

# MEDIA

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

## Direttori

G. Vespasiani, C. Cricelli

## Comitato di Redazione

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

## Direttore Responsabile

Patrizia Alma Pacini

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

## Edizione

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

## Staff Marketing Pacini Editore Medicina

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

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

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

## Redazione

Lucia Castelli  
Tel. 050 3130224  
redazione@pacinieditore.it

## Stampa

Industrie Grafiche Pacini • Ospedaletto (Pisa)

## Editoriale

Prevenzione della malattia cardiovascolare: stato dell'arte in Italia  
D. Vannuzzo, L. Pilotto .....181

## Sezione formativa - Articolo 1

Ictus cerebrale e diabete  
P. Banna, V. Borzi .....192

## Sezione formativa - Articolo 2

Prevalenza di diabete noto in una popolazione del Centro Italia  
F. Gregorio, L. Evangelisti, R. Gesuita, A. Minnucci, G. Vespasiani, F. Carle .....209

## Caso clinico

Ictus e diabete mellito: Paola pensionata di anni 65  
A. Rossi .....217

## Report Congressi e Convegni

2° Congresso Nazionale Aree Cardiovascolare e Metabolica della SIMG  
G. Medea .....221

## Notizie dal WEB

L'ictus cerebrale  
A. Rossi, G. Medea .....223

## Una pagina per il paziente

La prevenzione delle fratture di femore nell'anziano  
S. Giovannoni .....225

## Sezione di autovalutazione

Risposte ai precedenti questionari .....227

## Notizie dal mondo della diagnostica

Se medico e paziente non parlano la stessa lingua .....228

## Notizie dal mondo del farmaco

Albuminuria come fattore predittivo di rischio cardiovascolare: effetto del  
Losartan versus Atenolo nei pazienti ipertesi con IVS .....230

L'utilizzo di insulina glargine nei pazienti diabetici in nutrizione  
enterale totale .....232

**Indice per titoli, vol. 4, 2004** .....239

**Indice per autori, vol. 4, 2004** .....241

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

ASSOCIAZIONE NAZIONALE  
EDITORIA PERIODICA SPECIALIZZATA

## NORME REDAZIONALI

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

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

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

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

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

### Norme generali

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

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

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

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

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

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

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

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

### Esempi di corretta citazione bibliografica per:

**Articoli e riviste:**

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

**Libri:**

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

**Capitoli di libri o atti di Congressi:**

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

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

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

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

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

### Norme specifiche per le singole rubriche

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Abbonamenti

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

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

Italia € 55,00; estero € 70,00. Questo fascicolo € 20,00.

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

MeDia Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

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

Tel. 050 313011 - Fax 050 3130300

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

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

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

#### Testo

- Dischetti: da 3 1/2" in formato MS-DOS, Windows o Macintosh.
- Software: preferibilmente Microsoft Word versione 6.0 o successive. Non utilizzare in nessun caso programmi di impaginazione grafica quali Publisher, Aldus Pagemaker o Quark X-press. Non formattare il testo in alcun modo (evitare stili, bordi, ombreggiature ...)
- Nome del/i file/s: il testo e le singole tabelle devono essere salvati in files separati.
- Etichette: i dischetti devono riportare sull'apposita etichetta il nome del primo Autore, il titolo abbreviato dell'articolo, il tipo di sistema operativo (Dos o Macintosh), il programma di scrittura e la versione, il nome del/i file/s del/i documento/i.
- Copia cartacea: ogni file deve obbligatoriamente essere accompagnato dalla relativa copia cartacea.

#### Illustrazioni

- Dischetti: inviare le immagini in files separati dal testo e dalle tabelle. È possibile utilizzare dischetti da 3 1/2", Iomega Zip o CD.
- Software e formato: inviare immagini esclusivamente in formato TIFF o EPS, con risoluzione minima di 300 ppi e formato di 100 x 150 mm.
- Nome del/i file/s: inserire un'estensione che identifichi il formato del file (esempio: .tif, .eps).
- Etichette: i dischetti devono riportare sull'apposita etichetta il nome dell'Autore, il nome del/i file/s, il formato, le dimensioni e l'eventuale programma di compressione utilizzato.

In copertina: Venezia

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

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

# Editoriale

## Prevenzione della malattia cardiovascolare: stato dell'arte in Italia

Le dimensioni epidemiche delle malattie cardiovascolari – non solo nei paesi sviluppati, ma anche in quelli in via di sviluppo<sup>1</sup> – ed i risultati della ricerca epidemiologica e clinica rendono la prevenzione cardiovascolare una delle maggiori priorità, se non la principale, nella sanità pubblica, nonostante ciò non sia ancora percepito né dai responsabili delle politiche sanitarie<sup>2</sup>, né dalla popolazione generale<sup>3</sup>. Una maggiore consapevolezza di questa problematica è invece dimostrata sia dagli Istituti Scientifici dei Ministeri della Salute di vari governi dei paesi sviluppati, sia dalle società scientifiche che, a livello nazionale ed internazionale, promuovono la pubblicazione e la diffusione di Linee Guida specifiche per la prevenzione cardiovascolare. Tra le più recenti citiamo quelle americane, tra cui l'*ATP III*<sup>4</sup> quelle promosse dall'*American Heart Association*<sup>5-7</sup> e quelle europee, giunte alla terza edizione<sup>8</sup>, nate sotto l'egida della Società Europea di Cardiologia, ma realizzate e co-firmate da esperti di altre sette società scientifiche tra le quali l'*European Association for the Study of Diabetes* (EASD), l'*International Diabetes Federation Europe* (IDF-Europe) e l'*European Society of General Practice/Family Medicine* (ESGP/FM) aderente al WONCA (*World Family Doctors, Caring for People*). Queste Linee Guida sono sostanzialmente congruenti, basate su prove di efficacia (*evidence-based medicine*), praticabili, con appropriate valutazioni di costo-efficacia e con indicazioni sui sistemi di sorveglianza e verifica degli esiti e sui processi richiesti dalle attività preventive. A livello di esperti c'è quindi consenso su ciò che si debba fare e su come vada fatto, ma questo purtroppo si traduce in una grande difficoltà e disomogeneità nella pratica clinica corrente, sia da parte degli specialisti interessati che dei Medici di Medicina Generale (MMG): valga come esempio quanto verificato dagli studi EUROASPIRE<sup>9</sup> a proposito della prevenzione secondaria, posta come priorità numero uno dalle precedenti Linee Guida europee, al pari delle attuali. Per descrivere lo stato dell'arte della prevenzione cardiovascolare in Italia considereremo sinteticamente la situazione epidemiologica delle malattie cardiovascolari e dei loro fattori di rischio, le strategie di prevenzione disponibili ed i loro attori, gli strumenti di prevenzione individuale ed il loro uso corretto, i possibili scenari di miglioramento, tenendo conto dei destinatari di questa rivista – diabetologi ed altri specialisti e MMG – come protagonisti, per definizione e vocazione, della prevenzione delle malattie cardiovascolari stesse.

**Diego Vanuzzo,  
Lorenza Pilotto**

Centro di Prevenzione  
Cardiovascolare,  
ASS 4 "Medio Friuli" e  
Agenzia Regionale della  
Sanità del Friuli-Venezia  
Giulia, Udine

### Corrispondenza

diego.vanuzzo@sanita.fvg.it

## LE MALATTIE CARDIOVASCOLARI, I LORO FATTORI DI RISCHIO, LO STATO DEL CONTROLLO DI QUELLI MODIFICABILI NELL'ITALIA DEGLI ANNI 2000

Un'estensiva recente valutazione di questi argomenti è stata fatta da Simona Giampaoli, Diego Vanuzzo e collaboratori con la pubblicazione, nel 2003 e nel 2004 di due edizioni dell'*Atlante Italiano delle Malattie Cardiovascolari*, come supplementi dell'*Italian Heart Journal* (aprile 2003 e marzo 2004), consultabili on-line e scaricabili gratuitamente in formato PDF dal sito [www.italheartj.org](http://www.italheartj.org)<sup>10 11</sup>. In questa sede proponiamo, dalle pubblicazioni citate, la stima dell'incidenza e della mortalità per eventi coronarici maggiori nel 2000 (Figg. 1, 2), la prevalenza delle principali malattie cardiovascolari e condizioni ad alto rischio (Fig. 3) e la "fotografia" dei fattori di rischio modificabili, con valori medi e prevalenze, quando appropriato, nello stesso periodo, derivate

dall'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare Italiano (Figg. 4, 5). In quest'ultimo sono stati identificati 51 centri ospedalieri pubblici (Divisioni o Servizi di Cardiologia) diffusi omogeneamente sul territorio nazionale, con rapporto di uno ogni milione e mezzo di abitanti, assicurandone uno per le regioni con popolazione inferiore. Durante l'indagine sono state arruolate 9712 persone tra 35 e 74 anni, 4908 uomini e 4804 donne. Per la lettura dei grafici vanno considerate le seguenti definizioni:

- *ipertensione* (media di due misurazioni successive): ipertesi borderline = valori compresi fra 140 e 159 mmHg per la sistolica e tra 90 e 94 mmHg per la diastolica; gli ipertesi = sistolica  $\geq 160$  mmHg o diastolica  $\geq 95$  mmHg o in regolare trattamento farmacologico;
- *sovrappeso*: indice di massa corporea (IMC: peso in kg diviso altezza in metri al quadrato) compreso fra 25 e 29 kg/m<sup>2</sup>; *obesità* IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. Il *rapporto vita/fianchi* è stato calcolato rapportando le due circonferenze misurate in cm;

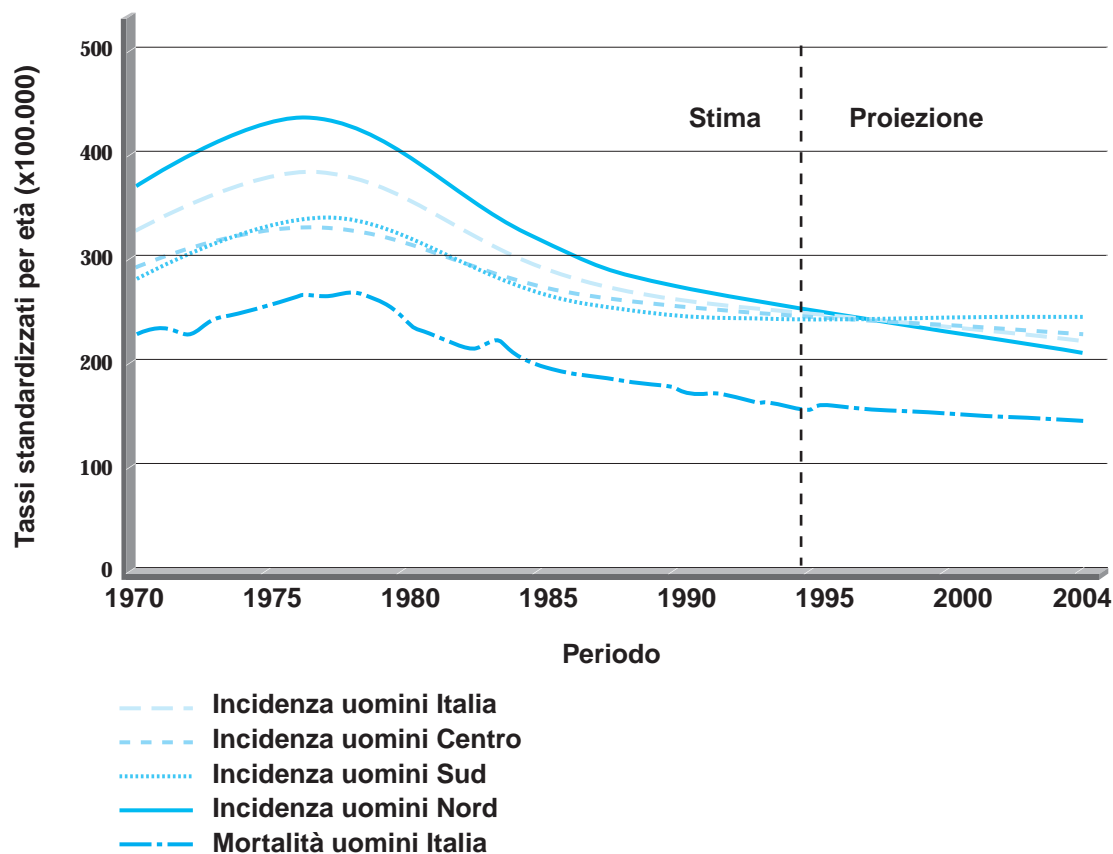


Fig. 1. Incidenza e mortalità degli eventi coronarici maggiori in Italia; uomini 25-84 anni, 1970-2004.

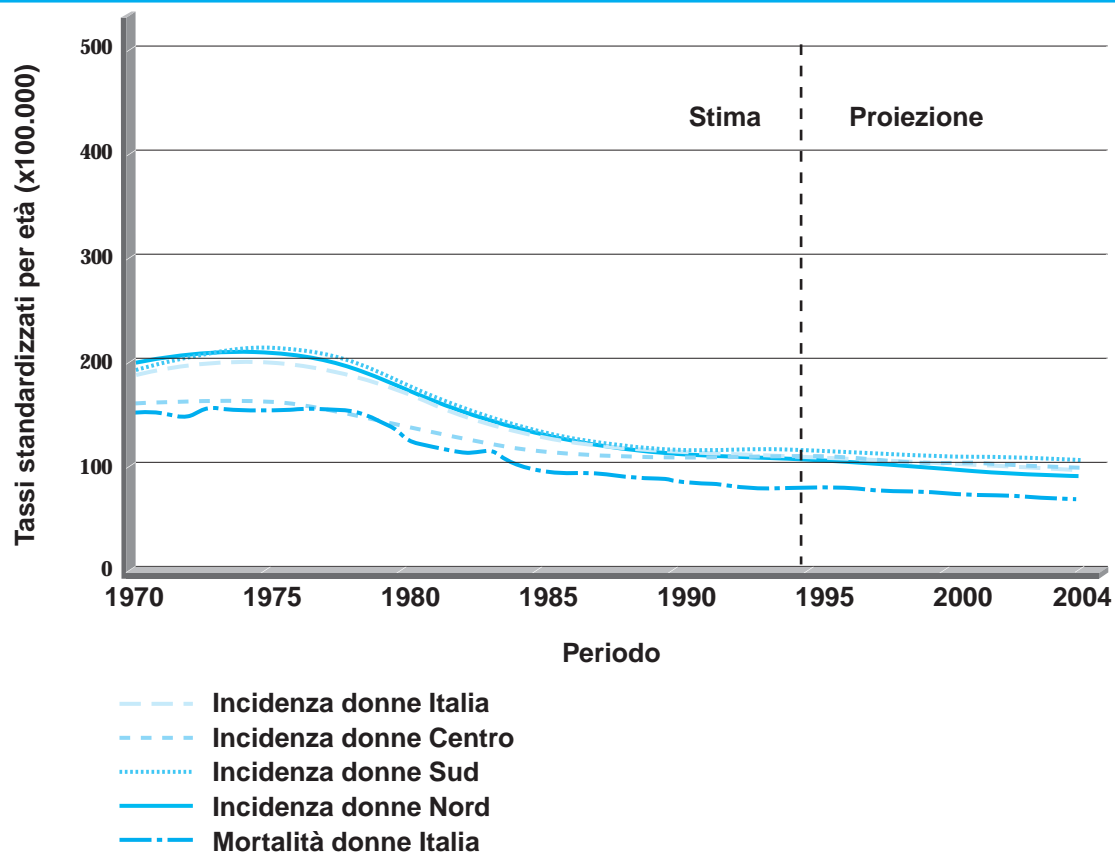


Fig. 2. Incidenza e mortalità degli eventi coronarici maggiori in Italia; donne 25-84 anni, 1970-2004.

