fossero sufficienti si potrebbe ricorrere agli α 1 bloccanti, anche se non esistono evidenze scientifiche che ne confermino il beneficio in monoterapia nei pazienti diabetici, o agli antiadrenergici centrali come la clonidina.

Ad Aldo è stata aggiunta in terapia amlopidina 5 mg.

2) Aldo ha sicuramente raggiunto un buon controllo metabolico (HbA1c 6,4%, autocontrollo della glicemia a digiuno tra 130 mg/dl e 80 mg/dl, post-prandiale tra 140 mg/dl e 90 mg/dl), anche grazie a delle modifiche dello stile di vita che hanno consentito in 6 mesi un calo ponderale di 4 Kg. Gli esami eseguiti hanno però evidenziato un ulteriore aumento dei valori di creatinina 1,45 mg/dl ed l'azotemia 52 mg/dl. Questo dato andrà rapidamente controllato e se confermato dovrà portare alla modifica della terapia ipoglicemizzante con sospensione della biguanide ed eventuale sostituzione della sulfanilurea con una ad escrezione prevalentemente biliare (ad es. Gliquidone).

Certamente rispetto alla fenformina, la metformina presenta meno rischi di determinare episodi di acidosi lattica, ma il loro uso è controindicato in tutte le condizioni potenzialmente in grado di peggiorare l'iperlattatemia: insufficienza renale, malattie con ipossiemia (insufficienza respiratoria, insufficienza cardiaca), epatopatie gravi.

¹ The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Pressure.

The sixth report of the National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Pressure.

Arch Intern Med 1997;157:2413.

² 1999 World Health Organization.

International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension.

J Hypertens 1999;17:151.

³ Stamler J, et al.

Chapter 12. Relation of body mass and alcohol, nutrient, fiber and caffeine intakes to blood pressure in the special intervention and usual care groups in the Multiple Risk Factor Intervention Trial.

Am J Clin Nutr 1997;65(Suppl.):338S.

Bibliografia

- ⁴ American Diabetes Association.
Clinical Practice Recommendations 2001.
Diabetes Care 2001;24(Suppl. 1):S23.
- ⁵ Seaquis ER, et al.
Familial clustering of diabetic kidneydisease. Evidence for genetic susceptibility to diabetic nephropathy.
N Engl J Med 1989;320:1161.
- ⁶ The Microalbuminuria Captopril Study group.
The captopril reduces the risk of nephropaty in IDDM patients with microalbuminuria.
Diabetologia 1996;39:587.
- ⁷ Chaturvedi N, et al.
Effects of Lisinopril on the progression of retinopathy in normotensive subjects with type 1 diabetes.
Lancet 1998;351:28.
- ⁸ Curb JD, et al.
Effect of diuretic based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension.
JAMA 1996;276:1886.
- ⁹ Lydakis C, et al.
Microalbuminuria and cardiovascular risk.
QJM 1998;91:381.
- ¹⁰ Hansson L, et al.
Effects of intensive blood pressure lowering and low dose aspirin in patient with hypertension: principal results of Hypertention Optimal Treatment (HOT) randomised trial.
Lancet 1999;351:1755.
- ¹¹ UKPDS 38.
Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complication in type 2 diabetes.
BMJ 1998;317:703.

REPORT CONGRESSI E CONVEGNI

S. Francisco (USA) 16 – 19 Maggio 2001 – American Society of Hypertension

Il congresso della Società Americana per lo studio dell'Ipertensione si tiene con cadenza annuale, con alternanza tra le sedi di New York e di S. Francisco presso il Marriott Congress Center. L'edizione di quest'anno era molto attesa, in quanto erano previste le presentazioni in assoluta anteprima dei principali trials in corso sull'uso degli ARBs (Angiotensin Receptors Blockers – Sartani) nella prevenzione e nella cura della nefropatia diabetica (IDNT – Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial; IRMA – 2 Irbesartan in Macroalbuminuria - Type 2; RENAAL – Reduction of Endpoints in NIDDM with Angiotensin Antagonist Losartan).