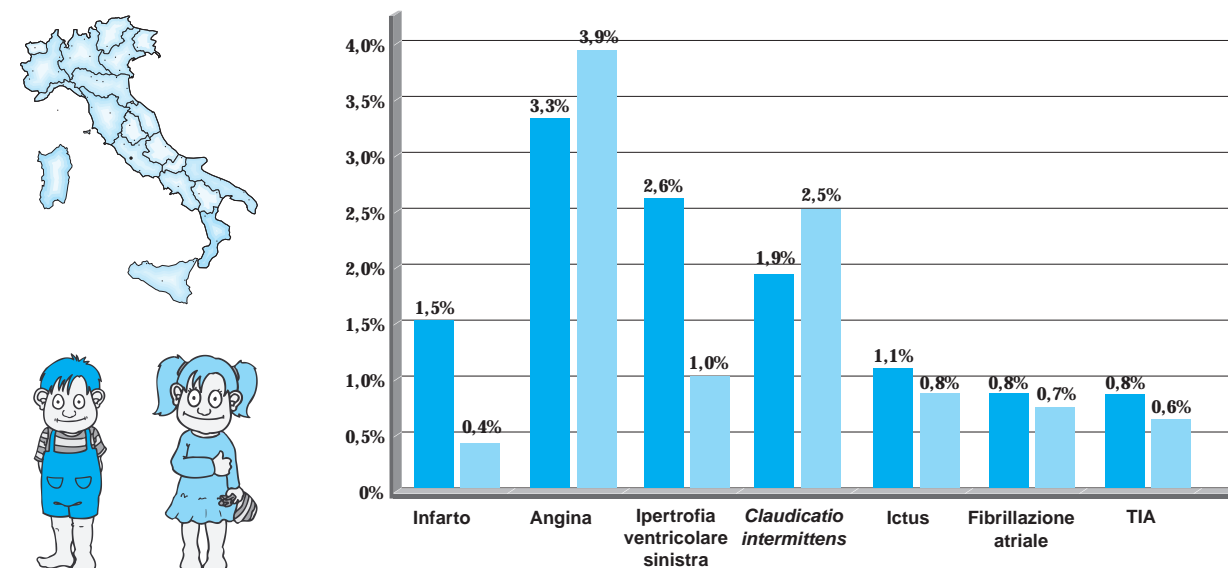
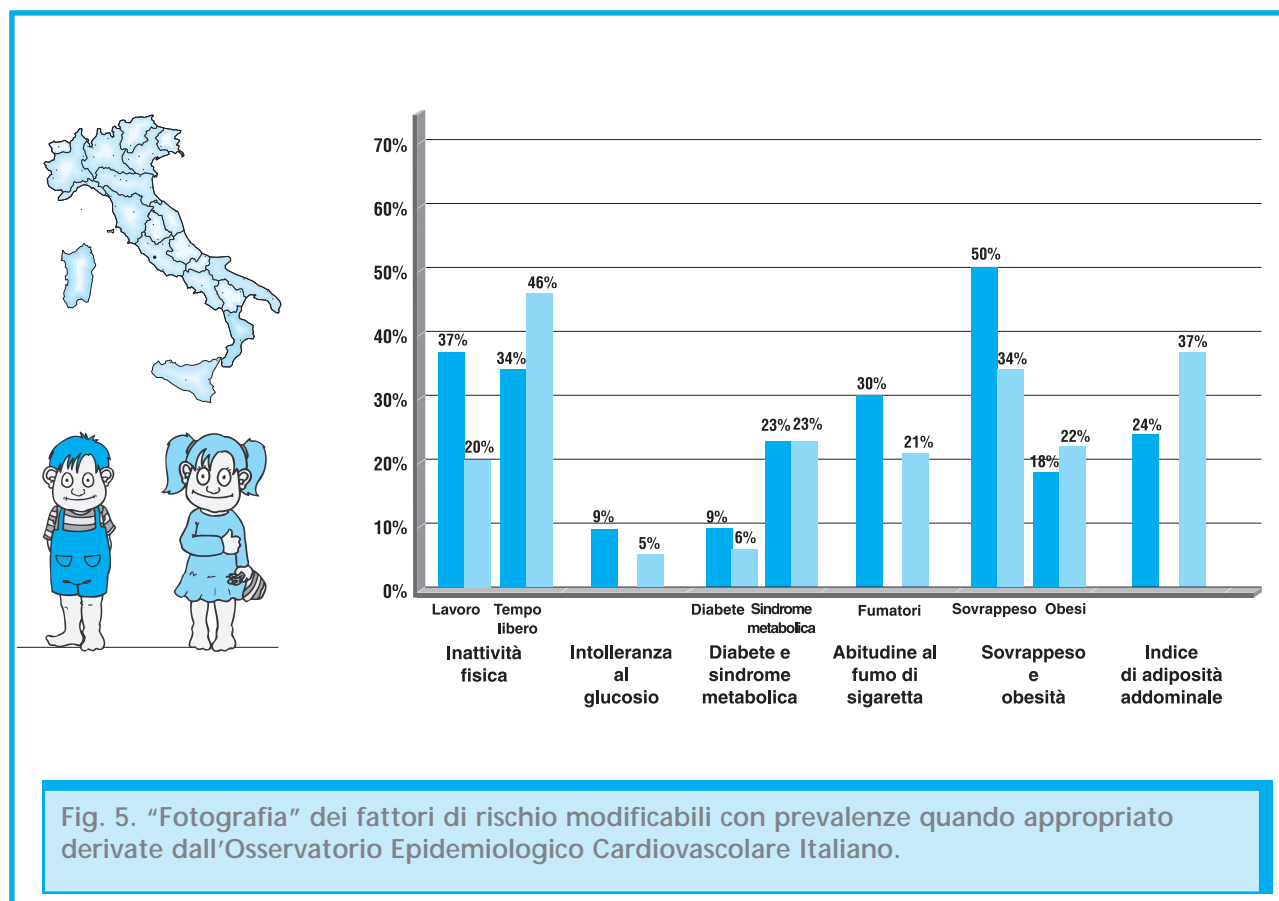
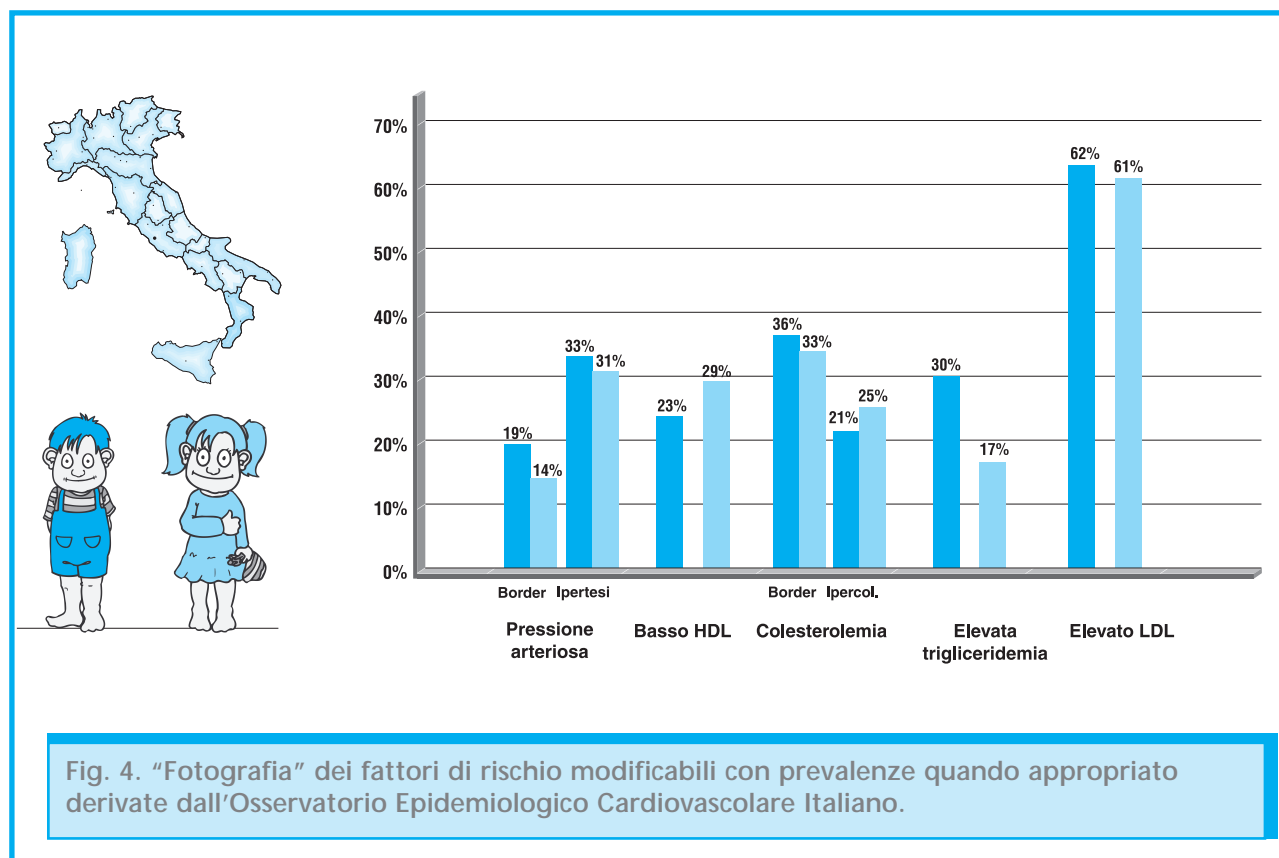


Fig. 3. Prevalenza delle principali malattie cardiovascolari e condizioni ad alto rischio.



**Tabella I**

Andamento dei fattori di rischio in Italia.

PRESSIONE ARTERIOSA	UOMINI			DONNE		
	RIFLE	OEC	Significatività	RIFLE	OEC	Significatività
PAS mmHg	135,4	132,7	SI ↓	135,8	128,0	SI ↓
PAD mmHg	85,7	85,8	NO	84,7	81,4	SI ↓
IPT border.	27,0%	18,1%	SI ↓	24,1%	12,4%	SI ↓
IPT def.	27,0%	29,0%	SI ↑	28,3%	23,1%	SI ↓
Non tratt.	54,9%	55,2%	SI ↑	43,7%	38,9%	SI ↓
Tratt. ineff.	42,5%	20,6%	SI ↓	52,7%	24,4%	SI ↓
Tratt. eff.	2,6%	24,3%	SI ↑	3,6%	36,7%	SI ↑

PAS = Pressione arteriosa sistolica; PAD = Pressione arteriosa diastolica; IPT border. = Ipertensione borderline ( $140 \leq \text{PAS} < 160$  mmHg e  $90 \leq \text{PAD} < 95$  mmHg); IPT def. = Ipertensione definita ( $\text{PAS} \geq 160$  e/o  $\text{PAD} \geq 95$  mmHg o trattamento farmacologico); Non tratt. = Ipertesi definiti non trattati con farmaci; Tratt. ineff. = Trattamento inefficace, ipertesi trattati con farmaci con  $\text{PAS} \geq 160$  e/o  $\text{PAD} \geq 95$  mmHg; Tratt. eff. = Trattamento efficace, ipertesi trattati con farmaci con  $\text{PAS} < 160$  e  $\text{PAD} < 95$  mmHg; Significatività = Significatività statistica ↑ = Aumento; ↓ = Riduzione; ■ = Alterazioni peggiorative.

**Tabella II**

Andamento dei fattori di rischio in Italia.

COLESTEROLO TOT. E HDL	UOMINI			DONNE		
	RIFLE	OEC	Significatività	RIFLE	OEC	Significatività
Col. tot.	221,4	205,0	SI ↓	219,9	204,2	SI ↓
Col. HDL	48,5	49,1	NO	55,6	58,7	SI ↑
IPC border.	36,1%	36,2%	NO	34,9%	32,8%	SI ↓
IPC def.	33,8%	20,2%	SI ↓	31,9%	21,0%	SI ↓
Non tratt.	82,3%	83,9%	SI ↑	85,8%	87,9%	SI ↑
Tratt. ineff.	15,6%	11,4%	SI ↓	12,8%	6,4%	SI ↓
Tratt. eff.	2,1%	4,8%	SI ↑	1,3%	5,7%	SI ↑

Col. tot. = Colesterolo totale in mg/dl; Col. HDL = Colesterolo HDL in mg/dl; IPC border. = Ipercolesterolemia borderline ( $200 \leq \text{col. tot.} < 240$  mg/dl); IPC def. = Ipercolesterolemia definita ( $\text{col. tot.} \geq 240$  mg/dl o trattamento farmacologico); Non tratt. = Ipercolesterolemici definiti non trattati con farmaci; Tratt. ineff. = Trattamento inefficace, ipercolesterolemici trattati con farmaci con  $\text{col. tot.} \geq 240$  mg/dl; Tratt. eff. = Trattamento efficace, ipercolesterolemici trattati con farmaci con  $\text{col. tot.} < 240$  mg/dl; Significatività = Significatività statistica ↑ = Aumento; ↓ = Riduzione; ■ = Alterazioni peggiorative.

**Tabella III**

Andamento dei fattori di rischio in Italia.

ALTRI FATTORI DI RISCHIO	UOMINI			DONNE		
	RIFLE	OEC	Significatività	RIFLE	OEC	Significatività
IMC ( $\text{kg/m}^2$ )	26,5	26,7	NO	27,1	26,0	SI ↓
Obesità	15,7%	16,9%	SI ↑	24,8%	19,2%	SI ↓
Glic. (mg/dl)	94,7	91,8	ns	90,9	85,5	ns
Iperglic.	7,5%	8,2%	plasma $\geq 126$ = capillare $\geq 110$	5,3%	4,1%	plasma $\geq 126$ = capillare $\geq 110$
Diabete	8,0%	6,9%	$15,1\% \pm 0,2$	5,8%	4,6%	$8,8\% \pm 0,2$
% Fumo	46,5%	32,1%	SI ↓	18,3%	24,5%	SI ↑
Sig/Die Fum.	18,1	18,3	NO	10,8	13,0	SI ↑

IMC = Indice di massa corporea; Obesità = Obesità definita da  $\text{IMC} \geq 30$   $\text{kg/m}^2$ ; Glic. = Glicemia a digiuno, plasmatica nel RIFLE, capillare nell'OEC; Iperglic. = Iperglicemia ( $110 \leq \text{glicemia} < 126$  mg/dl); Diabete = Diabete definito da glicemia a digiuno  $\geq 126$  mg/dl o trattamento farmacologico; % Fumo = Percentuale di persone che fumano regolarmente almeno una sigaretta al giorno; Sig/die fum. = Media sigarette fumate al giorno in chi fuma regolarmente; Significatività = Significatività statistica ↑ = Aumento; ↓ = Riduzione; Sfondo ■ = Alterazioni peggiorative; Sfondo ■ = Valori non comparabili per diversità dei metodi di rilevazione; NS = Significatività non applicabile; Plasma  $\geq 126$  = capillare  $\geq 110$  = Confronto prevalenza diabete ipotizzando l'equivalenza proposta dall'OMS<sup>15</sup>.



- *adiposità addominale* = circonferenza della vita > 102 cm negli uomini e > 88 cm nelle donne;
- *lipidi ematici* (a digiuno, dosati in un unico centro): ipercolesterolemici borderline = colesterolemia compresa tra 200 e 239 mg/dl, ipercolesterolemici  $\geq 240$  mg/dl oppure sotto regolare trattamento farmacologico;
- *glicemia* (con prelievo capillare, dopo digiuno di almeno 8 ore, su sangue intero con apparecchio *Reflotron Accutrend Glucose®* della Boehringer): diabete = glicemia  $\geq 126$  mg/dl e/o in trattamento farmacologico per il diabete (antidiabetici orali e/o insulina);
- *iperglicemia*: glicemia compresa tra 110 e 125 mg/dl e assenza di terapia farmacologica per il diabete.

L'abitudine al fumo di sigarette, l'attività fisica, l'uso regolare di terapie farmacologiche sono stati raccolti attraverso un questionario standardizzato ed anche le condizioni patologiche sono state valutate con criteri standardizzati: la metodologia è descritta negli Atlanti <sup>10 11</sup>; per la sindrome metabolica sono stati adottati i criteri dell'ATP III <sup>4</sup>. Come si può notare, anche per l'Italia le malattie cardiovascolari sono epidemiche, cioè con una frequenza elevata nella popolazione: l'intera popolazione italiana adulta può essere considerata a rischio, con importanti implicazioni per la pratica preventiva. Anche se il concetto di rischio cardiovascolare globale assoluto è stato solo recentemente consolidato e reso praticabile per l'attività clinica, la riduzione dei fattori di rischio modificabili "indipendenti", che conservano cioè una predittività intrinseca quando valutati simultaneamente a tutti gli altri – in particolare ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia, diabete, fumo di sigaretta –, dovrebbe essere un patrimonio della classe medica almeno dalla seconda metà degli anni '80 quando sono state rese disponibili Linee Guida anche in italiano <sup>12</sup>. Abbiamo recentemente esaminato l'andamento dei fattori di rischio in Italia <sup>13</sup> comparando i dati standardizzati del Progetto RIFLE <sup>14</sup>, riferibili mediamente alla metà degli anni '80, con quelli dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare Italiano <sup>10 11</sup> rilevati circa 15 anni dopo. Le Tabelle I-III sintetizzano i risultati principali di questa comparazione. Abbiamo volutamente riportato anche i valori medi dei principali fattori di rischio, oltre agli indicatori più propri della pratica medica per sottolineare l'importanza della strategia di comunità, cui accenneremo dopo, indispensabile, con quella

dell'alto rischio e con la prevenzione secondaria, per ottenere risultati reali in una popolazione globalmente "a rischio" come quella italiana. Per quanto riguarda gli indicatori di pressione arteriosa negli uomini, a fronte di una riduzione significativa dei valori medi della sistolica, va segnalata la stabilità dei valori medi di diastolica ed il miglioramento del trattamento farmacologico efficace; tuttavia permane elevata la percentuale dei non trattati (la significatività statistica della differenza dello 0,3% è dovuta alle numerosità). Ancora migliore la situazione per gli indicatori di ipertensione arteriosa nelle donne, tutti nella direzione auspicata e con variazioni statisticamente significative e apprezzabili. Prendendo in considerazione gli indicatori di colesterolo totale e lipoproteine ad alta densità (HDL), negli uomini si nota una riduzione statisticamente significativa della colesterolemia media e dell'ipercolesterolemia definita, non correlate allo stato del controllo, largamente insoddisfacente e senza variazioni apprezzabili in 15 anni, dal punto di vista della sanità pubblica. Lo stesso andamento si verifica nelle donne, con l'eccezione positiva di un significativo aumento del colesterolo HDL. È difficile spiegare questi quadri in base ai dati disponibili, anche se è verosimile un effetto di mutate abitudini dietetiche degli italiani. Per quanto riguarda gli altri fattori di rischio comparati, l'IMC aumenta, sia pure non significativamente negli uomini, e induce un aumento significativo dell'1,2% di obesità: per cui, all'inizio degli anni 2000, circa un quarto degli uomini è francamente obeso. Migliore l'andamento per le donne, con un decremento significativo di entrambi gli indici in circa 15 anni, ma con una prevalenza ancora elevata e paragonabile a quella degli uomini in termini di sanità pubblica. Più complessa, per le ragioni descritte nei metodi, la valutazione degli indicatori glicemici: accettando la definizione di diabete su sangue plasmatico e capillare dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) <sup>15</sup>, si otterrebbe quasi un raddoppio della prevalenza di diabete negli uomini (da 8,0% a 15,1%) ed un significativo aumento nelle donne (da 5,5% a 8,8%), ma questi dati vanno interpretati con cautela. Il fumo di sigaretta dimostra una notevole diminuzione dei fumatori, del 14,4%, ma chi fuma mantiene lo stesso numero medio di sigarette fumate al giorno, particolarmente elevato: 18; nelle donne il quadro del fumo è peggiorato, perché è aumentata significativamente la prevalenza delle fumatrici, del 6,2% rispetto alla

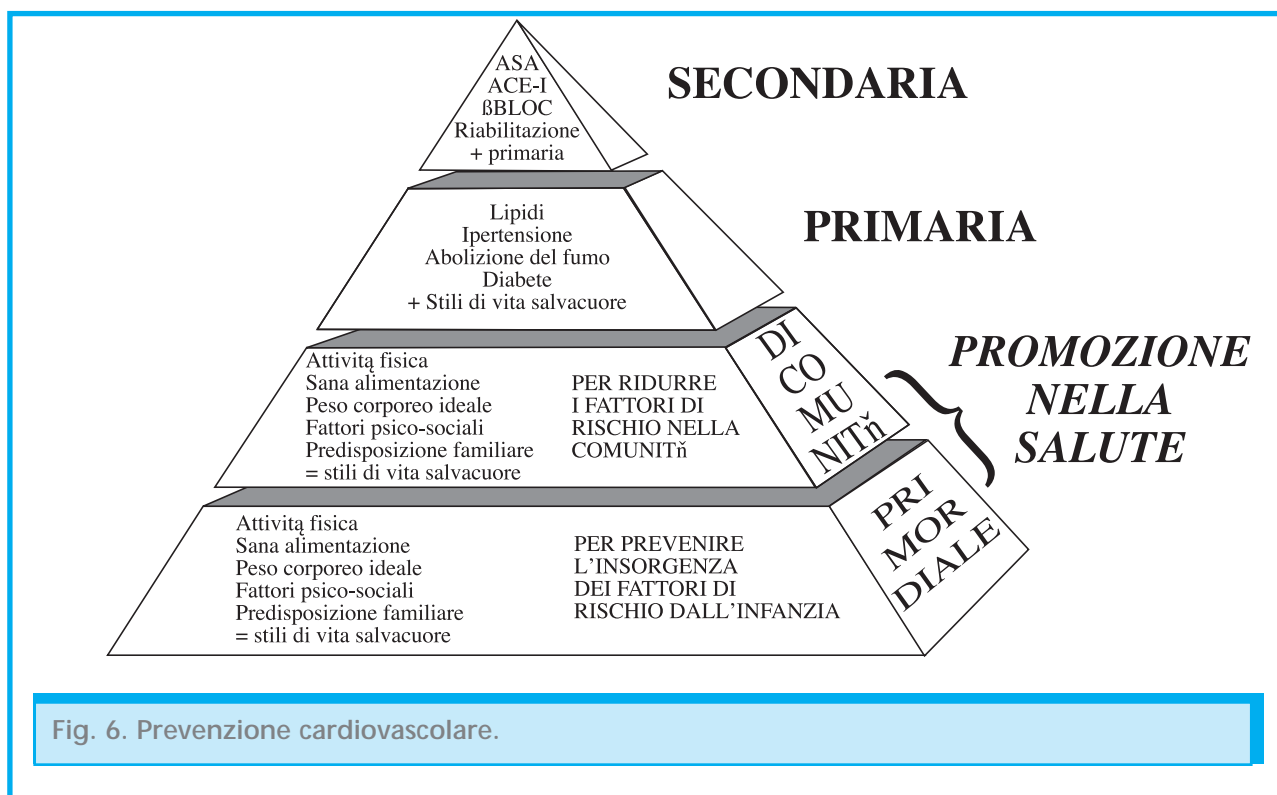


metà degli anni '80, raggiungendo una percentuale molto più vicina a quella degli uomini: 24,5% donne vs. 32,1% uomini e chi fuma lo fa più pesantemente, consumando in media 13 sigarette al dì rispetto alle 10 di quindici anni prima. Come si può notare ci sono stati dei progressi, ma ancora largamente insufficienti rispetto al potenziale del controllo dei fattori di rischio modificabili.

## LE STRATEGIE DELLA PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE

Una sintesi del pensiero attuale sull'argomento è illustrata dalla Figura 6, ispirata dalla 33<sup>a</sup> Conferenza di Bethesda <sup>16</sup>, oltre che dalle citate Linee Guida <sup>4-8</sup>. Le dimensioni epidemiche delle malattie cardiovascolari e dei loro fattori di rischio modificabili impongono un'azione preventiva globale, coordinata, sostenuta nel tempo, dotata di adeguate risorse umane, infrastrutturali e finanziarie, allocabili se esiste una decisa volontà politica non solo degli amministratori – che inevitabilmente hanno un orizzonte di breve-medio periodo – ma soprattutto della gente che determina democraticamente le scelte di base del vivere civile. Senza entrare ulteriormente in analisi di *heart health policy*, ampiamente descritte in varie

*Declarations della International Heart Health Society* e scaricabili dal sito (<http://ihre.sfu.ca/ihhs/publications.htm>), crediamo che siano mature le condizioni per cui la classe medica assuma una leadership nella prevenzione cardiovascolare, non solo attraverso la pratica della prevenzione primaria e secondaria – che deontologicamente vanno offerte a tutti gli assistiti che ne abbiano necessità – ma col fare propria la promozione della salute da proporre scientificamente a tutte le persone con cui si viene professionalmente in contatto, migliorando la salute della comunità ma anche aumentando quella coscienza civica che sola può fare la differenza nella redistribuzione delle risorse di un paese. È subito evidente, in questo contesto, il ruolo dei MMG e dei pediatri di libera scelta, che assistendo le giovani generazioni, dovrebbero perseguire l'obiettivo di prevenire il manifestarsi dei fattori di rischio modificabili, soprattutto dove ci sia una familiarità per essi o addirittura per malattie cardiovascolari precoci: questa prevenzione, definita anche *primordiale*, si attua principalmente con l'adesione agli stili di vita "salvacuore" – cioè con la pratica di regolare attività fisica, alimentazione sana ed equilibrata, astensione dal fumo – che si riflettono sugli indicatori biologici di rischio. Va qui ridimensionata la speranza di avere molto presto a disposizione marcatori gene-



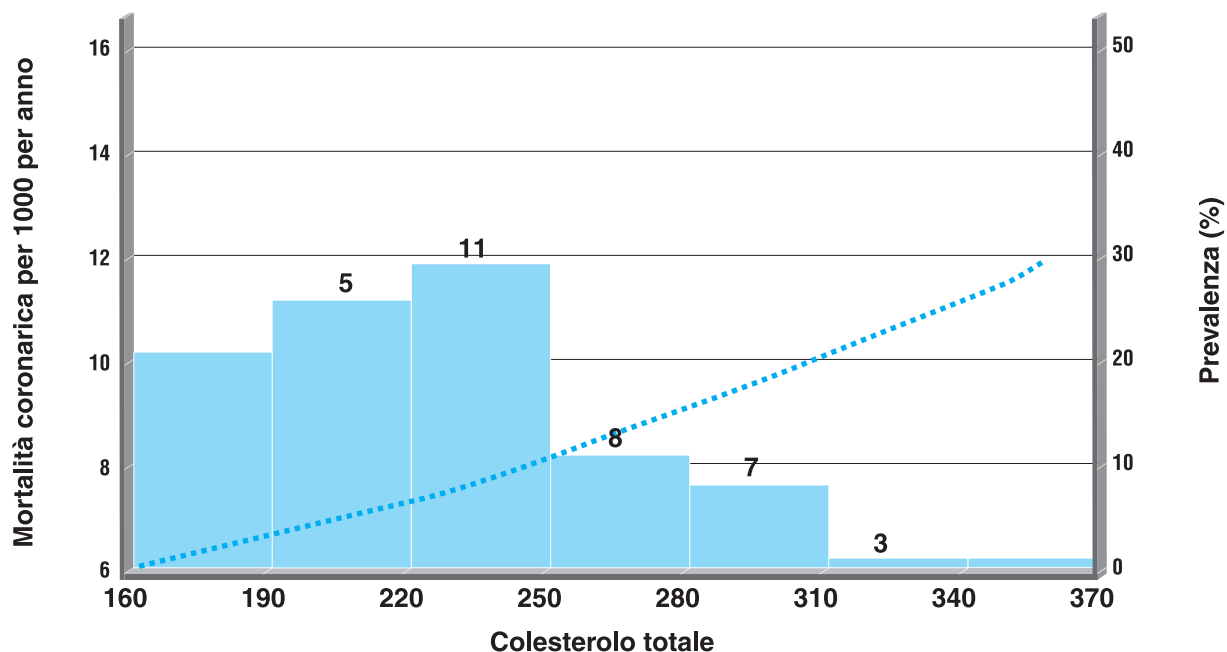


Fig. 7. Rischio individuale di coronaropatia fatale (linea tratteggiata) e n. di eventi in 10 anni in relazione alle classi di colesterolo (riquadri colorati).

tici di rischio cardiovascolare e, conseguentemente, “proiettili magici” per il suo controllo: in una recente rivalutazione del possibile contributo che la ricerca genomica può dare alla stima del rischio cardiovascolare<sup>17</sup>, esperti del campo concludono che i test genetici sono utili nella pratica clinica solo se hanno un potere predittivo addizionale *oltre* a quello dei fattori di rischio classici ai quali vanno aggiunti; anche per la ben nota ipercolesterolemia familiare eterozigote, per la quale sono stati individuati tre geni e più di 700 mutazioni, i fattori “ambientali” come fumo, dieta, mancanza di esercizio, possono avere un ruolo determinante nell’occorrenza di un evento cardiovascolare acuto. Anche sulla base di queste valutazioni, la *strategia di comunità* diventa imprescindibile per la prevenzione cardiovascolare. Questo approccio preventivo si basa sull’intuizione di Geoffrey Rose<sup>18</sup>, dimostrata poi da vari studi, tra cui quello di Framingham<sup>19</sup>, in cui si evidenzia come in senso numerico assoluto la maggior parte degli eventi coronarici si verifichi tra gli individui a rischio intermedio, per il semplice fatto che sono molti di più nella popolazione generale rispetto a quelli ad alto rischio, come illustrato dalla Figura 7<sup>20</sup>. Per ridurre significativamente il numero di eventi cardiovascolari è pertanto fondamentale spostare a

sinistra la curva di distribuzione del rischio, promuovendo nella maggior parte della popolazione l’adozione dei citati stili di vita “salvacuore”. Certamente la loro adozione è più difficile una volta che si siano assunte abitudini a rischio; va però rimarcato il potenziale di un’azione convinta e capillare dei MMG e degli specialisti al riguardo: poche unità di misura medie di meno nella popolazione significano migliaia di eventi evitati. Da un punto di vista organizzativo e scientifico, il colloquio motivazionale breve<sup>21</sup> è sicuramente uno degli strumenti più efficaci che il medico ha a disposizione per la *terapia educativa*, utile in tutti gli ambiti della prevenzione. In estrema sintesi il colloquio motivazionale breve, che può essere appreso in corsi specifici, si basa sulla diagnosi motivazionale per ciascuno degli stili di vita “salvacuore” (attività fisica, alimentazione, fumo), la quale consiste nella valutazione della percezione del problema da parte dell’assistito, della sua disponibilità a cambiare e della sua fiducia di riuscire a farlo. In base a questi elementi il medico propone alcune azioni adatte all’assistito, e negozia con lui un piano di salute: una volta acquisita l’esperienza necessaria, il colloquio motivazionale breve richiede all’incirca cinque minuti ed è pertanto implementabile nella pratica clinica quoti-

diana. La *prevenzione primaria per i soggetti ad alto rischio* e quella *secondaria* sono più vicine al modello della relazione classica medico-paziente, ma la loro scarsa applicazione rispetto alle potenzialità deve far riflettere ed anche in questo campo la *terapia educativa* può risultare risolutiva, estendendo all'aderenza alla terapia farmacologica gli ambiti da valutare e trattare con il colloquio motivazionale breve.

## GLI STRUMENTI DI PREVENZIONE INDIVIDUALE

Con le premesse della necessità dell'intervento di comunità descritto, un altro concetto di base per una prevenzione efficace è quello di armonizzare l'intensità del trattamento al livello del rischio <sup>22</sup>. Facendo una sintesi a scopo operativo delle citate Linee Guida <sup>4-8</sup> e considerando i recenti carta <sup>11</sup> e programma computerizzato <sup>23</sup> per il calcolo del rischio cardiovascolare italiano, nella pratica clinica quotidiana vanno prioritariamente considerati i pazienti/soggetti ad alto rischio, secondo la seguente scaletta:

- pazienti con coronaropatia clinicamente manifesta, arteriopatia periferica, malattia cerebrovascolare aterosclerotica;
- diabetici; secondo le Linee Guida europee <sup>8</sup> vanno considerati subito ad alto rischio i diabetici di tipo 2 e 1 con microalbuminuria;
- pazienti con dislipidemia familiare aterogena (ipercolesterolemia familiare eterozigote, difetto familiare di ApoB100, ipercolesterolemia poligenica, iperlipidemia familiare combinata, disbetalipoproteinemia familiare – o tipo III di Fredrickson); è quasi certo, se si escludono le forme secondarie, che rientrano in questa categoria gli individui con colesterolo totale  $\geq 320$  mg/dl o LDL  $\geq 240$  mg/dl citati dalle Linee Guida Europee <sup>8</sup>; pazienti con sindrome metabolica;
- soggetti con rischio cardiovascolare globale  $\geq 20\%$  in 10 anni, secondo i citati strumenti italiani <sup>11 23</sup>;
- ipertesi con pressione arteriosa  $\geq 180/110$  mmHg.

Per tutti gli altri soggetti adulti è importante valutare il loro rischio cardiovascolare globale applicando gli strumenti italiani <sup>11 23</sup>, reperibili presso il sito dell'Istituto Superiore di Sanità (<http://www.cuore.iss.it>), dal quale è possibile

scaricare gratuitamente il programma per il calcolo del rischio, più accurato rispetto alle carte perché comprende anche il colesterolo HDL e l'indicazione di terapia anti-ipertensiva cronica quale marcatore del rischio di ipertensione stabile. Da ricordare infine che la familiarità per cardiovasculopatia precoce, intesa come un evento cardiovascolare aterosclerotico occorso in un consanguineo di 1° prima dei 55 anni se uomo (quindi padre, fratello, figlio) e prima dei 65 anni se donna (quindi madre, sorella, figlia), costituisce una significativa aggravante del rischio che non è stata incorporata negli strumenti italiani perché non disponibile sistematicamente nelle coorti relativamente recenti seguite nel tempo per la stima del rischio; ci sembra importante a questo punto ricordare che gli strumenti di calcolo del rischio devono essere recenti, e cioè le coorti di soggetti asintomatici randomizzate dalla popolazione generale non devono essere state valutate oltre i di 10, massimo 15 anni, dati i significativi cambiamenti nei fattori di rischio che avvengono in tale periodo <sup>13</sup>.

## I POSSIBILI SCENARI DI MIGLIORAMENTO DELLA PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE IN ITALIA

Molti dei documenti citati <sup>4-8 16 22</sup>, per migliorare la prevenzione cardiovascolare, formulano condivisibili proposte relative alla formazione di base e continua dei medici e degli altri operatori sanitari, alla predisposizione di materiali di supporto, all'avvio di servizi specializzati con controlli di qualità, alle incentivazioni per medici e pazienti e alle revisioni delle politiche sanitarie. Al di là di questi aspetti importanti, ma lenti nella loro implementazione per gli aspetti regolatori e di volontà politica che implicano e di cui abbiamo accennato, crediamo che i veri punti di forza per migliorare la pratica preventiva cardiovascolare in Italia siano la diffusione della cultura della prevenzione presso la popolazione generale, sfruttando le occasioni di incontro medico, e la riqualificazione professionale di MMG e specialisti, in particolare cardiologi, diabetologi, internisti, nefrologi, endocrinologi. Questi professionisti non solo dovrebbero mettere nel loro bagaglio teorico e operativo la *terapia educativa*, scientificamente basata ed appresa <sup>21</sup>, ma sviluppare, a livello di società scientifiche, una

condivisa e sentita *alleanza per la prevenzione cardiovascolare*, che metta in rete tutti i medici sia dal punto di vista umano e professionale (seminari locali, momenti condivisi ai rispettivi congressi, rassegne co-firmate nelle riviste di categoria, ecc.) che dal punto di vista informatico, non ipotizzando software comuni di difficile sviluppo, manutenzione ed utilità in relazione alle esigenze di specializzazione, compresa quella della medicina generale, ma strumenti semplici, come la doppia carta informatica, una per i soggetti/pazienti con memoria a stato solido, ed una per il medico per

l'accesso autorizzato a pochi significativi dati condivisi, sui quali verificare sistematicamente se tutte le prassi della prevenzione cardiovascolare sono state applicate. Questa minima informatizzazione della pratica medica potrebbe consentire tra l'altro di sviluppare programmi automatici per suggerimenti, avvertimenti e promemoria basati sulle prove di efficacia e gli obiettivi delle Linee Guida, da implementare ad ogni incontro con il soggetto/paziente<sup>16</sup> ed aggiornabili in relazione al progresso medico.

## BIBLIOGRAFIA

- <sup>1</sup> World Health Organization. *The World Health Report 2003 – Shaping the Future*. Geneva: World Health Organization 2003.
- <sup>2</sup> Yach D, Hawkes C, Gould CL, Hofman KJ. *The Global Burden of Chronic Diseases Overcoming Impediments to Prevention and Control*. JAMA, 2004;291:2616-22.
- <sup>3</sup> Shepherd J, HELP Study Group. *International comparison of awareness and attitudes towards coronary risk factor reduction: The HELP study*. Atherosclerosis 1998;137(Suppl):S117-23.
- <sup>4</sup> Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)*. JAMA 2001;285:2486-97.
- <sup>5</sup> Smith SC Jr, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Cerqueira MD, Dracup K, et al. *AHA/ACC Scientific Statement: AHA/ACC guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology*. Circulation 2001;104:1577-9.
- <sup>6</sup> Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, Eckel RH, Fair JM, Fortmann SP, et al. *AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update: consensus panel guide to comprehensive risk reduction for adult patients without coronary or other atherosclerotic vascular diseases*. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. Circulation 2002;106:388-91.
- <sup>7</sup> Pearson TA, Bazzarre TL, Daniels SR, Fair JM, Fortmann SP, Franklin BA, et al. *American Heart Association Guide for Improving Cardiovascular Health at the Community Level*. Circulation 2003;107:645-51.
- <sup>8</sup> De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al., on behalf of the Third Task Force of the European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention. *European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice*. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2003;10(Suppl 1):S1-78.
- <sup>9</sup> EUROASPIRE I and II Group. *Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries*. Lancet 2001;357:995-1001.
- <sup>10</sup> Giampaoli S, Vanuzzo D, eds. *Atlante Italiano delle Malattie Cardiovascolari. I Edizione*. Ital Heart J 2003;4(Suppl 4):1S-121.
- <sup>11</sup> Giampaoli S, Vanuzzo D, et al., eds. *Atlante Italiano delle Malattie Cardiovascolari. II Edizione*. Ital Heart J 2004;5(Suppl 3):1S-101.
- <sup>12</sup> Feruglio GA, Descovich GC, Farinara E, Tenconi MT, Vanuzzo D. *Atti della I Conferenza Nazionale sulla Prevenzione della Cardiopatia Ischemica*. G Ital Cardiol 1989;19:763-920.
- <sup>13</sup> Vanuzzo D, Pilotto L, Uguccioni M, Pede S, Valagussa F, Gaggioli A, et al. *Epidemiologia Cardiovascolare. Andamento dei fattori di rischio in Italia*. Ital Heart J 2004;5(Suppl 8):19S-27.
- <sup>14</sup> Menotti A, Seccareccia F, Lanti M, and the RIFLE Research Group. *Mean levels and distributions of some cardiovascular risk factors in Italy in the 1970's and the 1980's. The Italian RIFLE Pooling Project. Risk factors and life expectancy*. G Ital Cardiol 1995;25:1539-72.
- <sup>15</sup> Strong K, Bonita R. *The SuRF Report 1. Surveillance of Risk Factors related to Noncommunicable Diseases: Current status of global data*. Geneva: World Health Organization 2003.
- <sup>16</sup> Fletcher GF, Balady GJ, Vogel RA. *33<sup>rd</sup> Bethesda Conference: Preventive Cardiology: How Can We Do Better?* J Am Coll Cardiol 2002;40:579-651.
- <sup>17</sup> Humphries SE, Ridker PM, Talmud PJ. *Genetic Testing*

for Cardiovascular Disease Susceptibility: A Useful Clinical Management Tool or Possible Misinformation? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:628-36.

<sup>18</sup> Rose G. *Sick populations and sick individuals*. *Int J Epidemiol* 1985;14:32-8.

<sup>19</sup> WHO Expert Committee. *Prevention of Coronary Heart Disease. Report of a WHO Expert Committee*. WHO, Geneva, Technical Report Series n. 678.

<sup>20</sup> WHO Expert Committee on Prevention of Coronary Heart Disease. *Technical Report Series*. Geneva: WHO 1982.