Gran parte delle sessioni del Congresso sono state dedicate all'uso clinico dei Sartani, con risultati complessivamente incoraggianti, sia per ciò che riguarda il controllo a lungo termine della Pressione Arteriosa, sia per l'ampio grado di tollerabilità di questi farmaci. Il raggiungimento del blocco del circolo vizioso Renina Angiotensina Aldosterone appare in grado di produrre un'ampia protezione sia cardiaca che renale. In particolare, tornando alla presentazione dei succitati Trials, l'interesse maggiore era senza dubbio rappresentato dalla casistica selezionata, praticamente tutta composta da soggetti diabetici tutti già con nefropatia di grado avanzato. I farmaci testati, peraltro posti in competizione con placebo, a parità di terapia convenzionale già in atto per il controllo della P.A., hanno tutti dimostrato di essere in grado di prevenire la progressione della nefropatia verso la ESRD e la dialisi, in modo indipendente dall'azione sui valori pressori, anche se non si sono registrate differenze statisticamente significative sull'evento exitus per ogni causa. Appare pertanto certo, dopo questi lavori, che l'uso di inibitori dell'azione dell'angiotensina sia obbligatorio per i soggetti diabetici, sia di tipo 1 che di tipo 2, a rischio di progressione per nefropatia diabetica; ciò appare valido sia per i farmaci che inibiscono l'enzima di conversione (ACE I), sia per gli antagonisti recettoriali (Sartani). Non è escludibile neanche un'associazione terapeutica tra le due classi di farmaci.

S. Francisco è sempre una città piacevole in cui passare qualche giorno: fresca e ventilata, con un magnifico panorama sulla baia, con i suoi caratteristici Cable Cars che sferagliano su e giù per le colline, tagliate da strade diritte con pendenze impressionanti, con storiche librerie dove si possono trovare tutti i libri della Beat Generation, come la City Lights Library, proprio in Jack Kerouac Street. A Chinatown si incontra di tutto: un bazar orientale che vende tutte le cose più kitsch dell'universo. Due passi a Fisherman Wharf per assaggiare la polpa di granchio ed i gamberi dell'oceano ed ammirare i leoni marini che si asciugano al sole della California, bere una buona birra, e poi si è di nuovo pronti per infilarsi nelle aule del Congresso. Unica nota veramente spiacevole l'enorme numero di Homeless, soprattutto neri, che ad ogni isolato chiedono qualche spicciolo per tirare avanti: l'America è purtroppo anche questo.

Torino Lingotto, 9 – 12 Maggio 2001 – XIII Congresso Nazionale AMD

Si è svolto a Torino il Congresso Nazionale dell'AMD, che, come è noto, ha cadenza biennale. Per la prima volta nella sua storia l'AMD ha tenuto il suo Congresso in una grande città italiana: il numero dei Soci e dei partecipanti, la grande rilevanza che ormai il Congresso AMD ha assunto nell'ambito della Diabetologia Italiana, non permettevano più di scegliere sedi di dimensioni più "familiari" e con problematiche alberghiere di non facile soluzione. La scelta di Torino si è rivelata molto felice. Il Centro Congressi

del Lingotto è veramente una struttura di prim'ordine, con attrezzature che nulla hanno da invidiare a quelle di altri Paesi Europei o Americani: tutti gli ospiti stranieri che sono venuti a Torino per partecipare attivamente ai lavori hanno avuto solo parole di grande apprezzamento. Al di là della felice scelta della sede, va anche rimarcata un'organizzazione davvero all'altezza dell'evento: il Comitato Organizzatore, presieduto da Carlo Giorda, ha curato in ogni particolare lo svolgimento del Congresso, dando un'ottima prova delle capacità organizzative di AMD, ed in particolare dei Colleghi Piemontesi, che hanno assunto il compito in modo pressoché totale.

Le tematiche del Congresso hanno rispecchiato in pieno quelli che sono in sostanza gli impegni di AMD: workshops e tavole rotonde su grandi temi clinici (Donna e Diabete – Diabete e Malattia Cardio Vascolare – L'organizzazione dell'assistenza integrata al cittadino Diabetico), accompagnati da sessioni di altissimo livello scientifico, con un elevato numero di lavori originali provenienti da tutta Italia ed anche da Gruppi di Lavoro stranieri, tutti presentati e discussi in forma di Posters. Momenti di particolare interesse sono state le Letture Magistrali, a partire da quella inaugurale, tenuta dal Presidente uscente Prof. Domenico Cucinotta, tutta incentrata sull'analisi degli outcomes clinici ottenuti dal sistema di assistenza italiano. Le conclusioni di Cucinotta sono ancora interlocutorie: è opinione comune che il modello di assistenza italiano, composto da un notevole numero di strutture specialistiche diffuse sul territorio, ottenga risultati migliori rispetto ad altri strutturati in modo diverso, purtuttavia c'è bisogno di una più accurata ed omogenea raccolta di dati epidemiologici, e c'è soprattutto l'esigenza di raccordarsi di più e meglio con la grande rete della Primary Care, costituita dai Medici di Medicina Generale, che in questi ultimi anni, per voce della loro Società Scientifica (SIMG), sono fortemente sensibili al problema e grandemente disponibili alla collaborazione attiva. In occasione del Congresso è stato infatti anche presentato il Documento Comune di AMD, SID e SIMG sulle "Linee Guida" per una corretta "Shared Care" del paziente diabetico.