<sup>21</sup> Guelfi GP. *Il counseling motivazionale in cardiologia: una strategia possibile fondata sulla relazione terapeutica*. *Ital Heart J* 2004;5(Suppl 8):78S-83.

<sup>22</sup> Pearson TA, McBride P, Houston-Miller N, Smith SC. *Organization of preventive cardiology service. 27<sup>th</sup> Bethesda Conference. Matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events*. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1030-47.

<sup>23</sup> <http://www.cuore.iss.it>

# Sezione formativa - Articolo 1

## Ictus cerebrale e diabete

**Parole chiave:** Ictus cerebrale • Diabete mellito • Rischio cardiovascolare

### INTRODUZIONE

L'ictus cerebrale o stroke rappresenta attualmente in Italia e nei paesi industrializzati la terza causa di morte e la prima di invalidità<sup>1,2</sup>. In Italia vi sono attualmente circa 194.000 casi di ictus (un caso ogni 2-3 minuti) e la prevalenza della malattia è del 6,5%. L'incidenza è dell'8,72 per 1000 abitanti nella fascia di età compresa tra i 65 e gli 84 anni, mentre vi è un notevole incremento sia della prevalenza che della incidenza oltre gli 85 anni di età<sup>3</sup>. Tra i 194.000 ictus che avvengono in Italia ogni anno, circa l'80% sono nuovi casi della malattia mentre il restante 20% sono recidive. Il 20% dei casi decede entro il primo mese dalla fase acuta, un altro 10% circa decede entro un anno ed il 30% dei sopravvissuti presenta una invalidità grave<sup>4</sup>. Mantenendosi costante il trend di crescita, nel 2008 sono previsti in Italia circa 206.000 nuovi casi di ictus cerebrale. Dai dati epidemiologici riscontrati l'ictus può essere considerata una malattia con notevoli risvolti sociali, soprattutto nelle società avanzate, caratterizzate da un aumento delle malattie cardiovascolari ed un incremento dell'età media. La conoscenza delle cause, il trattamento e la riabilitazione del malato con ictus sono attualmente considerate di primaria importanza nell'ambito della politica del Sistema Sanitario Nazionale.

### FATTORI DI RISCHIO CEREBROVASCOLARE

I fattori di rischio cerebrovascolare possono essere distinti in fattori non modificabili e fattori modificabili (Tab. I). Tra i fattori non modificabili al primo posto si trova l'età, poiché si ha un raddoppio dell'incidenza dell'ictus ogni 10 anni dopo i 55 anni.

Tra i fattori di rischio modificabili il diabete e l'ipertensione arteriosa risultano fattori ben documentati. Quest'ultima rappresenta un fattore di rischio sia per l'ictus ischemico che per quello emorragico (Fig. 1). L'ipertensione (Tab. II)<sup>5</sup> presenta un rischio per ictus aumentato di 4 volte (Rischio Relativo (RR) 4), il diabete (RR 1,8-6), il fumo la stenosi carotidea, la dislipidemia, la fibrillazione atriale, rappresentano attualmente fattori ben documentati di elevato

**Pietro Banna,  
Vito Borzi\***

Ambulatorio per la  
Prevenzione dell'Ictus  
Cerebrale, \* I Divisione  
di Medicina, Azienda  
Ospedali Vittorio  
Emanuele, Ferrarotto,  
S. Bambino, Catania

**Corrispondenza**

p.banna@virgilio.it



**Tabella I**

Elenco dei fattori di rischio per ictus cerebrale (da Sasco RI, Benjamin EJ, Broderic Jp, Dyken M, Easton D, Feinberg Wm, et al. *Risk factors. Stroke* 1997;28:1507-17, mod.).

**FATTORI DI RISCHIO MODIFICABILI****Ben documentati**

- Ipertensione arteriosa
- Cardiopatie: fibrillazione atriale, endocardite infettiva, stenosi mitralica, infarto miocardico esteso e recente
- Fumo di sigaretta
- Attacchi ischemici transitori
- Stenosi carotidea asintomatica
- Diabete mellito
- Iperomocisteinemia
- Ipertrofia ventricolare sinistra

**Non completamente documentati**

- Ipercolesterolemia ed iperlipidemia
- Cardiopatie (calcificazione anulus mitralico, prolasso della mitrale, stenosi aortica e placche dell'arco aortico, forame ovale pervio, aneurisma del setto interatriale, ecocardio-contrasto spontaneo)
- Uso di contraccettivi orali
- Consumo di alcool eccessivo
- Uso di droghe
- Vita sedentaria
- Emicrania
- Ematocrito elevato
- Fattori dell'emostasi
- Anticorpi antifosfolipidi
- Ispessimento medio intinale della carotide

**FATTORI DI RISCHIO NON MODIFICABILI**

- Età
- Sesso
- Ereditarietà e fattori familiari
- Razza/Etnia
- Localizzazione geografica

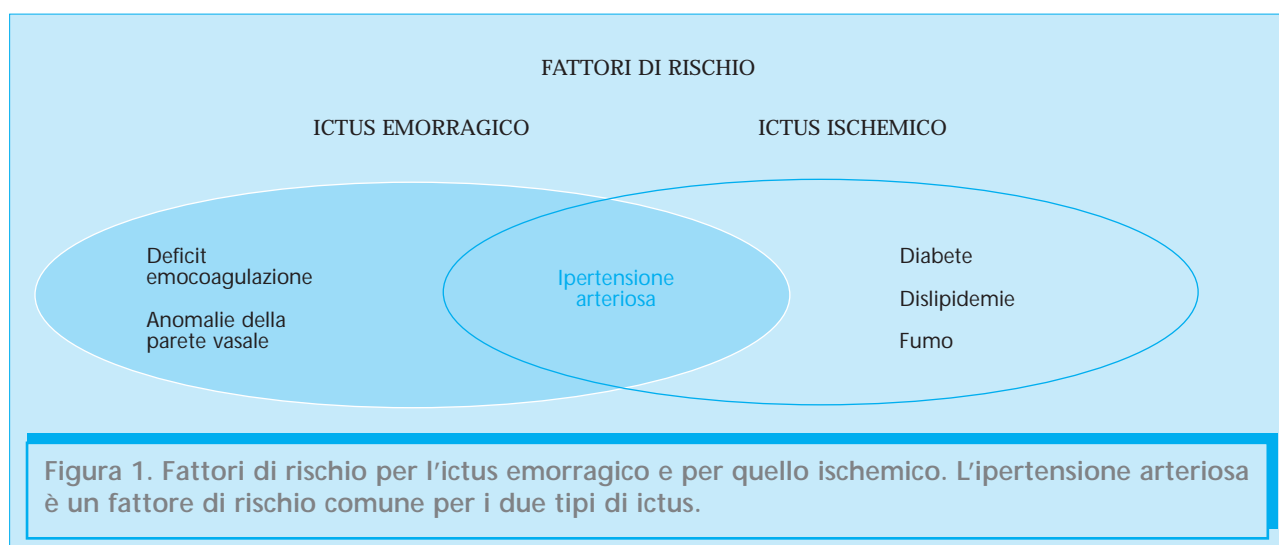
**Tabella II**

Rischio relativo (RR) in alcuni fattori di rischio per ictus ben documentati (da Goldstein et al., 2001<sup>5</sup>, mod.).

FATTORE	RR
<b>Ipertensione arteriosa</b> (per gruppi di età)	
50 anni	4,0
60 anni	3,0
70 anni	2,0
80 anni	1,4
90 anni	1,0
<b>Fumo</b>	1,8
<b>Diabete</b>	1,8-6,0
<b>Stenosi carotidea asintomatica</b>	2,0
<b>Dislipidemia</b>	1,8
	(colesterolo tot. 240-279 mg/dL)
	2,6
	(colesterolo tot. > 280 mg/dl)
<b>Fibrillazione atriale (non valvolare)</b> (per gruppi di età)	
50-59 anni	4,0
60-69 anni	2,6
70-79 anni	3,3
80-89 anni	4,5

rischio per ictus. Risultano meno documentati l'obesità, l'inattività fisica, l'abuso di alcol, l'iperomocisteinemia, l'ipercoagulabilità.

Appare evidente nel diabete una ampia variabilità di rischio per ictus, perché in questa patologia possono essere associati gli altri fattori di rischio in varie combinazioni, aumentando così in ogni





paziente la probabilità di essere colpito da ictus.

## Il diabete come fattore di rischio cerebrovascolare

I primi studi osservazionali hanno rilevato un aumentato rischio per l'ictus nei diabetici negli anni '70<sup>6-9</sup> con l'incremento del RR, specialmente nei pazienti ospedalizzati, tra 1,4 e 6 in rapporto alla decade di età ed al sesso. Successivamente negli anni '80 è stato riscontrato un RR variabile tra 1,7 e 13, in base alla decade di età, sesso, tipo di popolazione<sup>10-12</sup>. In particolare lo studio di Framingham ha evidenziato un rischio per l'ictus aumentato di 4 volte nei diabetici maschi alla quinta e sesta decade e di 4 volte nelle diabetiche nella sesta decade<sup>10</sup>. In tutti questi studi, tra i pazienti con stroke, vi erano sia diabetici non diagnosticati che soggetti non diabetici con iperglicemia; talvolta non era possibile distinguere tra infarto ed emorragia cerebrale e questo può spiegare in parte l'ampia variabilità di rischio riscontrata. I soggetti con intolleranza al glucosio, con glicemie > 120 mg/dl 1 ora dopo carico di 50 g di glucosio, presentavano un'alta prevalenza di ictus ischemico, soprattutto quelli con glicemie tra 120 e 150 mg/dl<sup>13</sup>. Dopo un follow-up di oltre 20 anni è stato notato un rischio più elevato di ictus tromboembolico nella classe dei soggetti con glicemie > 225 mg/dl dopo carico di 75 g di glucosio<sup>14</sup>. Successivi studi, effettuati su popolazioni Nord Europee, hanno maggiormente evidenziato la stretta relazione tra diabete ed ischemia cerebrale acuta. Nel *Copenhagen Stroke Study* i diabetici rappresentavano il 20% dei pazienti con stroke acuto, erano più frequentemente ipertesi ma presentavano un minor rischio di emorragia cerebrale<sup>15</sup>. Dopo follow-up di oltre 20 anni su oltre 13.000 soggetti, il rischio per il primo stroke è risultato aumentato da 2 a 6,5 volte nelle diabetiche e da 1,5 a 2 volte nei diabetici, con rischio complessivo di morte aumentato da 1,5 a 2 volte. Tale riduzione era indipendente dagli altri fattori di rischio cardiovascolare<sup>16</sup>. Uno studio finlandese (*Prospective Study of Middle Aged Finnish Population*), effettuato su più di 16.000 diabetici seguiti per oltre 15 anni, ha evidenziato il diabete come un fattore indipendente per stroke fatale (RR 6 per gli uomini e 8,2 per le donne)<sup>17</sup>. Anche lo studio norvegese di Oslo ha evidenziato un rischio relativo per stroke fatali più elevato nei diabetici (RR 7,8)<sup>18</sup>. Successivi lavori hanno valutato l'importanza di un

cattivo controllo metabolico e la durata del diabete nel favorire l'insorgenza dello stroke<sup>19,20</sup>. In una parte dello studio *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC) effettuato negli Stati Uniti su 12.000 adulti tra 45 e 65 anni, il RR per ictus ischemico è stato calcolato 3,7: questo poteva variare in rapporto alla distribuzione del grasso corporeo ed ai livelli di insulinemia a digiuno<sup>21</sup>. Un recente studio ha anche indicato la possibilità che nelle donne diabetiche senza patologia cardiovascolare, il diabete possa essere considerato un fattore di rischio per stroke fatale simile a quello che presentano le donne non diabetiche con precedente stroke<sup>22</sup>. Tale ipotesi riprende in parte quella espressa dal lavoro di Haffner et al., dove è stato rilevato che il diabetico senza patologia coronarica presenta un rischio per eventi cardiovascolari simile al non diabetico con precedente infarto del miocardio<sup>23</sup>. Tali dati non sono però stati confermati recentemente nello studio ARIC<sup>24</sup> in cui i diabetici senza infarto miocardico presentavano più basso rischio di eventi cardiovascolari o coronarici rispetto ai non diabetici con pregresso infarto. Invece, il rischio per stroke rimane lo stesso per i due gruppi esaminati, confermando l'importanza del diabete come forte fattore indipendente di rischio per stroke.

Anche le complicanze del diabete sono state indicate come fattori predisponenti all'ictus. Lo stroke è più frequente nello stadio terminale della nefropatia e dell'insufficienza renale (34%) specialmente nei pazienti in dialisi sia di tipo peritoneale che in emodialisi<sup>25,26</sup>. La proteinuria è stata indicata come fattore predittivo per stroke nei diabetici (oltre che nei non diabetici)<sup>27</sup>; la microalbuminuria è stata segnalata come fattore di rischio indipendente per stroke ischemico nei diabetici tipo 2, non correlata al sottotipo di stroke (aterotrombotico, cardioembolico, lacunare)<sup>28,29</sup>. Quindi la microalbuminuria già indicata come marker di patologia cardiovascolare nel diabetico, forse risulta meno specifica per la patologia cerebrovascolare di tipo ischemico. La retinopatia diabetica è stata indicata come fattore di rischio per stroke non embolico, con RR = 4<sup>30</sup> ed anche la neuropatia autonoma nei diabetici tipo 2 rappresenta un fattore di rischio per ictus (*Odds Ratio* – OR 2,2) per le possibili alterazioni del flusso cerebrale nei pazienti neuropatici<sup>31</sup>.

Il diabete rappresenta anche un fattore prognostico negativo per la recidiva dell'attacco ischemico transitorio (TIA) o l'insorgenza dello stroke dopo

TIA<sup>32</sup>. Infatti le cause e la patogenesi del TIA sono identiche a quelle dello stroke ischemico, la differenza è solo temporale, con regressione dei sintomi neurologici entro 24 ore nel TIA. Anche nostri studi confermano il diabete come fattore negativo per l'insorgenza dello stroke nei diabetici colpiti da TIA<sup>33</sup>.

Da tutti questi studi si può indicare complessivamente il diabete e le complicanze ad esso correlate come notevoli fattori di rischio per ictus ischemico.

### **Il diabete come fattore di rischio per lo stroke fatale e peggiore outcome**

Il diabete rappresenta non solo un fattore di rischio per l'insorgenza dell'ictus ma anche un fattore prognostico negativo per la sopravvivenza e l'*outcome* dei pazienti. Infatti, come già citato in precedenza, gli studi Nord Europei hanno evidenziato un rischio per stroke fatale maggiore nei diabetici, con un rapporto di decessi di 3,2 per 1000 persone/anno nei diabetici e di 0,29 nei non diabetici (studio di Lund)<sup>18</sup>; nello studio di Thuomileto<sup>17</sup> il rapporto è stato di 29,6 nei diabetici e 30,9 nelle diabetiche rispetto a 7,4 nei non diabetici e 3,6 nelle non diabetiche (per 10.000 casi/anno). In un recente studio, l'*European BIO-MED Study Stroke Care*, effettuato su 4537 pazienti ospedalizzati, il diabete era presente nel 21% dei casi di ictus, non vi era differenza significativa di mortalità tra i diabetici, ma questi presentavano una maggiore disabilità ed handicap<sup>34</sup>. Questi dati non sono però confermati dallo studio effettuato nell'ambito del Registro Stroke di Losanna, in cui su oltre 4000 casi di ictus i 611 diabetici non presentavano complessivamente un peggiore *outcome* funzionale rispetto ai non diabetici<sup>35</sup>. Il diabete però potrebbe essere un fattore indipendente di rischio di mortalità anche nei soggetti con emorragia cerebrale<sup>36</sup>.

Gran parte degli studi effettuati sull'ictus riguardano i diabetici tipo 2. In quelli di tipo 1 negli anni precedenti era stata riscontrata una minore frequenza di stroke e mortalità ad esso correlata rispetto ai diabetici tipo 2. La prevalenza di stroke nei diabetici tipo 1 era stata posta in relazione allo sviluppo della nefropatia, con il conseguente incremento pressorio e la maggior facilità alla formazione di trombi<sup>37</sup>. Recentemente uno studio effettuato su 23.000 diabetici insulino trattati, con

insorgenza del diabete in età inferiore ai 30 anni, ha messo in risalto un aumentato rischio di mortalità cerebrovascolare di 3,1 volte negli uomini e di 4,4 volte nelle donne, indicando nei diabetici tipo 1 un rischio di mortalità cerebrovascolare simile a quello dei diabetici di tipo 2<sup>38</sup>.

La differenza di mortalità per ictus nei diabetici, riscontrata nei primi studi Nord Europei rispetto ai più recenti studi potrebbe dipendere, oltre che dalla diversa popolazione studiata, anche dalle migliorata organizzazione ospedaliera e dalla presenza più diffusa delle Unità Cerebrovascolari (*Stroke Units*): in queste strutture una équipe multidisciplinare di medici ed infermieri dedicati all'ictus gestisce e valuta in maniera ottimale il decorso della malattia, riducendo le complicanze internistiche e neurologiche, la mortalità e migliorando l'*outcome*.

### **Patogenesi dell'ictus nel diabete**

Nel diabetico l'ictus ischemico è più frequente di quello emorragico<sup>34,35</sup>. Nella patogenesi dell'ictus ischemico si possono distinguere i seguenti sottotipi: 1) l'ictus aterotrombotico; 2) tromboembolico; 3) dei piccoli vasi; 4) da cause diverse (emodinamico); 5) da cause non determinate (Classificazione del TOAST)<sup>39</sup>.

Nella patogenesi dell'ictus aterotrombotico riveste un ruolo fondamentale l'aterosclerosi delle arterie precerebrali e cerebrali. Negli anni '80 era stata notata la presenza di una stenosi carotidea maggiore del 50% solo nell'8,2% dei diabetici rispetto allo 0,7% dei controlli. Il 20% dei diabetici con stenosi significativa della carotide presentava eventi ischemici (rispetto al 2% dei non diabetici) e solo il 28% dei diabetici con eventi ischemici acuti presentava stenosi carotidee di vario grado<sup>37</sup>. Studi più recenti, effettuati su diabetici tipo 2, hanno messo in risalto la presenza di stenosi carotidee severe nei diabetici con più elevati valori di emoglobina glicosilata (HbA<sub>1c</sub>)<sup>40</sup>. In diversi gruppi di diabetici italiani sono stati riscontrati, con metodi ultrasonografici: 1) un aumento dello spessore dell'intima della carotide (IMT) correlato all'iperinsulinemia<sup>41</sup>; 2) la presenza di stenosi carotidea (tra il 10 ed il 99%) nel 52,8% dei diabetici senza evidenti cerebrovasculopatie<sup>42</sup>. La stenosi severa della carotide è stata osservata nel 70% dei diabetici rispetto ai controlli e complessivamente è stato rilevato nei diabetici un rischio circa 3 volte maggiore di sviluppare una stenosi carotidea rispetto

ai non diabetici <sup>42</sup>. La conferma clinica dei dati riportati sulla maggior frequenza di stenosi carotidi-  
dee è indicata da una elevata frequenza di infarti cerebrali dovuti a stenosi o patologie delle grosse arterie cerebrali <sup>34</sup>. Pertanto, la diffusione delle tecniche ultrasonografiche ha permesso di rilevare una elevata prevalenza di placche nei vasi extracranici nei diabetici, non confermando quanto rilevato da studi precedenti.