Alcuni illustri ospiti stranieri hanno avuto l'occasione per svolgere letture magistrali sui più importanti topics discussi nel Congresso: Moses ha portato la sua pluriennale esperienza australiana sul problema del Diabete Gestazionale, Steiner ha illustrato il disegno ed i primi risultati del DAIS (Diabetes Atherosclerosis Intervention Study); Selhub, il più noto studioso dell'omocisteina, ha portato il suo contributo su questa emergente problematica; Golay, della scuola Ginevrina, si è occupato dell'approccio multidisciplinare all'obesità; Malmberg, cardiologo svedese coautore dello studio DIGAMI, è intervenuto nella Tavola Rotonda su Diabete e Cuore. Infine Jean Philippe Assal, una presenza ormai fissa ai Congressi AMD, è stato il relatore di apertura della sessione dedicata ai problemi della Formazione, uno dei Temi che più stanno a cuore all'AMD. Un ampio spazio, ed è forse la prima volta che accade, è stato riservato alla discussione di problemi di bioetica in Diabetologia, grazie all'impegno della dr.ssa Anna Chiambretti. Non poteva poi mancare un congruo spazio per l'informatica e la telematica, così come per la VRQ, che rappresenta uno dei fiori all'occhiello di AMD. In occasione proprio del convegno sulla Qualità sono stati consegnati i certificati di Accreditemento Professionale conseguiti dai Colleghi Responsabili di Servizi di Diabetologia e Malattie Metaboliche che si sono sottoposti alle procedure di visite tra pari organizzate da AMD in partnership con la Eli Lilly Italia.

Assai numerosi anche i Convegni satellite, sia prima che durante i tempi di svolgimento del Congresso: di particolare rilievo gli incontri sugli schemi di terapia insulinica, sulle problematiche correlate al metabolismo della fase postprandiale, sull'epidemiologia del diabete di tipo 2.

La partecipazione è stata veramente notevole, con più di 2.000 iscritti, e l'interesse suscitato complessivamente molto positivo. AMD è già impegnata nell'organizzazione del suo XIV Congresso per il 2003.

Philadelphia – PA (USA) – 22 – 26 Giugno 2001 61st Scientific Sessions of American Diabetes Association

Come sempre, il Congresso annuale dell'ADA è ricchissimo di temi, con decine di sessioni contemporanee su temi molto disparati, ma sempre di grande interesse. Quest'anno il Meeting si è svolto a Philadelphia, una delle città più "storiche" degli USA: gli Americani sono molto orgogliosi delle loro reliquie storiche, che spesso fanno un po' sorridere noi europei, abituati, quando si parla di storia, a ragionare di eventi accaduti qualche millennio fa, mentre loro risalgono solo alla fine del 1700. D'altra parte forse è proprio questa loro relativa "giovinezza" storica che li rende dinamici ed intraprendenti un pò in tutti i campi. Certo è un pò difficile arrivare di colpo al mondo moderno e globalizzato senza aver digerito per migliaia di generazioni i passaggi attraverso il medioevo, il rinascimento e l'illuminismo: il rischio, reale, è quello di avere in mano le chiavi di tutto il mondo, con una mentalità ancora pionieristica, spesso di sopraffazione da parte del più forte. Anche nel campo della scienza medica certe contraddizioni del sistema americano sono evidenti: a fronte di una produzione scientifica e di ricerca di prim'ordine, che non ha eguali al mondo per mezzi e risultati, l'assistenza ai cittadini appare ancora molto carente, soprattutto nei sistemi organizzativi, e ciò molto spesso si riflette sui risultati clinici. Il diabetico americano, che potrebbe contare sulla migliore delle ricerche di base e cliniche, è in realtà il paziente peggio trattato, con outcomes sanitari affatto negativi. Per non parlare dell'obesità. Vedere un soggetto di corporatura normale o magro, nelle strade di una qualsiasi città degli Stati Uniti è quasi una rarità: peraltro basta dare un'occhiata alle offerte alimentari che occhieggiano in tutte le strade. Sedentario, mangione, pasticciona nella scelta dei cibi, l'americano è frequentemente un soggetto ad alto rischio di malattie metaboliche e cardiovascolari: fanno un pò sorridere le frotte di distinti signori e signore obesi che fanno un faticoso jogging domenicale nei parchi, per poi fermarsi dal primo "baracchino" di "Hot dogs".

Anche quest'anno il Congresso non ha deluso le attese di chi vi ha partecipato. Impossibile segnalare tutti gli "items" trattati: ci limiteremo qui a rilevare l'importanza innovativa delle sessioni dedicate al monitoraggio continuo della glicemia, sia nei suoi aspetti diagnostici, con metodiche invasive, sia soprattutto in quelli relativi al controllo domiciliare, in cui le metodiche non invasive sembrano ormai sul piede di partenza.