La patologia dei vasi extracranici però non giustifica da sola la maggior frequenza di ictus ischemico nel diabetico. I diabetici presentano un più elevata frequenza di infarti lacunari, cioè infarti cerebrali di diametro inferiore a 15 mm. Nel circolo cerebrale le piccole arterie penetranti, con diametro inferiore a 0,5 mm, si staccano quasi ad angolo retto dall'arteria cerebrale media (ramo della arteria carotide interna), penetrano all'interno della sostanza bianca e danno origine alle arterie lenticolo striate, ai rami talamo perforanti ed ai rami paramediani. Questi vasi, che vanno ad irrorare rispettivamente i nuclei della base, il talamo ed il tronco cerebrale, non danno rami collaterali e l'occlusione di una di esse determina un infarto di ridotte dimensioni. L'associazione tra diabete ed infarti lacunari era già stata notata negli anni '50 <sup>43</sup>. Negli anni seguenti si sono succeduti numerosi studi, ma recentemente, con gli studi del NASCET <sup>44</sup> il BIOMED <sup>34</sup> ed il Registro Stroke di Losanna è stata dimostrata una elevata frequenza di infarti lacunari nei diabetici, confermata anche dai riscontri clinici della Sindrome Lacunare.

Altra causa di infarto nel diabetico potrebbe essere data dall'ipoafflusso cerebrale dovuto ad alterazioni emodinamiche, configurando infarti nei territori di confine prevalentemente sottocorticali. Nella vascularizzazione dell'encefalo, tra il circolo anteriore, rappresentato dalle carotidi, ed il circolo posteriore, rappresentato dal distretto vertebro-basilare, vi sono numerose anastomosi, quali il poligono di Willis, le connessioni intracraniche sub-aracnoidee ed i rami terminali delle arterie cerebrali anteriore, media e posteriore. Il flusso cerebrale è costante e viene regolato dalla pressione parziale di CO<sub>2</sub>. La eventuale perdita di autoregolazione, la disfunzione endoteliale, la disidratazione e la neuropatia autonoma potrebbero favorire nel diabetico una riduzione del flusso ematico cerebrale nelle aree di confine a bassa portata, quali le zone sub corticali, con conseguenti infarti emodinamici da ipoafflusso <sup>45-48</sup>. Infatti nella casistica del registro Stroke di Losanna

i diabetici presentano un maggior numero di infarti sottocorticali (OR 1,34) rispetto ai non diabetici. Tra le cause tromboemboliche di infarto cerebrale nel diabetico si possono indicare: 1) la maggior frequenza di infarto del miocardio, che presenta un elevato rischio di embolismo cerebrale nel primo mese successivo alla malattia <sup>49</sup>; 2) la cardiomiopatia diabetica, che con la ridotta frazione di eiezione ventricolare ed il conseguente scompenso cardiaco che ne può derivare, può portare alla formazione di trombi intracavitari ed alle aritmie quali la fibrillazione atriale non valvolare <sup>50</sup>. Quest'ultima patologia, da sola, rappresenta un elevato fattore di rischio per l'ictus tromboembolico <sup>51</sup>. L'elevata incidenza nel diabetico di patologia cerebro- e cardiovascolare di tipo ischemico è aumentata non solo per fattori vascolari ma anche per la variazione dei fattori emoreologici. L'aumento del fibrinogeno, la ridotta fibrinolisi con riduzione del PAI 1, la aumentata reattività piastrinica e l'aumento della viscosità plasmatica favoriscono lo stato trombofilico con conseguente elevato rischio di trombosi <sup>52 53</sup>.

Tra le cause di ictus nel diabetico un ruolo importante è svolto dall'ipertensione arteriosa. Questa patologia è di gran lunga la più frequente riscontrata (sino al 64% dei casi di ictus) <sup>4</sup>. L'incidenza di ictus è correlata ai valori di pressione arteriosa, soprattutto quella sistolica <sup>54</sup> e la pressione differenziale ha assunto una certa rilevanza come indicatore generico di rischio cardiovascolare in relazione alla rigidità della parete arteriosa. Una recente metanalisi ha reso evidente che negli adulti tra la quarta e la settima decade di vita un incremento di 20 mmHg di pressione sistolica raddoppia il rischio per ictus <sup>55</sup>. Nei diabetici tipo 2 l'ipertensione è presente il oltre il 60% dei casi: essa è prevalentemente di tipo sistolico, in relazione all'iperinsulinemia, alla dislipidemia ed alle complicanze macroangiopatiche. Nei diabetici tipo 1 l'ipertensione è presente in circa il 40% dei casi: è prevalentemente di tipo diastolico ed in relazione all'insorgenza ed allo stadio della nefropatia <sup>56 57</sup>. Per tali motivi sono stati effettuati diversi studi per valutare e ridurre il rischio di ipertensione e patologia cardiovascolare nel diabetico. Nello studio UKPDS 33, effettuato su diabetici tipo 2, il solo trattamento insulinico o con sulfaniluree, necessario a mantenere uno stretto controllo glicometabolico, pur riducendo il rischio per infarto miocardico, non ha ridotto in maniera significativa il rischio per ictus <sup>58</sup>, che invece si è avuto nei diabetici tipo 2 in sovrappeso in trattamento con

metformina nell'UKPDS 34<sup>59</sup>. È stata ottenuta invece una notevole riduzione del rischio per ictus del 44% attuando insieme al controllo glicemico un controllo pressorio aggressivo (UKPDS 38)<sup>60</sup>. I dati risultano simili nei pazienti trattati con l'ACE-inibitore captopril o il beta-bloccante atenololo (UKPDS 39)<sup>61</sup>.

Nei diabetici tipo 2, obesi, con sindrome plurimetabolica l'insulino-resistenza svolge un ruolo importante nella patogenesi dell'aterosclerosi e di conseguenza nell'insorgenza dello stroke. Infatti nella sindrome da insulino-resistenza, l'iperinsulinemia può determinare l'ipertensione arteriosa, l'intolleranza al glucosio, il diabete, la dislipidemia, la trombofilia. Questi fattori, già individuati come fattori di rischio per la cardiopatia ischemica, lo sono anche per lo stroke ischemico<sup>13</sup>. Una correlazione tra iperinsulinemia a digiuno e rischio di stroke era stata già individuata nell'*Honolulu Heart Program*<sup>14</sup>; successivamente nell'*Helsinki Policeman Study* ed in un altro studio, l'iperinsulinemia dopo curva da carico è stata associata a maggior rischio di stroke<sup>62-64</sup>. Nello studio ARIC<sup>21</sup> il rischio di stroke ischemico può essere positivamente correlato sia al rapporto vita-fianchi che al grado di iperinsulinemia a digiuno. Recentemente, l'insulino resistenza nei diabetici tipo 2 è stata indicata come fattore indipendente per i vari sottotipi di ictus ischemico (lacunare, aterotrombotico, dei grossi vasi)<sup>65</sup>.

Da tutti gli studi effettuati si può notare che nella patogenesi dell'ictus intervengono contemporaneamente diversi fattori che possono agire in maniera addizionale o sinergica per incrementare il rischio di ictus.

## Iperglicemia e danno neuronale

Il flusso sanguigno cerebrale nel soggetto normale è di circa 50-60 ml/100 g/min. Quando questo si riduce e se i rami collaterali non sono efficaci, avviene una vasodilatazione riflessa necessaria a mantenere un flusso costante. Successivamente il cervello aumenta la quantità di O<sub>2</sub> estratto dal sangue ed in caso di ulteriore riduzione del flusso, se il meccanismo di estrazione non compensa il deficit di ossigeno, avviene una cascata di eventi che porta infine alla necrosi neuronale<sup>65</sup>.

Durante l'ischemia acuta, la carenza di ossigeno e glucosio nei neuroni riduce le riserve di ATP, con fuoriuscita di ioni K dalle cellule e ingresso di ioni Na e Ca. L'eccessiva concentrazione di K extracel-

lulare provoca il rilascio assonale ed astrocitario di glutammato, neurotrasmettitore eccitatorio, il quale si lega ai recettori NMDA (N-metil D-aspartato), AMPA (ac. aminoidrossimetil propionico) e KA (ac. cainico). L'eccessiva stimolazione dei recettori determina un ulteriore ingresso di ioni Na e Ca all'interno delle cellule, portando al rigonfiamento cellulare, alla distruzione del citoscheletro ed alla distruzione irreversibile delle membrane per generazione di radicali liberi. La produzione di ioni H<sup>+</sup>, dovuta all'eccesso di lattato, eccita ulteriormente i recettori AMPA e KA con ulteriore ingresso intracellulare di ioni Ca, contribuendo a determinare la necrosi e l'apoptosi neuronale<sup>67</sup>. Quest'ultimo processo, geneticamente regolato, permette alle cellule la morte con una minima infiammazione e ridotta liberazione di materiale genetico.

Contemporaneamente avviene una disgregazione della permeabilità microvascolare (barriera ematoencefalica) con ingresso dei mediatori chimici e cellule dell'infiammazione. Intorno alla zona ischemica (*core*) esiste una zona chiamata "penombra ischemica" in cui è ancora possibile la reversibilità della condizione ischemica. Dopo un'ora circa di insulto ischemico il *core* si espande fino a coprire gradualmente la zona di penombra, determinando l'irreversibilità e la necrosi nel territorio cerebrale vascolarizzato dall'arteria occlusa<sup>66</sup>.

L'iperglicemia nello stroke acuto, qualunque sia la causa (diabete anche non diagnosticato, relativo deficit di insulina, eccessivo stress con rilascio di cortisolo e noradrenalina), può provocare un danno diretto aggiuntivo sulle membrane cellulari (per ossidazione dei lipidi di membrana) e lisi cellulare. Vi sono anche danni indiretti dovuti ad un aumento di lattato, secondario all'anaerobiosi, che possono determinare un'ulteriore stimolazione dei recettori AMPA e KA, con ingresso di ioni Na e K e produzione finale di radicali liberi. Una elevata glicemia peggiora anche il metabolismo cellulare nella zona di penombra ischemica e potrebbe così stimolare la cascata biochimica che porta alla necrosi neuronale<sup>68</sup>. Nel diabetico, l'alterata permeabilità vascolare da microangiopatia diffusa, potrebbe ulteriormente danneggiare la vascolarizzazione della zona di penombra ischemica, favorendone l'ulteriore ischemia. Inoltre la relativa deficienza di insulina determina la liberazione di acidi grassi liberi che porterebbero alla riduzione della vasodilatazione endoteliale compensatoria, contribuendo alla disfunzione endoteliale nella microangiopatia diabetica<sup>68</sup>. Studi sperimentali su animali



hanno indicato infatti che durante l'ischemia cerebrale con iperglicemia vi è un aumento del lattato correlabile alle dimensioni dell'infarto<sup>69</sup>, una minore riperfusione della zona infartuata con un maggior rischio di infarcimento emorragico<sup>70</sup>.

## Iperglicemia nello stroke acuto

L'iperglicemia è molto frequente nelle fasi iniziali dello stroke e circa i 2/3 dei pazienti con stroke presentano valori di glicemia > 6 mmol/l (108 mg/dl)<sup>68</sup>. Nei soggetti con stroke acuto un valore di glicemia > 8 mmol/l è stato indicato come possibile fattore predittivo negativo per l'outcome tra i pazienti con stroke ischemico<sup>71</sup>. Inoltre i livelli glicemici più elevati sono stati associati ad un peggiore outcome negli stroke non lacunari, mentre non vi è stato un maggior rischio di trasformazione emorragica dell'infarto nei pazienti arruolati nel trial TOAST<sup>39</sup>. In una metanalisi di 32 studi l'iperglicemia (valori all'ingresso compresi tra 6 e 8 mmol/l, cioè tra 108 e 144 mg/dl) era associata ad una mortalità a 30 giorni maggiore di 3 volte nei non diabetici e di 1,3 volte nei diabetici, mentre l'outcome era peggiore di 1,4 volte nei non diabetici iperglicemici rispetto ai normoglicemici<sup>72</sup>. Studi effettuati con Risonanza Magnetica (RM) e spettroscopia hanno scoperto negli ictus iperglicemici una maggior produzione di lattato nella zona di penombra ischemica ed una trasformazione rapida in zona infartuale<sup>73</sup>. Con il monitoraggio continuo del glucosio in pazienti con stroke è stato rilevato che ad elevati valori glicemici corrispondono elevati volumi di tessuto cerebrale infartuato ed anche una precoce trasformazione della penombra ischemica in infarto<sup>74</sup>. Viene quindi confermata la correlazione tra glicemie elevate, aumento di volume della zona infartuata e conseguente peggioramento clinico. Sono stati quindi iniziati dei trial per valutare l'efficacia del mantenimento dell'euglicemia nello stroke acuto e migliorare la sopravvivenza e l'outcome dei pazienti<sup>74 75</sup>. Nel trial *Glucose Insulin Stroke Trial* (GIST) la somministrazione di insulina, glucosio e potassio nei pazienti con iniziale iperglicemia (7-17 mmol/l), nello studio pilota, ha permesso di ridurre l'iperglicemia senza rischio significativo di ipoglicemie, né di differente mortalità. Viene indicato attualmente un metodo sicuro e rapido nel determinare e mantenere l'euglicemia<sup>76</sup>. Questo trial riprende in parte lo schema terapeutico dello studio DIGAMI, effettuato su diabetici con infarto miocardico

in fase acuta<sup>77</sup>, dove lo stretto controllo metabolico in fase acuta ha migliorato la prognosi anche in quei diabetici con alterato controllo glico-metabolico all'ingresso<sup>78</sup>.

## Presentazione clinica dell'ictus nel diabetico

La sintomatologia clinica dell'ictus è strettamente correlata all'entità della lesione ed al territorio vascolare colpito. Infatti l'infarto cerebrale non è una unica malattia e la differenziazione tra sottotipi clinici e fisiopatologici permette una adeguato management del paziente. In relazione al territorio del circolo cerebrale (anteriore o posteriore) ed alle relative sedi (tronco, emisfero), sono state classificate numerose sindromi neurologiche da deficit vascolare acuto<sup>79</sup>. Recentemente, nei diabetici è stato rilevato un aumento significativo del deficit motorio agli arti ed un incremento della disartria rispetto ai non diabetici<sup>34</sup>. Tale sintomatologia può essere correlata ad una aumentata presenza di infarti lacunari. Secondo la classificazione dell'OCSP (*Oxfordshire Community Stroke Project*)<sup>80</sup>, l'ictus può essere classificato clinicamente in sindromi totali o parziali del circolo anteriore, sindromi del circolo posteriore, sindromi lacunari. Queste ultime sono caratterizzate da diversi sottotipi, tra i quali l'ictus motorio puro (deficit motorio degli arti di un emilato o di un arto e l'emivolto), l'ictus sensitivo puro (deficit sensitivo nella stessa distribuzione topografica del precedente), l'ictus misto (sensitivo e motorio). La sindrome lacunare è caratterizzata da bassa mortalità (< 5%) e discreta probabilità di recidiva. È stata ipotizzata pertanto nel diabete una entità nosografica a sé stante, con prevalenza di ictus lacunare a relativa benignità e bassa mortalità<sup>81</sup>. Permangono però alte la disabilità ed il grado di handicap<sup>34</sup>. Si rendono quindi necessari ulteriori studi su un elevato numero di pazienti per verificare questa ipotesi. Nostri studi non hanno rilevato differenze statisticamente significative nella classificazione OCSP tra non diabetici e diabetici<sup>82</sup>. Nel diabetico è fondamentale differenziare un ictus o un TIA da complicanze metaboliche quali l'ipoglicemia, il coma iperosmolare o chetoacidotico. L'ipoglicemia può determinare alcuni sintomi neurologici quali le crisi convulsive od il coma che potrebbero non essere distinguibili rispettivamente da infarti cortico-sottocorticali, grandi infarti emisferici o emorragie intraparenchimali massive.

In tal caso l'ovvio controllo della glicemia e la Tomografia Assiale Computerizzata (TAC) o la RM dell'encefalo possono dirimere i dubbi diagnostici. Nel coma iperosmolare i sintomi focali da deficit neurologico si possono sovrapporre alla sintomatologia classica, rendendo difficile la diagnosi differenziale, per la possibile sovrapposizione di infarti di tipo emodinamico da disidratazione che risultano frequenti in questa condizione <sup>34 37 47 48</sup>.

## PREVENZIONE PRIMARIA DELL'ICTUS NEL DIABETICO

### Calcolo del rischio coronarico e per ictus cerebrale

Da quanto rilevato dagli studi della letteratura, in prevenzione primaria nel diabetico, specialmente in quello di tipo 2, è fondamentale valutare il rischio per cardiopatia ischemica e per stroke. Sono attualmente disponibili diversi metodi di calcolo per il rischio assoluto e relativo cardiovascolare. Gli studi sono stati effettuati su varie popolazioni ed in alcune il diabete è inserito come rischio aggiuntivo (Tab. III).

Il rischio coronarico può essere calcolato con il punteggio di Framingham <sup>83</sup>, con le tabelle della *Second*

*Joint Task Force* <sup>84</sup> con la carta Italiana di Rischio Coronarico <sup>85</sup> o con l'equazione dell'UKPDS 56 <sup>86</sup>. Viene valutato il rischio assoluto a 10 anni ed indicato ad alto rischio un soggetto che presenta probabilità > 20% di avere un evento coronarico. È più specifico per i diabetici tipo 2 il calcolo eseguito col metodo dell'UKPDS perché il rilievo dei dati è stato effettuato solo su questo tipo di pazienti. Il rischio cerebrovascolare può essere valutato con il metodo di Framingham <sup>87</sup>, con l'equazione dell'UKPDS 60 (*Risk Engine*) <sup>88</sup> ed anche col metodo suggerito dalle Linee Guida Italiane sull'ictus (SPREAD) <sup>89</sup>. Col metodo dell'UKPDS 60, ricavata dallo studio effettuato sui diabetici tipo 2, è possibile valutare il rischio a 5 e 10 anni; recentemente è stata indicata la possibilità di valutare anche il rischio per infarto miocardico o per stroke fatale <sup>90</sup>. Con il metodo dello SPREAD un punteggio > 1000 indica un elevato rischio cerebrovascolare.

Nello stesso paziente il calcolo del rischio coronarico o per ictus cerebrale può variare a seconda del metodo utilizzato. Generalmente, in quei pazienti che presentano insieme diversi fattori di rischio, il punteggio di rischio cardiovascolare risulta sistematicamente elevato, così come risulta generalmente basso con tutti i metodi nei soggetti con assenti o ridotti fattori di rischio. Per i punteggi intermedi si dovrebbe valutare singolarmente ogni caso, considerando che l'unico metodo estrapolato dai diabetici tipo 2 è quello dell'UKPDS. Nella prevenzione e nella gestione delle complicanze macroangiopatiche nel diabetico, al fine di una migliore prevenzione dell'ictus, non dovrebbe mancare anche il controllo sistematico dei vasi extracranici con metodi ultrasonografici.

### Trial clinici di prevenzione cardiovascolare

I pazienti diabetici, poiché presentano un alto rischio cardiovascolare, sono stati sistematicamente inseriti in trial clinici per lo studio di vari farmaci antiipertensivi e statine. Nello studio *HOT* effettuato su 18.000 pazienti, l'8% della casistica era rappresentato da diabetici. Il trattamento con il calcioantagonista felodipina ha ridotto l'incidenza degli ictus del 43% nel gruppo dei diabetici che presentavano valori di pressione diastolica minore o uguale ad 80 mmHg <sup>91</sup>. Nello studio *Syst Eur*, in circa 5000 anziani con ipertensione sistolica, i diabetici erano il 10% circa della casistica totale. La somministrazione del calcioantagonista nitrendipina

#### Tabella III

Metodi di calcolo del rischio coronarico e per ictus cerebrale.

##### Tabelle *Joint Task Force*:

Parametri: pressione arteriosa sistolica, età, sesso, fumo, diabete, colesterolo totale (rischio coronarico)

##### Tabelle italiane

Parametri: pressione arteriosa sistolica, età, sesso, fumo, diabete, colesterolo totale (rischio coronarico)

##### Punteggio Framingham

Parametri: età, sesso, colesterolo totale, colesterolo HDL, fumo, pressione arteriosa sistolica (rischio coronarico). Le precedenti + diabete, ipertrofia ventricolare sinistra, fibrillazione atriale (rischio ictus)

##### UKPDS *Risk Engine*

Parametri: pressione arteriosa sistolica, età, sesso, razza, durata diabete, fumo colesterolo totale, colesterolo HDL, fibrillazione atriale (rischio coronarico, rischio per ictus)

##### Rischio vascolare SPREAD

Parametri: età, pressione arteriosa sistolica, cardiopatia ischemica, fumo

na ha ridotto del 73% il rischio di stroke (fatale e non fatale) nel gruppo dei diabetici in confronto al 38% del gruppo dei non diabetici <sup>92</sup>. Nello studio HOPE su circa 9000 pazienti con malattia vascolare i diabetici con almeno un fattore di rischio cardiovascolare inseriti nello studio rappresentavano il 38% dei pazienti reclutati <sup>93</sup>. Nel gruppo dei diabetici selezionato nel sottostudio MICRO HOPE, dopo la somministrazione dell'ACE-inibitore ramipril a 10 mg/die, si è avuta una riduzione del rischio per ictus del 33% (riduzione del 32% nella casistica totale) e del 26% del rischio per TIA <sup>94</sup>. Lo studio LIFE, effettuato su oltre 9000 ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra, i diabetici rappresentavano il 13% della coorte. È stato riscontrato dopo somministrazione dell'AT1 antagonista losartan, al dosaggio di 50-100 mg, una riduzione complessiva del 25% del rischio di ictus rispetto al gruppo trattato con atenololo <sup>95</sup>. Nel sottostudio dei diabetici la riduzione del rischio di ictus è stata complessivamente del 21% <sup>96</sup>. Nello studio ALLHAT, effettuato su oltre 42.000 ipertesi tra i quali 15.000 diabetici, il confronto tra l'ACE-inibitore lisinopril e il diuretico clortalidone non ha determinato differenze significative tra i gruppi esaminati <sup>97</sup>. Nello studio SCOPE, effettuato su circa 5000 anziani con ipertensione sistolica, il trattamento con l'inibitore dell'AT1 candesartan cilexetil ha permesso una riduzione complessiva del rischio di ictus del 23,6% (il 12% dei pazienti erano diabetici) <sup>98</sup>. È da rilevare che in tutti questi studi la riduzione del rischio per lo stroke facesse parte degli endpoints primari anche combinati o di quelli secondari. Nei già citati studi UKPDS 38 ed UKPDS 36 <sup>99</sup> effettuati solo su diabetici tipo 2 ipertesi, il trattamento con il captopril ha permesso un controllo di valori pressori tale da ridurre il rischio per ictus del 34%. È interessante notare che negli studi in cui sono stati utilizzati farmaci che bloccano il sistema renina angiotensina, è stata una rilevata una minore insorgenza dei nuovi casi di diabete. Infatti è stata riscontrata una riduzione del 30% di nuovi diabetici nel gruppo trattato con lisinopril dello studio ALLHAT, una riduzione del 25% nel gruppo trattato con losartan nello studio LIFE, una riduzione del 33% nei trattati con ramipril nello studio HOPE, una riduzione del 25% in quelli trattati con candesartan cilexetil nello studio SCOPE ed una riduzione del 23% nei trattati con valsartan nello studio VALUE <sup>100</sup>. In prevenzione secondaria, nei pazienti con pregresso stroke o TIA, nello studio PROGRESS i diabetici

rappresentavano il 13% della casistica esaminata. L'utilizzazione dell'ACE-inibitore perindopril 4 mg, anche associato al diuretico Indapamide, ha ridotto complessivamente il rischio per ictus del 28% e la mortalità per lo stesso del 16%, con riduzione del rischio per ictus nei diabetici del 33% <sup>101</sup>. Dai risultati di questi studi si può notare come la riduzione della pressione arteriosa permetta una notevole diminuzione della patologia cardio- e cerebrovascolare nel diabetico, la terapia con ACE-inibitori o inibitori del recettore AT1 dell'angiotensina II determini un possibile un effetto protettivo di classe; inoltre vi è una riduzione dell'insorgenza dei nuovi casi di diabete nei pazienti trattati. I diabetici sono stati inseriti anche nelle casistiche degli studi di prevenzione cardiovascolare con le statine. Nello studio 4S effettuato su oltre 4000 pazienti coronaropatici ed ipercolesterolemia, l'uso di sinvastatina 20 mg ha indotto una riduzione del rischio di ictus del 28% nel gruppo dei diabetici <sup>102</sup>. Nello studio HPS effettuato su oltre 20.000 soggetti ad alto rischio cardiovascolare, nel sottogruppo di 5000 diabetici, dopo somministrazione di 40 mg di sinvastatina si è avuta una riduzione significativa del 24% degli ictus (riduzione del 28% di quelli ischemici), simile alla riduzione del 26% di rischio per ictus negli altri soggetti ad alto rischio vascolare non diabetici <sup>103</sup>. Nello studio LIPID effettuato in prevenzione secondaria su oltre 9000 coronaropatici, il trattamento con pravastatina ha indotto una riduzione simile del rischio di ictus tra i non diabetici ed i diabetici. Questi ultimi rappresentavano il 10% della popolazione studiata <sup>104</sup>. Negli studi CARE in prevenzione secondaria <sup>105</sup> e nello studio PROSPER <sup>106</sup> effettuato su anziani ad alto rischio cardiovascolare, il ridotto numero di diabetici arruolati non ha permesso una valutazione statistica adeguata, mentre nello studio ASCOT-LLA, effettuato su ipertesi con almeno 3 fattori di rischio cardiovascolare in trattamento con atorvastatina 10 mg i pazienti affetti da diabete erano circa il 25% del totale, l'insorgenza dell'ictus rappresentava un endpoint secondario e non sono state rilevate differenze significative nei sottogruppi esaminati <sup>107</sup>. Recentemente nello studio CARDS, effettuato su oltre 2800 diabetici tipo 2 in prevenzione primaria, con almeno un fattore di rischio cardiovascolare e valori di colesterolo LDL non elevati, la somministrazione di 10 mg/die di atorvastatina ha ridotto il rischio per ictus del 48%, maggiore di quello riscontrato nella patologia coronarica acuta (36%) <sup>108</sup>. Si attendono



i risultati definitivi del trial SPARCL (su soggetti ad alto rischio per ictus e trattati con atorvastatina 80 mg) per valutare la riduzione del rischio cerebrovascolare in vari pazienti con alti dosaggi del farmaco <sup>109</sup>. Infine dalla coorte dello studio WOSCO-PS in prevenzione primaria con pravastatina 40 mg è stata notata recentemente una riduzione significativa del 30% del rischio di diabete sugli oltre 5000 soggetti arruolati <sup>110</sup>, mentre non sono state riscontrate differenze significative di insorgenza di nuovi casi di diabete nei pazienti trattati con simvastatina nello studio HPS.

## Terapia in prevenzione primaria

Il trattamento terapeutico nel diabetico di tipo 2 dovrebbe essere di tipo multifattoriale, intervenendo contemporaneamente sul compenso glicometabolico e sugli altri fattori di rischio associati, attraverso le modificazioni delle abitudini alimentari e dello stile di vita, instaurando una terapia farmacologica mirata (Tab. IV).

Nella popolazione non diabetica i dati su consumo di grassi, frutta, verdura e fibre, pur avendo un sicuro effetto sulla riduzione del rischio coronarico, non sono ancora univoci sulla prevenzione dell'ictus. Non vi sono ancora dati certi che possano individuare una relazione tra introito di grassi e rischio di stroke ischemico o riduzione del rischio di stroke con il consumo di fibre e vegetali <sup>111 112</sup>. Nel diabetico invece la riduzione dei grassi saturi a favore di quelli insaturi nella dieta, la dieta ricca in fibre, insieme alla riduzione del colesterolo, la perdita di peso, l'attività fisica, la cessazione del fumo, potrebbero contribuire a ridurre il rischio coronarico e cardiovascolare complessivo, perché spesso l'insorgenza della patologia coronarica precede le manifestazioni cliniche di quella cerebrovascolare. Poiché nel diabetico i valori pressori dovrebbero

essere mantenuti inferiori a 130/80 mmHg per ottenere una deguada riduzione del rischio cardiovascolare <sup>113</sup>, la terapia con la nitrendipina nella ipertensione sistolica, con il ramipril in quei pazienti ad elevato rischio trombotico o con losartan negli ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra, eventualmente aggiunti agli altri antipertensivi, possono permettere di raggiungere i valori target e ridurre così ulteriormente il rischio per ictus. Date le evidenze scientifiche, l'uso dei farmaci citati è stato anche inserito nelle raccomandazioni delle Linee Guida Italiane sull'ictus (SPREAD).

Per la prevenzione primaria dell'ictus in pazienti a rischio vascolare come nei diabetici anche normo-colesterolemici, l'uso della simvastatina a 40 mg/die è stata inserita come raccomandazione nello SPREAD. È stato anche raccomandato l'uso dell'atorvastatina a 10 mg/die negli ipertesi con tre fattori di rischio vascolare tra cui il diabete.

La riduzione contemporanea dei valori di colesterolo e trigliceridi, della pressione arteriosa e della emoglobina glicosilata (HbA<sub>1c</sub>) hanno contribuito ad una riduzione significativa degli eventi cardiovascolari (OR 0,47) e delle complicanze quali la neuropatia, la nefropatia e la retinopatia nei diabetici tipo 2 arruolati nello studio Steno 2 <sup>114</sup>. È interessante notare che in questo studio, effettuato e completato su 160 diabetici tipo 2 microalbuminurici, trattati con terapia convenzionale o intensiva, l'età media era di 55 anni. Tra i pazienti in trattamento convenzionale gli eventi cardiovascolari sono stati 85 in 35 pazienti (44% del totale). Vi sono stati 17 casi di infarto miocardico e 20 di ictus, che hanno rappresentato complessivamente il 20% ed il 23,6% degli eventi cardiovascolari. Nel gruppo trattato con terapia intensiva vi sono stati 33 eventi in 19 pazienti (24% del totale), gli infarti del miocardio sono stati 5 e gli ictus 3, rispettivamente il 15% ed il 9,1% degli eventi. La notevole riduzione degli ictus ottenuta nel gruppo in terapia intensiva potrebbe incoraggiare ulteriori studi in questa direzione. Dati preliminari di un nostro studio confermano la possibilità di ridurre il rischio coronarico e cerebrovascolare dopo un breve periodo di terapia <sup>115</sup>.

Il trattamento del controllo glicemico può essere effettuato con la dieta associata a metformina o tiazolinedioni nei pazienti in sovrappeso o obesi con insulino-resistenza oppure con sulfaniluree, segretagoghi, inibitori dell'alfa-glucosidasi o insulina negli altri casi. Viene posto come obiettivo ottimale il raggiungimento di glicemie a digiuno

### Tabella IV

Possibili interventi multifattoriali da attuare sui diabetici tipo 2 per la prevenzione cardiovascolare.

- Riduzione dei grassi nella dieta
- Esercizio fisico leggero-moderato
- Sospensione del fumo di sigaretta
- Controllo glicemico
- Controllo pressorio
- Terapia antipertensiva con ACE-inibitori o AT1 antagonisti
- Terapia ipolipemizzante
- Terapia antiaggregante
- Vitamine C e D, folati

comprese tra 80-120 mg/dl e 100-140mg/dl post prandiale, con valori di  $HbA_{1c} < 7\%$ . Nei soggetti più anziani, o in quei pazienti in cui le condizioni cliniche non consentono un controllo ottimale, l'obiettivo è quello di evitare ipoglicemie o iperglicemie costanti. I valori accettabili di glicemia a digiuno dovrebbero essere inferiori a 140 mg/dl e post-prandiali inferiori a 180 mg/dl con valori di  $HbA_{1c} < 8$ . Questi valori sono attualmente indicati anche nello SPREAD.

Per la prevenzione primaria dell'ictus nel diabetico l'*American Diabetes Association* <sup>116</sup> ha indicato l'uso dell'ac. acetilsalicilico (ASA) a dosi antiaggreganti nei diabetici con alto rischio aterosclerotico. Sono così indicati quei pazienti con almeno un fattore di rischio quale la familiarità per cardiopatia ischemica, il fumo, l'ipertensione arteriosa, l'obesità, la presenza di macro o microalbuminuria, valori di colesterolo totale  $> 200$  mg/dl, colesterolo LDL  $> 130$  mg/dl, colesterolo HDL  $< 40$  mg/dl o trigliceridi  $> 250$  mg/dl.

## Prevenzione secondaria dell'ictus nel diabetico

In prevenzione secondaria, per quei i pazienti che hanno già avuto un ictus o un TIA, al fine di prevenire le recidive, l'ipertensione può essere trattata, oltre che con i farmaci citati in precedenza, anche con l'ACE-inibitore perindopril, eventualmente associato all'indapamide.

Il trattamento con simvastatina ed altre statine in prevenzione secondaria dell'ictus anche nei pazienti non ipercolesterolemici è stato recentemente indicato dall'*American Heart Association* e dallo SPREAD. La terapia antiaggregante con ASA è indicata nei diabetici con macroangiopatia <sup>116</sup>, nel TIA e nell'ictus ischemico. Il dosaggio dell'ASA può variare da 100 a 325 mg/die. Viene consigliato dal gruppo SPREAD il dosaggio di 100 mg/die. Lo stesso gruppo raccomanda, in caso di intolleranza all'ASA, la terapia con ticlopidina 500 mg/die o clopidogrel 75 mg/die. Quest'ultimo farmaco al dosaggio di 75 mg/die è stato utilizzato in confronto all'ASA 325 mg/die nel Trial CAPRIE in prevenzione secondaria ed ha ridotto di un ulteriore 8,7% il rischio per ictus rispetto all'ASA <sup>117</sup>. Non risulta attualmente vantaggioso l'utilizzo di clopidogrel 75 mg associato all'ASA 75 mg nella prevenzione secondaria dell'ictus, come rilevato nel trial MATCH in cui erano inclusi anche pazienti diabetici <sup>118</sup>. Risulta vantaggioso l'uso di ASA 50

mg/die associato a dipiridamolo 400 mg/die come dimostrato nello studio ESPS 2 in prevenzione secondaria, con riduzione del 37% del rischio per ictus nel gruppo di pazienti trattato con i due farmaci associati <sup>119</sup>. Attualmente è in corso negli Stati Uniti ed in Canada il trial ACCORD per stimare su 10.000 diabetici tipo 2 la riduzione del rischio cardiovascolare mediante controllo aggressivo della glicemia ( $HbA_{1c} < 6$ ), pressione arteriosa ( $< 120$  mmHg) e riduzione di trigliceridi e colesterolo LDL <sup>120</sup>.

Per la gestione del trattamento anticoagulante o antiaggregante con ASA 325 mg/die in prevenzione primaria o secondaria dell'ictus tromboembolico nella fibrillazione atriale non valvolare, si rimanda alle raccomandazioni inserite nello SPREAD, poiché il diabete rappresenta uno dei diversi fattori favorevoli al tromboembolismo. Vi è infatti indicazione alla terapia anticoagulante anche nei soggetti con età maggiore di 65 anni ad alto rischio per ictus.

## Trattamento della glicemia nel diabetico con ictus in fase acuta

La gestione della glicemia nel diabetico con ictus acuto ed ospedalizzato può presentare qualche difficoltà, ma sono importanti diversi controlli poiché il diabetico è ad alto rischio di mortalità e di disabilità anche per la presenza di una patologia multisistemica. Nella fase iniziale dell'ictus, entro 3 ore dall'esordio dei sintomi, la presenza di glicemie  $< 50$  mg/dl o maggiore di 400 mg/dl esclude la possibilità di effettuare la trombolisi con rTPA <sup>4</sup>. Questa terapia, pur con tutti i limiti organizzativi e temporali ed un maggior rischio di emorragie, attualmente permette di un migliore outcome nei pazienti con ictus ischemico <sup>121</sup>. Nel paziente in fase di stabilizzazione, in attesa dei risultati definitivi del trial GIST, le Linee guida europee sull'ictus (EUSI) e quelle dell'*American Stroke Association* raccomandano l'uso dell'insulina rapida quando la glicemia raggiunge rispettivamente valori superiori a 200 mg/dl (10 mmol/l) per l'EUSI e 300 mg/dl (16,6 mmol/l) per l'*American Stroke Association* <sup>122</sup>. Le Linee Guida SPREAD raccomandano l'uso di insulina a valori di glicemia  $> 200$  mg/dl.

In tutti i pazienti si deve differenziare il tipo di trattamento nutrizionale in rapporto allo stato di coscienza ed il grado di disfagia. È consigliabile un controllo costante della glicemia (anche con sensori sottocutanei per il glucosio) ed una adeguata somministrazione di liquidi, avendo l'accortezza di

non somministrare soluzioni glucosate non ipertoniche perché possono peggiorare l'eventuale edema cerebrale <sup>4</sup>. In caso di ipoglicemia è indicato dallo SPREAD l'uso di glucosio in bolo al 10% per via periferica o al 20-33% per via venosa centrale. Anche se non vi sono chiare evidenze scientifiche, nel diabetico cosciente e non disfagico è possibile somministrare l'insulina rapida ai pasti e secondo gli schemi convenzionali. Se il paziente è parzialmente disfagico, si può alimentare con cibi semisolidi a rapido assorbimento e pertanto potrebbe essere utilizzata l'insulina rapida o gli analoghi ad azione rapida (insulina lyspro ed aspart), che possono evitare quelle ipoglicemie tardive possibili con l'insulina rapida.