Di grande interesse poi le sessioni dedicate all'epidemiologia, nel corso delle quali Fuller ha anche presentato i risultati di Eurodiab. Per i cultori della fisiopatologia sono state di sicuro appeal le sessioni riguardanti i meccanismi metabolici che coinvolgono i lipidi nella patogenesi del Diabete, così rilevanti da far concludere un'importante lettura con la proposta di un nuovo nome per la malattia: Diabetes MeLLIPItus. L'intreccio tra stress ossidativo, danno endoteliale ed aterogenesi è stato ampiamente discusso, e si è ribadita la necessità di studi di ampio respiro relativamente al controllo del metabolismo post-prandiale.

Uno degli aspetti più positivi dei Congressi ADA è sempre rappresentato dalle sessioni cosiddette "Meet the Professor", in cui si articola una libera chiacchierata con un esperto in una particolare problematica, ed anche, infine, nelle riunioni dei "Councils", durante le quali, con discussione aperte a tutti i partecipanti, si pongono le basi per la strategia politica degli anni a venire dell'ADA.

Resta comunque un appuntamento da non mancare.

Tutti i principali temi trattati nel corso del Congresso di Philadelphia sono consultabili al sito www.medscape.com/diabetes/endocrinology, di libero accesso per tutti, previa semplice registrazione. Alcuni articoli danno diritto all'acquisizione di "credits" dell'American Medical Association: in Europa non valgono niente, ma sono di sicuro prestigio.

Notizie dal Web

GENERALI

Diabete obesità e metabolismo

<http://www.blacksci.co.uk>

Un sito che pubblica informazioni cliniche e studi sperimentali sul trattamento farmacologico dell'obesità e del diabete

RIVISTE SCIENTIFICHE

Sito ufficiale del Journal of the European Atherosclerosis Society

<http://www.elsevier.nl>

Sito ufficiale dell'American Heart Journal

<http://www.l.mosby.com>

Pubblica i risultati dei più importanti trials clinici in tema cardiologico (anche quelli con risultati negativi), nonché studi di costo efficacia e costo beneficio.

Sito ufficiale del The Official Journal of International Association for the Study of Obesity

<http://www.iof.org>

Sito ufficiale del The Official Journal of the American Heart Association

<http://www.hyper.ahajournal.org>

CALCOLO DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE

Calcolo del rischio cardiovascolare secondo Framingham

<http://telematica.airon.it/Rischio/>

SOCIETÀ SCIENTIFICHE

Sito ufficiale dell'American Heart Association

Contiene le linee-guida prodotte dall'Associazione e 5 riviste (Circulation, Circulation Research, Stroke, Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology, Hypertension e Stroke) on line con gli indici e gli abstracts (è possibile ottenere a pagamento i singoli articoli).

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

Sito ufficiale dell'American College of Cardiology

Pubblicazioni (anche il Journal of the American College of Cardiology, con abstracts consultabili), news, informazioni cliniche, links).

<http://www.acc.org>

Società Italiana di Cardiologia (S.I.C.)

Informazioni su congressi e meeting, indice del giornale "Cardiologia" con disponibilità di abstracts di alcuni articoli in full-text.

<http://www.medicnet.it/sic>

Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa

Comprende anche le principali linee-guida cliniche sull'ipertensione arteriosa.

<http://www.siaa.it>

LINEE GUIDA E ARTICOLI

Linee guida sulle complicanze cardiovascolari e renali del diabete dell'American Diabetes Association, Report from United Kingdom Prospective Diabetes Study, International Diabetes Federation

<http://www.cardio.net/lock/guide/failure/index.html>:

Linee Guida sulla terapia antitrombotica (5th Consensus, 1998) dell'American College of Chest Physician.

Possono essere scaricate a pagamento.

<http://www.chestjournal.org/content/vol114/issue5/#SUPPLEMENT>

Un articolo tratto da Medline su:

Treatment of hypertension in diabetes mellitus

di Norman M Kaplan, MD e Burton D Rose, MD

<http://www.uptodate.com/topics/topics/14262g6.htm>

SONO A RISCHIO PER DIABETE?