Se il paziente è totalmente disfagico è consigliata anche dallo SPREAD la nutrizione enterale con sondino naso gastrico e pompe di infusione peristaltica, avendo l'accortezza di controllare costantemente le glicemie e l'assetto elettrolitico.

Nei pazienti con ictus con elevate glicemie o con coma iperosmolare sono indicati i protocolli terapeutici standardizzati, avendo l'accortezza di controllare le condizioni neurologiche specialmente durante l'eventuale infusione di soluzioni allo 0,45% perché potrebbero favorire l'insorgenza di edema cerebrale nella zona perinfartuale con conseguente peggioramento della sintomatologia neurologica <sup>4</sup>.

## CONCLUSIONI

Il paziente diabetico presenta un rischio relativo di ictus cerebrale da 1,8 a 6 volte. Tale variabilità

dipende dalla presenza e dall'associazione dei vari fattori di rischio cardio e cerebrovascolare. Nella storia naturale della malattia <sup>123 124</sup>, il diabetico tipo 2 iperteso, dislipidemico e possibilmente fumatore, presenta una elevata possibilità di ammalarsi di infarto miocardico e successivamente, non attuando una adeguata prevenzione secondaria cardiovascolare, può andare incontro anche ad una patologia cerebrovascolare acuta. Poiché il diabete è una malattia multisistemica, l'appoggio terapeutico nel diabetico di tipo 2 deve essere globale e multifattoriale, comprendente: 1) le modificazioni del comportamento alimentare e dello stile di vita; 2) il trattamento farmacologico mirato a ridurre il rischio cardio- e cerebrovascolare mediante la terapia antiaggregante piastrinica, antipertensiva ed ipolipemizzante con le statine; 3) il raggiungimento di un buon compenso glicometabolico con terapia mirata. L'insieme di tutti questi provvedimenti in ogni paziente riduce la probabilità di ammalarsi di infarto miocardico o di ictus cerebrale. Recenti studi quali lo Steno 2 ed il CARDS indicano che una adeguata prevenzione cardiovascolare permette di ridurre in maniera significativa l'infarto del miocardio e forse maggiormente l'infarto cerebrale, perché prevenendo la patologia coronarica si previene maggiormente quella cerebrovascolare. Tra i 194.000 casi di ictus che avvengono in Italia ogni anno, circa 35.000 (20%) sono diabetici. Un trattamento multifattoriale e globale nella terapia del diabete potrebbe prevenire in pochi anni migliaia di casi di ictus, con immaginabili benefici per i malati di diabete ed indiscutibili vantaggi per il Sistema Sanitario Nazionale.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Schoenberg BS. Clinical neuroepidemiology: Contributions to understanding cerebrovascular disease. In: Kennard C, ed. *Recent Advances in Clinical Neurology*. Edinburgh: Churchill Livingstone 1987:109-30.
- 2 World Health Organization. *The World Health Report 1999*. Geneve: WHO 1999.
- 3 Di Carlo A, Baldereschi M, Gandolfo C, Candelise L, Ghetti A, Maggi S, et al., for the ILSA working group. *Stroke in an Elderly Population Incidence and Impact on Survival and Daily Function. The Italian Longitudinal Study on Aging*. *Cerebrovasc Dis* 2003;16:141-50.
- 4 SPREAD 2003. *Stroke Prevention And Awareness*
- Diffusion. *Ictus cerebrale: Linee Guida Italiane di prevenzione e trattamento*. Hyperpar Group, Catel Division 2003.
- 5 Goldstein LB, Adams R, Becher K, Fuberg C, Gorelick PB, Hademenos G, et al. *Primary Prevention of Ischemic Stroke: a Statement for healthcare professional from the Stroke Council of the American Heart Association*. *Circulation* 2001;103:163-82.
- 6 Kuller L, Anderson H, Peterson D, Cassel J, Spiers P, Curry H, et al. *Nationwide cerebrovascular disease morbidity study*. *Stroke* 1970;1:86-99.
- 7 Loug S, Melamed E, Cahane E, Carmen A. *Hypertension and diabetes as risk factors in stroke patients*. *Stroke* 1973;4:751-9.
- 8 Ostfeld AM, Shekelle RB, Kiawans H, Tufo HM.

- Epidemiology of stroke in an elderly welfare population.* Am J Public Health 1974;64:450-8.
- 9 Stallones R, Dyken M, Fang HCH. *Epidemiology of stroke facilities planning.* Stroke 1972;3:360-71.
  - 10 Wolf PA, Kannel WB, Verter J. *Current status of stroke risk factors.* In: Barnett HJM, Ed. *Neurologic Clinics.* Philadelphia: Saunders 1983:317-43.
  - 11 Roehmhodt ME, Palumbo PJ, Whisnant JP, Elusback LR. *Transient ischemic attack and stroke in a community-based diabetic cohort.* Mayo Clin Proc 1983;58:56-8.
  - 12 Herman B, Leyten ACM, Van Luijk JH, Frenken CWGM, Op DE, Coul AAW, et al. *An evaluation of risk factors for stroke in a Dutch community.* Stroke 1982;13:334-9.
  - 13 Kagan A, Popper JS, Rhoads GG. *Factors related to stroke incidence in Hawaii in Japanese men.* Stroke 1980;11:14-21.
  - 14 Burchfield C, Curb JD, Rodriguez BL, Abbott RD, Chiu D, Yano K. *Glucose intolerance and 22-year stroke incidence. The Honolulu Heart Program.* Stroke 1994;25:951-7.
  - 15 Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. *Stroke in patient with diabetes. The Copenhagen Stroke Study.* Stroke 1994;25:1977-84.
  - 16 Aldmal T, Scharling H, Jensen JS, Vestergaard H. *The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic disease, stroke, and death: a population-based study of 13,000 and women with 20 years of follow-up.* Arch Intern Med 2004;164:1422-6.
  - 17 Tuomilehto J, Rastenyte D, Jousilahti P, Sarti C, Vartiainen E. *Diabetes Mellitus as a Risk Factor for Death from Stroke.* Stroke 1996;27:210-5.
  - 18 Lund Haheim L, Holme I, Hjermann I, Leren P. *Nonfasting Serum Glucose and Risk of Fatal Stroke in Diabetic and Nondiabetic Subjects.* Stroke 1996;26:774-7.
  - 19 Kuusisto J, Mykkanen L, Pyorala K, Laakso M. *Non-insulin-dependent diabetes and its metabolic control are important predictors of stroke in elderly subjects.* Stroke 1994;25:1157-64.
  - 20 Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. *Predictors of stroke in middle-aged patients with non-insulin-dependent diabetes.* Stroke 1996;27:63-8.
  - 21 Folsom AR, Rasmussen ML, Chambless LE, Howard G, Cooper LS, Schmidt MI, et al. *Prospective association of fasting insulin, body fat distribution, and diabetes with risk of ischemic stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (AIRC) Study Investigators.* Diabetes Care 1999;22:1077-83.
  - 22 Ho JE, Paultre F, Mosca L, Women's Pooling Project. *Is diabetes mellitus a cardiovascular disease risk equivalent for fatal stroke in women? Data from the Women's Pooling Project.* Stroke 2003;34:2812-6.
  - 23 Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. *Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non diabetic subjects with and without prior myocardial infarction.* N Engl J Med 1998;339:229-34.
  - 24 Lee CD, Folsom AR, Pankow JS, Brancati FL, For the ARIC Study Investigator. *Cardiovascular Events in Diabetic and Nondiabetic Adults with or without history of Myocardial Infarction.* Circulation 2004;109:855-60.
  - 25 Schleiffer T, Holken H, Brass H. *Morbidity in 565 type 2 diabetic patients according to stage nephropathy.* J Diabetes Complication 1998;12:103-9.
  - 26 Mattana J, Effiong C, Gooneratne R, Singhal PC. *Risk of fatal cerebrovascular accident in patients on peritoneal dialysis versus hemodialysis.* J Am Soc Nephrol 1997;8:1342-7.
  - 27 Miettinen H, Haffner SM, Letho S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. *Proteinuria predicts stroke and other atherosclerotic vascular disease events in nondiabetic and non-insulin-dependent diabetic subjects.* Stroke 1996;27:2033-9.
  - 28 Guerrero-Romero F, Rodriguez-Moran M. *Proteinuria is an independent risk factor for ischemic stroke in non-insulin-dependent diabetes mellitus.* Stroke 1999;30:1787-91.
  - 29 Beamen N, Corell BM, Clark WM, Wynn M. *Microalbuminuria in ischemic stroke.* Arch Neurol 1999;56:699-702.
  - 30 Petitti DB, Bhatt H. *Retinopathy as a risk factor for nonembolic stroke in diabetic subjects.* Stroke 1995;26:593-6.
  - 31 Cohen JA, Estacio RO, Lundgren RA, Esler AL, Schrier RW. *Diabetic autonomic neuropathy is associated with an increased incidence of strokes.* Auton Neurosc 2003;108:73-8.
  - 32 Johnston SC, Gress DR, Browner WS, Sidney S. *Short term prognosis after Emergency Department diagnosis of TIA.* JAMA 2000;284:2901-6.
  - 33 Banna P, Sgroi C, Timpanaro J, Borzi V. *Valutazione del paziente diabetico con ictus cerebrale o attacco ischemico transitorio in un U.O. di Medicina Interna.* Atti XIV Congresso Nazionale AMD 2003:535-8.
  - 34 Megherbi SE, Milan C, Minier D, Couvreur G, Osseby GV, Tilling K, et al., European BIOMED Study of Stroke Care Group. *Association between diabetes and stroke subtype on survival and functional outcome 3 months after stroke: data from the European BIOMED Stroke Project.* Stroke 2003;34:688-94.
  - 35 Karapanayiotides T, Piechowski-Jozwiak B, van Melle G, Bogousslavsky J, Devust G. *Stroke patterns, etiology*



- gy, and prognosis in patients with diabetes mellitus. *Neurology* 2004;62:1558-62.
- 36 Arboix A, Massons J, Garcia-Eroles L, Oliveres M, Targa C. *Diabetes is an independent risk factor for in-hospital mortality from acute spontaneous intracerebral hemorrhage*. *Diabetes Care* 2000;23:1527-32.
  - 37 Bell DSH. *Stroke in the Diabetic Patients*. *Diabetes Care* 1994;17:213-9.
  - 38 Laing SP, Swerdlow AJ, Carpenter LM, Slater SD, Burden AC, Botha JL, et al. *Mortality from cerebrovascular disease in a cohort of 23,000 patients with insulin treated diabetes*. *Stroke* 2003;34:418-21.
  - 39 Bruno A, Biller J, Adams HP, Clarke WR, Woolson RF, Williams LS, et al. *Acute blood glucose level and outcome from ischemic stroke. Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators*. *Neurology* 1999;52:280-4.
  - 40 Beks PHJ, Mackaay AJC, de Vries H, de Neeling JND, Bouter LM, Heine RJ. *Carotid artery stenosis is related to blood glucose level in an elderly Caucasian population: the Hoorn Study*. *Diabetologia* 1997;40:290-8.
  - 41 Bonora E, Tessari R, Micciolo R, Zenere M, Targher G, Padovani R, et al. *Intimal-Medial Thickness of the Carotid Artery in Nondiabetic and NIDDM Patients*. *Diabetes Care* 1997;20:627-31.
  - 42 De Angelis M, Scrucca L, Leandri M, Mincigrucchi S, Bistoni S, Bovi M, et al. *Prevalence of carotid stenosis in type 2 diabetic patients asymptomatic for cerebrovascular disease*. *Diabetes Nutr Metab* 2003;16:48-55.
  - 43 Bell ET. *A postmortem study of vascular disease in diabetes*. *Arch Pathol* 1952;53:444-55.
  - 44 Inzitari D, Eliasziw M, Gates P, Sharpe BL, Chan RK, Meldrum HE, et al. *The causes and risk of stroke in patients with asymptomatic internal-carotid-artery stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators*. *N Engl J Med* 2000;342:1693-700.
  - 45 Van de Zwan A, Hillen B, Tulleken CAF. *A quantitative investigation of the variability of the major cerebral arterial territories*. *Stroke* 1993;24:1951-9.
  - 46 Walow CP, Dennis MS, et al. *Ictus: condotta clinica basata sull'evidenza*. Ed Italiana. Milano: Mc Graw-Hill 1998.
  - 47 Sacco RL. *Merrit's Neurology*. Philadelphia: Lippincot Williams and Wilkins 2000.
  - 48 Scott AA. *Diabetes and cerebrovascular disease*. In: Donnelly R, ed. *Vascular complication of diabetes*. Oxford: Blackwell Science 2002.
  - 49 Tanne D, Goldbourt U, Zion M, Reicger-ReissH, Kaplinsky E, Behar S, for the SPRINT Study Group. *Frequency and prognosis of stroke/TIA among 4808 survivors of acute myocardial infarction*. *Stroke* 1993;24:1490-5.
  - 50 Giles TD. *The patient with diabetes mellitus and heart failure: at risk issues*. *Ann J Med* 2003;115(Suppl 8):A107-10.
  - 51 Wolf PA, Benjamin EG, Belanger AJ, Kannel WB, Levy D, D'Agostino RB. *Secular trends in the prevalence of atrial fibrillation; The Framingham Study*. *Am Hearth J* 1996;131:790-5.
  - 52 Kullo IJ, Gan GT, Tajik AS. *Novel risk factors for atherosclerosis*. *Mayo Clin Proc* 2000;75:369-80.
  - 53 Gorelick PB. *Stroke prevention therapy beyond antithrombotics: unifying mechanism in ischemic stroke pathogenesis and implication for therapy*. *Stroke* 2002;33:862-75.
  - 54 Kannel WB. *Risk stratification in hypertension: new insight from the Framingham study*. *Am J Hypertens* 2000;13:35-105.
  - 55 Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. *Age specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality*. *Lancet* 2002;360:1903-13.
  - 56 *Treatment of Hypertension in Diabetes*. *Diabetes Care*. Consensus Development Conference, ADA 1996.
  - 57 American Diabetes Association. *Standard of medical care for patients with diabetes mellitus*. *Diabetes Care* 2003;26(Suppl 1):S33-50.
  - 58 UKPDS Study Group. *UKPDS 33. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complication in patient with type 2 diabetes*. *Lancet* 1998;352:837-53.
  - 59 UKPDS Study Group. *UKPDS 34. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complication in overweight patient with type 2 diabetes*. *Lancet* 1998;352:854-65.
  - 60 UKPDS Study Group. *UKPDS 38. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complication in type 2 diabetes*. *Br Med J* 1998;317:703-13.
  - 61 UKPDS Study Group. *UKPDS 39. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complication in type 2 diabetes*. *Br Med J* 1998;317:713-20.
  - 62 Pyorala M, Miettinen H, Laakso M, Pyorala K. *Hyperinsulinemia and the risk of stroke in healthy middle-aged men. The 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study*. *Stroke* 1998;29:1860-6.
  - 63 Lindahl B, Dinesen B, Eliasson M, Roder M, Hallmans G, Stegmayr B. *High proinsulin levels precede first-ever stroke in a nondiabetic population*. *Stroke* 2000;31:2936-41.
  - 64 Wannamethee SG, Perry IJ, Shaper AG. *Nonfasting serum glucose and insulin concentrations and the risk of stroke*. *Stroke* 1999;30:1780-6.
  - 65 Matsumoto K, Miyake S, Yano M, Ueki Y, Miyazaki A,

- Hirao K, et al. *Insulin resistance and classic risk factors in type 2 diabetic patient with different subtype of ischemic stroke*. Diabetes Care 1999;22:1191-5.
- <sup>66</sup> Lee JM, Zipfel GJ, Choi DW. *The changing landscape of ischemic brain injury mechanism*. Nature 1999;339(Suppl 24):A7-14.
- <sup>67</sup> Sloan MA. *Strategie di intervento nell'ictus acuto: neuroprotezione e trombolisi*. In: Gorelick PB, Sloan MA, eds. *Atlante delle Malattie Cerebrovascolari*. Edizione Italiana. Roma: CIC Edizioni Internazionali 2003.
- <sup>68</sup> Lindsberg PJ, Roine RO. *Hyperglycemia in acute stroke*. Stroke 2004;35:363-4.
- <sup>69</sup> Wagner KR, Kleinholz M, de Courten-Myers GM, Myers RE. *Hyperglycemic versus normoglycemic stroke: topography of brain metabolites, intracellular pH, and infarct size*. J Cereb Blood Flow Metab 1992;12:213-22.
- <sup>70</sup> Kawai N, Keep RF, Betz AL. *Hyperglycemia and the vascular effects of cerebral ischemia*. Stroke 1997;28:149-54.
- <sup>71</sup> Weir CJ, Murray GD, Dyker AG, Lees KR. *Is hyperglycaemia an independent predictor of poor outcome after acute stroke? Results of a long term follow up study*. Br Med J 1997;314:1303-6.
- <sup>72</sup> Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. *Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview*. Stroke 2001;32:2426-32.
- <sup>73</sup> Parson MW, Barber PA, Desmond PM, Baird TA, Darby DG, Byrnes G, et al. *Acute hyperglycemia adversely affects stroke outcome: a magnetic resonance imaging and spectroscopy study*. Ann Neurol 2002;52:20-8.
- <sup>74</sup> Baird TA, Parsons MW, Phan T, Butcher KS, Desmond PM, Tress BM, et al. *Persistent poststroke hyperglycemia is independently associated with infarct expansion and worse clinical outcome*. Stroke 2003;34:2208-14.
- <sup>75</sup> Scott JF, Robinson GM, French JM, O'Connell JE, Alberti KG, Gray CS. *Glucose potassium insulin infusion in the treatment of acute stroke patients with mild to moderate hyperglycemia: the Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST)*. Stroke 1999;30:793-9.
- <sup>76</sup> Gray CS, Hildreth AJ, Alberti GKMM, O'Connell JE. *Poststroke hyperglycemia. Natural history and immediate management*. Stroke 2004;35:122.
- <sup>77</sup> Malmberg K, for the DIGAMI (diabetes mellitus insulin glucose infusion in acute myocardial infarction) Study Group. *Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus*. Br Med J 1997;314:1512-5.
- <sup>78</sup> Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Rydén L. *Glycometabolic state at admission: Important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction*. Circulation, 1999;99:2626-32.
- <sup>79</sup> Bogousslavsky J, Janzen RC. *Fisiopatologia e neuropatologia dei sottotipi di stroke ischemico*. In: Gorelick PB, Sloan MA, eds. *Atlante delle malattie cerebrovascolari*. Edizione italiana. Roma: CIC 2003.
- <sup>80</sup> Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. *Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction*. Lancet 1991;22:1521-6.
- <sup>81</sup> Licata G, Tuttolomondo A, Corrao S, Pinto A. *Diabete ed ictus*. Ann Ital Med Int 2003;(Suppl 1)123S-47.
- <sup>82</sup> Banna P, Sgroi C, Timpanaro J, Borzi V. *Management del paziente con ictus cerebrale o con TIA in una U.O. di Medicina Interna*. Giornale Italiano di Medicina Interna 2004 (in stampa).
- <sup>83</sup> *The Framingham Point Scores*. <http://www.nhlbi.nih.gov>
- <sup>84</sup> *Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention*. Eur Heart J 1998;19:1434-503.
- <sup>85</sup> <http://www.cuore.iss.it/sopra/calc-rischio>
- <sup>86</sup> UKPDS Group. *The UKPDS Risk Engine: a model for the risk of coronary heart disease in type 2 diabetes (UKPDS 56)*. Clin Sci 2001;101:671-9.
- <sup>87</sup> Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. *Probability of stroke: risk profile from the Framingham study*. Stroke 1991;22:312-8.
- <sup>88</sup> Kothari V, Stevens RJ, Adler AI, Stratton IM, Manley SE, Neil HA, et al. *UKPDS 60. Risk of stroke in type 2 diabetes estimated by the UK Prospective Diabetes Study Risk Engine*. Stroke 2002;33:1776-81.
- <sup>89</sup> Coppola WG, Whincup PH, Papacosta O, Walker M, Ebrahim S. *Scoring system to identify men at high risk of stroke: a strategy for general practice*. Br J Gen Pract 1995;45:185-9.
- <sup>90</sup> Stevens RJ, Coleman RL, Adler AI, Stratton IM, Matthews DR, Holman RR. *Risk factors for myocardial infarction case fatality and stroke case fatality in type 2 diabetes*. Diabetes Care 2004;27:201-7.
- <sup>91</sup> Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al., for the HOT Study Group. *Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial*. Lancet 1998;351:1755-62.
- <sup>92</sup> Tuomilhto J, Rastenyte D, Birkenhager W, Thijs L, Antikainen R, Bulpit CJ, et al., for the Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *Effects of*