**SE HAI UNO O PIÙ DEI SEGUENTI FATTORI DI RISCHIO,
RIVOLGITI AL TUO MEDICO CURANTE
PER ESEGUIRE LO SCREENING
PER UNA DIAGNOSI PRECOCE DI DIABETE:**

- 1) Familiarità per diabete (cioè genitori o fratelli o figli con diabete)
- 2) Obesità ($\geq 20\%$ del peso ideale), soprattutto con aumento dell'adipe addominale
- 3) Storia di pregressi, anche transitori, incrementi dei valori glicemici
- 4) Ipertensione arteriosa ($\geq 140/90$ mmHg)
- 5) Livelli di HDL colesterolo ≤ 35 mg/dl e/o trigliceridi ≥ 250 mg/dl
- 6) Storia di diabete mellito durante una precedente gravidanza oppure con cepimento di bambini con peso alla nascita superiore a 4 Kg

Sezione di autovalutazione - Nuovo questionario su emocoagulazione

Il questionario prevede la possibilità per ogni domanda di una o più risposte esatte. Le tue conoscenze saranno ritenute appropriate se otterrai almeno il 70% di risposte esatte.

Francesco Menozzi

- 1) **La macroangiopatia è la principale causa di morte nei diabetici**
 - 1. Vero
 - 2. Falso
 - 3. Solo nel diabete tipo 2
 - 4. Sia nel tipo 1 che nel tipo 2

- 2) **Il diabete configura uno stato ipercoagulativo**
 - 1. Vero
 - 2. Falso
 - 3. Solo in caso di scompenso
 - 4. Solo nel diabete tipo 2

- 3) **Il fattore VII della coagulazione è aumentato anche negli obesi non diabetici**
 - 1. Vero
 - 2. Falso

- 4) **Il fattore di von Willebrand è aumentato solo nel diabete scompensato e in presenza di vasculopatia**
 - 1. Vero
 - 2. Falso

- 5) **L'antitrombina III, il cofattore 2 dell'eparina e le Proteine C e S sono inibite dall'iperlipidemia e l'insulina corregge questa alterazione**
 - 1. vero
 - 2. Falso

- 6) **Nei diabetici vi è un'aumentata adesività ed aggregabilità piastrinica**
 - 1. Vero
 - 2. Falso

- 7) **Nel diabete vi è un'aumentata sintesi di trombina e trombossano da parte delle piastrine**
 - 1. Vero
 - 2. Falso

Corrispondenza

Francesco Menozzi
Dipartimento di Medicina,
Recupero e Rieducazione
Funzionale, ASL 3 Genovese,
Ospedale "La Colletta",
Arenzano, Genova

- 8) **Nel diabete si osserva una ridotta attività della NO sintasi (cNOS) con ridotta produzione di NO. Questo comporta un effetto facilitante sull'adesività e aggregabilità piastrinica**
- 1. Vero
 - 2. Falso
- 9) **Lo stress ossidativo determina un'attivazione piastrinica**
- 1. Vero
 - 2. Falso
- 10) **Gli F-prostanoidi, markers di perossidazione lipidica sono aumentati solo nel diabete tipo 1**
- 1. Vero
 - 2. Falso
- 11) **Gli AGEs determinano una perossidazione lipidica e un'attivazione piastrinica**
- 1. Vero
 - 2. Falso
- 12) **La regolarizzazione del compenso glicometabolico determina riduzione dello stress ossidativo e dell'iperattività piastrinica**
- 1. Vero
 - 2. Falso
- 13) **Nel diabete la fibrinolisi è aumentata**
- 1. Vero
 - 2. Falso
- 14) **L'inibitore 1 del Plasminogeno (PAI-1) è aumentato nel diabete tipo 2 ed anche negli obesi**
- 1. Vero
 - 2. Falso, ed è altresì correlato a insulinoresistenza, BMI e waist-to-hip ratio (barrare le voci interessate)
- 15) **Nel diabete vi è un aumento della viscosità ematica**
- 1. Vero
 - 2. Falso
- 16) **Il fibrinogeno e l'iperglicemia protratta riducono la viscosità ematica**
- 1. Vero
 - 2. Falso
- 17) **Nel diabete vi è un'aumentata rigidità e una ridotta deformabilità degli eritrociti**
- 1. Vero
 - 2. Falso

18) **Nel diabete vi è una disfunzione endoteliale solo nel tipo 2**

- 1. Vero
- 2. Falso

19) **La principale causa di disfunzione endoteliale è l'iperglicemia tramite lo stress ossidativo**

- 1. Vero
- 2. Falso

20) **La glicosilazione non enzimatica (a), l'attivazione della via dei polioli (b) e della proteinchinasi C (c) sono altri meccanismi di disfunzione endoteliale**

- 1. Vero
- 2. a)
- 3. b)
- 4. c)

21) **Come conseguenza della disfunzione endoteliale risulta una ridotta produzione di NO**

- 1. Vero
- 2. Falso

Risposte al precedente questionario - Nuovi criteri diagnostici del diabete mellito

Umberto Alecci
Medico Medicina Generale
S.I.M.G. Messina

Riproponiamo il questionario pubblicato nel fascicolo precedente.
Le risposte esatte sono evidenziate con il carattere neretto.

1) **Cosa si intende per diabete tipo 1:**

Diabete mellito tipo 1 è quello:

- 1. **Secondario a processo auto immune**
- 2. Secondario a insulino resistenza e/o deficit insulinico
- 3. In trattamento insulinico

2) **Cosa si intende per diabete tipo 2:**

Diabete mellito tipo 2 è quello:

- 1. Secondario a processo auto immune
- 2. **Secondario a insulino resistenza e/o deficit insulinico**
- 3. In trattamento insulinico

3) **Quando il diabete tipo 1 viene definito idiopatico:**

- 1. Presenza di autoanticorpi circolanti a specificità insulare
- 2. Presenza di auto anticorpi ana ed ena positivi
- 3. **Assenza di autoanticorpi circolanti a specificità insulare**

4) **L'affermazione "i soggetti affetti da diabete tipo 2 sono ad elevato rischio di complicanze micro e macroangiopatiche" è:**

- 1. **Vera**
- 2. Falsa
- 3. Vera solo nei pazienti con sindrome X

5) **L'affermazione "il diabete di tipo 2 evolve facilmente in chetoacidosi" è:**

- 1. Vera
- 2. **Falsa**
- 3. Vera solo nei pazienti con sindrome X

6) **Quali di queste malattie possono determinare un diabete:**

- 1. **Fibrosi cistica**
- 2. **Pancreatite**
- 3. **Emocromatosi**
- 4. Cirrosi
- 5. **Feocromocitoma**
- 6. **Acromegalia**
- 7. Sindrome di Budd Chiari
- 8. **Ipertiroidismo**

Corrispondenza

Umberto Alecci
Medico Medicina Generale
viale Boccetta 149
98100 Messina

7) Quali di queste infezioni possono provocare il diabete tipo 1:

- 1. Morbillo
- 2. **Rosolia congenita**
- 3. Toxoplasma
- 4. **Citomegalovirus**
- 5. Herpes simplex

8) Quali di queste sostanze e/o farmaci possono determinare il diabete:

- 1. **Glucocorticoidi**
- 2. **Ormone tiroideo**
- 3. Sartanici
- 4. Diuretici dell'ansa
- 5. **Diuretici tiazidici**
- 6. **Alfa interferone**
- 7. **Vacor**
- 8. Chinidina

9) Quali sono le procedure più validate per lo screening del diabete mellito:

- 1. **Glicemia a digiuno**
- 2. Glicemia a due ore dal pasto
- 3. Glicemia random
- 4. **Curva da carico orale di glucosio**
- 5. Curva da carico endovenosa di glucosio

10) Secondo la nuova classificazione del diabete mellito si definisce normoglicemia:

- 1. **Glicemia a digiuno minore di 110 mg\dl**
- 2. Due glicemie a digiuno minore di 120 mg\dl
- 3. Glicemia dopo due ore da curva da carico con 75 g di glucosio minore di 160 mg\dl
- 4. **Glicemia dopo due ore da curva da carico con 75 g di glucosio minore di 140 mg\dl**

11) Secondo la nuova classificazione del diabete mellito i criteri diagnostici di diabete sono:

- 1. Glicemia a digiuno uguale o superiore a 145 mg\dl
- 2. **Glicemia a digiuno uguale o superiore a 126 mg\dl**
- 3. Glicemia dopo due ore da curva da carico con 75 g di glucosio maggiore di 140 mg\dl
- 4. **Glicemia dopo due ore da curva da carico con 75 g di glucosio maggiore di 200 mg\dl**

12) Quando un soggetto viene definito portatore di alterata glicemia a digiuno (IFG)?

- 1. Glicemia a digiuno maggiore di 140 mg\dl
- 2. **Glicemia a digiuno compresa tra 110 e 125 mg\dl**
- 3. Glicemia a digiuno maggiore di 126 mg\dl
- 4. **Glicemia a digiuno maggiore di 110 mg\dl e OGGT alla seconda ora compresa tra 140 e 200 mg\dl**

13) **IFG rappresenta un fattore di rischio per diabete e/o malattie cardiovascolari:**

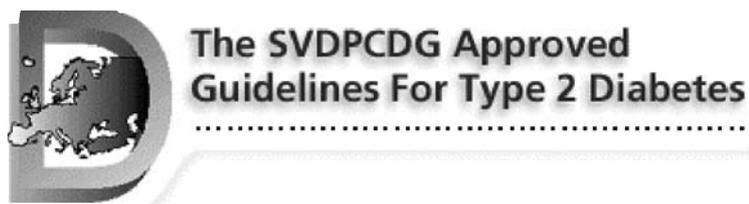
- 1. **Vero**
- 2. Falso
- 3. Solo nei pazienti con sindrome X

14) **Quando un soggetto viene definito portatore di ridotta tolleranza al glucosio (IGT)?**

- 1. Glicemia dopo due ore da curva da carico con 75 g di glucosio maggiore di 200 mg\dl
- 2. **Glicemia dopo due ore da curva da carico con 75 g di glucosio compresa tra 140 e 199 mg\dl**
- 3. Glicemia dopo due ore da curva da carico con 75 g di glucosio minore di 140 mg\dl

15) **La sindrome pluri metabolica o sindrome X è caratterizzata da:**

- 1. Piede diabetico
- 2. **Iperensione**
- 3. **Obesità**
- 4. **Insulinoresistenza**
- 5. Retinopatia
- 6. Microalbuminuria
- 7. **Iperinsulinemia**
- 8. **Ipertrigliceridemia**



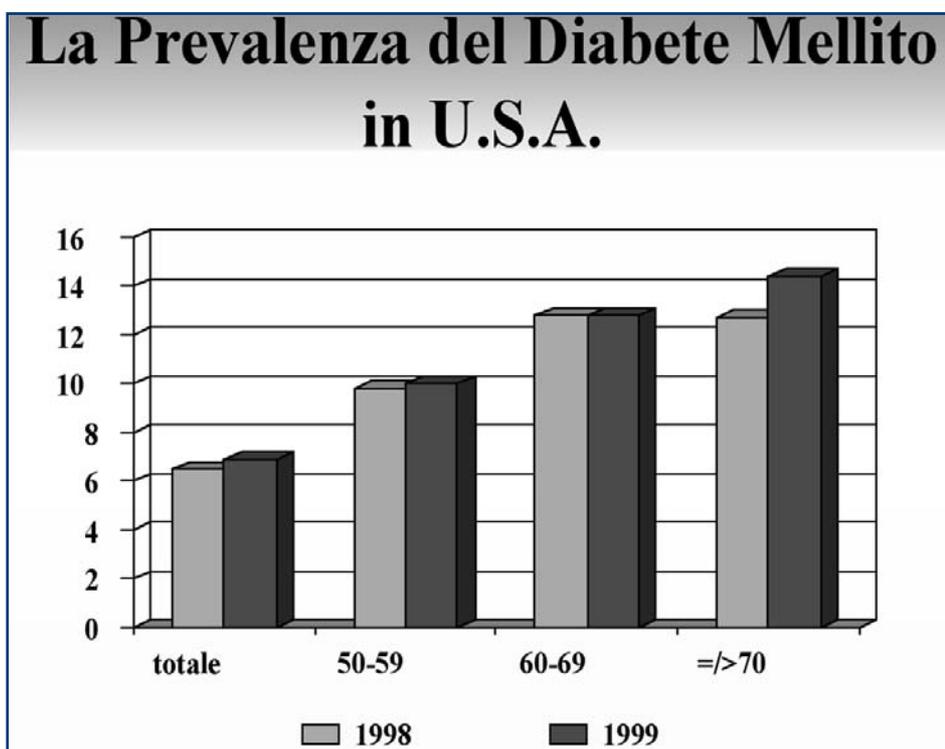
SVDPCDG: St Vincent Declaration Primary Care Diabetes Group Promoting Primary Care Diabetes in Europe

I Medici di Famiglia e, più in generale, gli Operatori Sanitari che operano sul territorio hanno un ruolo centrale nella gestione del Paziente con diabete mellito.

Una recente pubblicazione su Diabetes Care (Mokdad AH, et al. Diabetes Care 2001;24:4121), per sottolinearne il “peso sociale”, ha rilevato il continuo incremento della prevalenza della malattia diabetica; la Figura 1 confronta la prevalenza negli anni 1998 e 1999, evidenziando, inoltre, come questa sia rilevante nella popolazione più anziana.

Nel 1995, come emanazione della St Vincent Declaration, si è costituito il St Vincent Declaration Primary Care Diabetes Group (SVDPCDG) che rappresenta una organizzazione internazionale formata da Medici di Famiglia e da tutti gli Operatori

Marco Passamonti
Medico di Famiglia
S.I.M.G. Varese



Corrispondenza
Marco Passamonti
via Monte Rosa, 40/A
21054 Fagnano Olona (VA)

Sanitari coinvolti nella gestione del Diabete Mellito sul territorio (Primary care Diabetes).

Il target primario del SVDPCDG è quello di strutturare una joint venture per migliorare il management del diabete mellito nella Medicina di Famiglia, con il sotto obiettivo di ridurre la morbilità e la mortalità cardiovascolare nei soggetti diabetici.

Il primo passo è stato già fatto con la pubblicazione delle “Linee Guida” per il Paziente con diabete mellito tipo 2, risultato dalla valutazione della Evidence-based diabetes care in Europa.

Le linee guida approvate si possono trovare nel Web-site: www.SVDPCDG.org

Nello sviluppo delle linee guida si sono considerati tre principali fattori: l’approccio multidisciplinare, la review sistematica della letteratura e la medicina basata sull’evidenza pratica. L’obiettivo è quello di favorire la realizzazione di un cambiamento della pratica clinica quotidiana e di migliorare, conseguentemente, gli outcomes clinici e la qualità di vita dei Pazienti.

Ritengo che la Medicina di Famiglia italiana possa trarre utili indicazioni comportamentali dal documento e invito i Medici a seguire con scrupolosità e determinazione i goals fissati, conscio che applicare linee guida nella pratica quotidiana non sia affatto semplice.

Una Autorità circa le Linee Guida, il Prof. David Eddy, scrisse: “Chiunque controlla le Linee Guida controlla la Medicina. Così i Medici di Famiglia dovrebbero prendere parte nello sviluppo e nell’implementazione delle stesse”.

Una Nuova Responsabilita' per il Medico di Famiglia



- *“...Il Diabete Mellito è una delle più comuni malattie croniche trattate in Medicina Generale ...e...il Medico di Famiglia avrà un ruolo sempre maggiore nella sua gestione...”*

Keen H, Hall M

Br J Gen Pract 1996;46:447

Khunti K, Ganguli S, Lowy A

Family Practice 2001;18:27-32

- *“..Una delle “sfide” per la Medicina di Famiglia dei nostri giorni, è il trattamento della malattia cronico - degenerativa... Il Diabete Mellito è l'esempio più formidabile”*

Waine C

RCGP- Clinical Series 1992: 1-72

Flow Chart AMD SIMG SID

Sintesi diagnostica per il diabete mellito e gli stati di intolleranza glucidica protocollo I

L'obiettivo di questa sintesi è quello di offrire un rapido e immediato strumento d'uso nella quotidianità dell'attività del Medico di Famiglia relativamente all'interpretazione dei valori glicemici in soggetti asintomatici o con sintomi non specifici di alterazione del metabolismo glucidico. La sintesi diagnostica non è applicabile alle donne in gravidanza. Si fanno riferimento alle indicazioni e raccomandazioni proposte recentemente dall'American Diabetes Association (Diabetes Care 2001;24 Suppl. 1).

Marco Passamonti
Medico di Famiglia
S.I.M.G. Varese

Corrispondenza
Marco Passamonti
via Monte Rosa, 40/A
21054 Fagnano Olona (VA)

VALORE GLICEMICO	INTERPRETAZIONE	COMMENTO
< 110 mg/dl	Valore normale	<ul style="list-style-type: none"> • Nei soggetti senza alcun rischio per DM: valutazione della FPG ogni 3 anni a partire da un'età > 45 anni • Nei soggetti ad alto rischio per DM (Tabella 1): FPG anche per età < 45 anni e con frequenza annuale o valutabile da caso a caso
110-125 mg/dl	Alterata Glicemia a Diggiuno (IFG)	<ul style="list-style-type: none"> • Solo se confermata in una seconda occasione, fa porre diagnosi di IFG • Se IFG confermata, è necessario fare un check dei fattori di rischio cardiovascolari e di eventuale presenza di macroangiopatie (ECG, EcoColorDoppler TSA) • Eseguire ogni sei mesi una FPG e una glicemia post-prandiale • Esecuzione di un OGTT ogni anno al fine di diagnosticare un IGT e/o l'eventuale progressione verso il DM
≥ 126 mg/dl	Diabete Mellito	<ul style="list-style-type: none"> • Solo se confermata in una seconda occasione, fa porre diagnosi di DM*

* Si rimanda al recente Documento "L'Assistenza al paziente Diabetico – Linee Guida AMD-SIMG-SID per il follow-up del Paziente con Diabete Mellito tipo 2.

Tab. 1. – Fattori di Rischio Maggiori per Diabete Mellito tipo 2.

- Familiarità di primo grado per DM
- Obesità (BMI \geq 27 kg/m²)
- Inattività fisica abituale
- Razza/Etnia (Afro-Americani, Ispano-Americani ecc.)
- Precedente diagnosi di IFG o IGT
- Ipertensione Arteriosa
- HDL-Colesterolo $<$ 35 mg/dl e/o Trigliceridi \geq 250 mg/dl
- Storia di Diabete Gestazionale o concepimento di bimbi con peso $>$ 4 Kg
- Policistosi Ovarica

*Legenda:**FPG= glicemia a digiuno**IFG= alterata glicemia a digiuno**IGT= ridotta tolleranza glucidica**OGTT= curva da carico con 75 g di glucosio anidro disciolto in acqua**BMI= Body Mass Index*