- calcium-channel blockade in older patient with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med* 1999;340:677-84.
- <sup>93</sup> Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. *Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators.* *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
  - <sup>94</sup> The Heart Outcome Prevention Evaluation (HOPE) Investigators. *Effect of Ramipril on cardiovascular and microvascular outcome in people with diabetes mellitus results of the HOPE study and MICRO-HOPE sub-study.* *Lancet* 2000;355:253-9.
  - <sup>95</sup> Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, de Faire U, Fyrquist F, et al. *Cardiovascular morbidity and mortality in Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) study: a randomised trial against atenolol.* *Lancet* 2002;359:995-1003.
  - <sup>96</sup> Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, et al., LIFE Study Group. *Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in Hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol.* *Lancet* 2002;359:1004-10.
  - <sup>97</sup> The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. *Major outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs. Diuretic.* *JAMA* 2002;288:2981-97.
  - <sup>98</sup> Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, et al., for the SCOPE Study Group. *Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE).* *J Hypertens* 2003;21:875-86.
  - <sup>99</sup> Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. *Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complication of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study.* *Br Med J* 2000;321:412-9.
  - <sup>100</sup> Julius J, Kjelsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al. *Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine. The VALUE randomised trial.* *Lancet* 2004;363:2022-31.
  - <sup>101</sup> PROGRESS Collaborative Group. *Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack.* *Lancet* 2001;358:1033-41.
  - <sup>102</sup> Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. *Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S).* *Lancet* 1994;344:1383-9.
  - <sup>103</sup> Heart Protection Study Collaborative Group. *MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo – controlled trial.* *Lancet* 2003;361:2005-16.
  - <sup>104</sup> White HD, Simes RJ, Anderson NE, Hankey GJ, Watson JD, Hunt D, et al. *Pravastatin therapy and the risk of stroke.* *N Engl J Med* 2000;343:317-26.
  - <sup>105</sup> Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. *The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators.* *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
  - <sup>106</sup> Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. *Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial.* *Lancet* 2002;360:1623-30.
  - <sup>107</sup> Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. *Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower than average cholesterol concentration. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial.* *Lancet* 2003;361:1149-58.
  - <sup>108</sup> Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. *Primary prevention of cardiovascular disease with Atorvastatin in type 2 diabetes in the collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial.* *Lancet* 2004;364:685-96.
  - <sup>109</sup> Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan AS, Goldstein L, Hennerici M, Sillsen H, et al. *SPARCL investigators. Design and baseline characteristics of the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels (SPARCL) study.* *Cerebrovasc Dis* 2004;17:91-2.
  - <sup>110</sup> Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, Neely RD, Cobbe SM, Ford I, et al. *Pravastatin and development of diabetes mellitus. Evidence for a protective effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study.* *Circulation* 2001;103:357-62.
  - <sup>111</sup> He K, Merchant A, Rimm EB, Rosner BA, Stampfer MJ, Willett WC, et al. *Dietary fat intake and risk of stroke in male US healthcare professionals: 14 year prospective cohort study.* *Br Med J* 2003;327:777-82.
  - <sup>112</sup> Steffen LM, Jacobs DR Jr, Stevens J, Shahar E, Carithers T, Folsom AR. *Association of whole-grain, refined-grain, and fruit and vegetable consumption with risks of all-cause mortality and incident coronary artery disease and ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study.* *Am J Clin Nutr* 2003;78:383-90.
  - <sup>113</sup> American Diabetes Association. *Standard of medical care for patients with diabetes mellitus.* *Diabetes Care* 2003;(Suppl 1):S33-50.



- <sup>114</sup> Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. *Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes*. N Engl J Med 2003;348:383-93.
- <sup>115</sup> Banna P, Sgroi C, Timpanaro J, Borzi V. *Riduzione del rischio coronarico e cerebrovascolare su diabetici tipo 2 ambulatoriali*. Atti XX Congresso Nazionale SID. Il Diabete 2004;(Suppl 1):47.
- <sup>116</sup> ADA. *Clinical Practice recommendations 1998. Aspirin therapy in diabetes*. Diabetes Care 1998;21(Suppl 1):S45-6.
- <sup>117</sup> CAPRIE Steering Committee. *A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE)*. Lancet 1996;348:1329-39.
- <sup>118</sup> Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, et al., MATCH investigators. *Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high risk patients (MATCH): randomised, double blind, placebo controlled trial*. Lancet 2004;364:331-7.
- <sup>119</sup> European Stroke Prevention Study (ESPS-2) Working Group. *Secondary stroke prevention: aspirin/dipyridamole combination is superior to either agent alone and to placebo*. J Neurol Sci 1996;143:1-13.
- <sup>120</sup> ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes). <http://www.accord.cardio.on.ca>
- <sup>121</sup> Wardlaw JM, Zoppo G, Yamaguchi T, Berge E. *Thrombolysis for acute ischaemic stroke*. Cochrane Database Syst Rev 2003;3:CD000213.
- <sup>122</sup> Klijn CJM, Hankey GJ. *Management of acute ischaemic stroke: new guidelines from the American Stroke Association and European Stroke Initiative*. Lancet Neurol 2003;2:698-701.
- <sup>123</sup> Creager MA, Luscher TF, Cosentino F, Beckman JA. *Diabetes and Vascular Disease. Pathophysiology, Clinical Consequences, and Medical Therapy: Part I*. Circulation 2003;108:1527-32.
- <sup>124</sup> Luscher TF, Creager MA, Beckman JA, Cosentino F. *Diabetes and vascular disease. Pathophysiology, clinical consequences and medical therapy: part II*. Circulation 2003;108:1655-61.

### SEZIONE DI AUTOVALUTAZIONE

1. Nel diabetico tipo 2 il rischio relativo per ictus cerebrale è variabile tra:
  - a. 1-6
  - b. 2-5
  - c. 1,8-6
  - d. 1,4-4
2. L'ictus cerebrale ischemico nel diabetico può essere dovuto da cause:
  - a. aterotrombotiche (grossi valori)
  - b. trombo emboliche
  - c. occlusione dei piccoli vasi
  - d. tutte le precedenti
3. Nella prevenzione primaria dell'ictus è indicato l'uso dell'ASA come antiaggregante nei diabetici con:
  - a. almeno un fattore di rischio cardiovascolare
  - b. almeno due fattori di rischio cardiovascolare
  - c. solo se il colesterolo totale è > 200 mg/dl e il colesterolo LDL è > 130 mg/dl
  - d. solo se vi è ipertensione arteriosa e microalbuminuria
4. Nel paziente con ictus in fase acuta è indicato dallo SPREAD l'uso dell'insulina a valori di glicemia:
  - a. > 300 mg/dl
  - b. > 200 mg/dl
  - c. > 140 mg/dl
  - d. > 160 mg/dl

# Sezione formativa - Articolo 2

## Prevalenza di diabete noto in una popolazione del Centro Italia

**Parole chiave:** Diabete mellito • Prevalenza • Cattura-ricattura

### INTRODUZIONE

Gli studi di prevalenza rappresentano uno strumento di indagine essenziale per le patologie cronico-degenerative, come il diabete mellito (DM), ad insorgenza silente e ad alto impatto sulla popolazione in termini di mortalità, morbosità e costi sanitari.

Questi studi forniscono le informazioni di base per la ricerca eziologica, consentono di individuare gruppi di popolazione ad alto rischio di malattia e sono indispensabili per la pianificazione e la valutazione degli interventi sanitari diretti alla prevenzione e cura del DM e delle sue complicanze<sup>1,2</sup>. È importante sottolineare che la programmazione sanitaria ha bisogno di avere a disposizione informazioni che descrivano la diffusione della malattia e delle sue complicanze in ciascuna specifica area geografica su cui vengono applicati gli interventi. Tale considerazione diventa ancora più importante nella realtà sanitaria attuale in cui il governo e l'amministrazione della sanità sono stata demandate alle singole Regioni italiane.

Nonostante l'indiscussa utilità, gli studi di prevalenza sul DM sono stati fino ad oggi condotti solo in alcune aree geografiche italiane<sup>3-19</sup> e utilizzando metodologie diverse per individuare i casi prevalenti.

La conoscenza di dati attendibili sulla diffusione della malattia è resa particolarmente difficile dal fatto che la diagnosi di DM viene effettuata all'esordio solo nel caso di DM di tipo 1, che, come noto, rappresenta solo una piccola quota dei casi. Negli altri pazienti la diagnosi di malattia è spesso occasionale e può avvenire anche molto tempo dopo l'insorgenza e con complicanze già in atto<sup>20</sup>.

Questa situazione ha condotto alla definizione di due diversi disegni dello studio di prevalenza: gli studi di prevalenza del DM non noto e gli studi di prevalenza del DM noto. Nel primo caso la rilevazione delle informazioni può avvenire solo con metodo diretto, ovvero attraverso la somministrazione di test diagnostici ad un adeguato campione della popolazione bersaglio dello studio; nel secondo caso è possibile individuare i pazienti attraverso l'interrogazione di fonti routinarie di dati sanitari<sup>1,20,21</sup>. È evidente che la possibilità di confrontare i risultati di studi di prevalenza del DM non noto risente della scelta del campione e del metodo diagnostico utilizzato. Nel

**Franco Gregorio,  
Luciano Evangelisti,  
Rosaria Gesuita<sup>1</sup>,  
Adelaide Minnucci<sup>1</sup>,  
Giacomo Vespasiani<sup>2</sup>,  
Flavia Carle<sup>1</sup>**

Centro di Malattie  
Metaboliche e  
Diabetologia, Ospedale  
"E. Profili", Fabriano,  
Ancona;

<sup>1</sup> Centro di Epidemiologia  
Biostatistica e  
Informatica Medica,  
Università Politecnica  
delle Marche, Ancona;

<sup>2</sup> Servizio di Diabetologia  
e Malattie del Ricambio,  
San Benedetto del  
Tronto, Ascoli Piceno

### Corrispondenza

gregorio@asl6.marche.it

caso del diabete noto, il confronto è influenzato dalla qualità, dal tipo e dal numero di fonti considerate. Infatti, a causa delle già citate peculiarità del DM nessuna delle fonti disponibili può essere considerata esaustiva.

L'utilizzo di fonti non esaustive, ma sovrapposte, conduce all'ipotesi che esista una quota di casi non osservati da nessuna delle fonti considerate, ma stimabile sulla base della sovrapposizione osservata tra le fonti stesse. Tale stima può essere effettuata attraverso l'applicazione dei modelli cattura-ricattura<sup>22</sup>, la cui validità è funzione di alcuni assunti metodologici<sup>23</sup>, del numero di fonti utilizzate, del numero di casi osservati e del criterio di scelta del modello. Il dibattito sulla loro applicazione in epidemiologia del diabete è tuttora aperto e vivace<sup>21-24</sup>.

Questo lavoro descrive la metodologia di indagine e riporta i risultati preliminari di uno studio di prevalenza i cui obiettivi erano:

- stimare la prevalenza del diabete noto in una popolazione del Centro Italia utilizzando il metodo di cattura-ricattura;
- individuare il modello migliore per la stima della prevalenza in un'area geografica limitata;
- identificare una coorte di pazienti con DM su cui condurre studi prospettici sulla evoluzione della patologia diabetica.

## PAZIENTI E METODI

Lo studio è stato condotto nell'area della ASL 6 di Fabriano (provincia di Ancona) nel periodo giugno 1999-giugno 2000. La popolazione bersaglio era composta dai 44.864 residenti in tale area al 1° gennaio 2000.

### Identificazione dei casi di diabete

I casi prevalenti di diabete erano rappresentati dai soggetti appartenenti alla popolazione bersaglio nel periodo considerato e con diagnosi di diabete precedente il 30 giugno 2000.

L'identificazione dei casi è stata effettuata attraverso la consultazione di 6 fonti:

- l'archivio del Centro Antidiabetico (CAD) della ASL 6 di Fabriano, da cui sono stati estratti tutti i pazienti, afferenti al Centro e in vita, con diagnosi di diabete precedente il 30 giugno 2000 effettuata secondo i criteri dell'Organizzazione Mondiale della Sanità<sup>25 26</sup> e residenti nel territorio della ASL 6 nel periodo in studio; il CAD è stata considerata la fonte primaria;

- Medici di Medicina Generale (MMG): il CAD collabora attivamente con tutti i MMG della ASL organizzando periodicamente incontri di aggiornamento sulla malattia diabetica per uniformare criteri diagnostici e strategie terapeutiche. Nel corso di tali incontri è stato illustrato il presente studio e tutti i 43 MMG della ASL hanno accettato di partecipare ed hanno fornito il database dei pazienti, a loro in carico, con diagnosi di diabete precedente il 30 giugno 2000;
- il laboratorio analisi (LAB) della ASL 6, da cui sono stati estratti tutti i soggetti con almeno una determinazione dell'emoglobina glicata (HbA<sub>1c</sub>) nel periodo di studio. Tale fonte è stata scelta sulla base di due considerazioni: 1) l'indicazione per la prescrizione della determinazione dell'HbA<sub>1c</sub> è specifica per il monitoraggio della patologia diabetica; 2) i percorsi diagnostico-assistenziali concordati tra CAD e MMG prevedono che l'HbA<sub>1c</sub> sia richiesta solo per il controllo dei pazienti con diabete noto;
- l'archivio informatizzato della ASL 6 relativo alla fornitura dei presidi sanitari per la cura del diabete (aghi pungidito e strisce per l'automonitoraggio glicemico, siringhe, aghi per penne da insulina) (PRE), da cui sono stati estratti tutti i soggetti con almeno una richiesta nel periodo considerato;
- l'archivio informatizzato delle esenzioni dal contributo alle spese sanitarie per patologia (ESEN) della ASL 6, da cui sono stati estratti tutti i soggetti con l'esenzione per diabete nel periodo in studio;
- l'archivio informatizzato delle Schede di Dimissioni Ospedaliere (SDO) della ASL 6, da cui sono stati estratti tutti i pazienti con almeno un ricovero identificato dai codici ICD-IX 250.0-250.9 (DM) nel periodo in studio.

Ogni soggetto identificato da ciascuna delle 6 fonti è stato considerato un caso di diabete. Per ogni caso sono stati registrati cognome e nome, sesso, data di nascita e codice di iscrizione al Sistema Sanitario Nazionale (codice assistito).

Attraverso il codice assistito è stato effettuato l'appaiamento tra le fonti, allo scopo di considerare i pazienti identificati da più fonti una sola volta. Un controllo dell'appaiamento tra le fonti è stato eseguito attraverso il controllo della concordanza tra codice assistito e nome cognome nell'archivio informatizzato dell'anagrafe assistiti della ASL 6.

## Stima dei casi prevalenti

La stima dei casi di diabete è stata effettuata attraverso l'applicazione del metodo di cattura-ricattura<sup>22</sup>. L'assunto di indipendenza delle fonti è stato verificato mediante la valutazione dell'associazione tra le fonti considerate a due a due, attraverso il calcolo dell'*odds ratio* (OR) e del relativo intervallo di confidenza al 95% (IC95%). Quando l'OR assume un valore diverso da 1 ed è accompagnato da un IC95% che non contiene il valore 1, la dipendenza tra le fonti è statisticamente significativa. Valori di  $OR > 1$  indicano una dipendenza positiva tra le fonti (un soggetto identificato dalla prima fonte ha una probabilità maggiore di essere catturato dalla seconda fonte), valori di  $OR < 1$  indicano una dipendenza negativa (un soggetto identificato dalla prima fonte ha una probabilità inferiore di essere identificato dalla seconda fonte).

L'associazione tra più di due fonti è stata valutata attraverso l'analisi delle corrispondenze multiple che permette di descrivere le relazioni che esistono tra gruppi di variabili individuando sottogruppi omogenei<sup>27</sup>; tale metodo ha consentito di raggruppare le fonti che presentavano una più forte dipendenza nello stesso verso.

L'applicazione dei modelli di analisi log-lineare ha permesso di stimare il numero di casi prevalenti considerando sia la dipendenza che la possibile eterogeneità tra le fonti<sup>28</sup>. Il modello log-lineare con il miglior adattamento ai dati per la stima della prevalenza è stato individuato come quello a cui era associato il valore più basso del Criterio di Informazione di Akaike (*Akaike Information Criterion*)<sup>29</sup>. La precisione delle stime è stata valutata mediante il calcolo degli IC95% secondo il metodo proposto da Hook e Regal<sup>30</sup>.

## Stima della prevalenza

La prevalenza osservata del diabete noto è stata calcolata, per il totale dei soggetti, per genere e classi di età in anni compiuti al 1 gennaio 2000, mediante il rapporto tra i casi di diabete identificati da almeno una delle 6 fonti considerate e la popolazione residente nel territorio della ASL 6 di Fabriano al 1 gennaio 2000 (dati ISTAT).

Allo scopo di confrontare i valori di prevalenza con quelli di altri studi italiani, la prevalenza osservata è stata standardizzata per età sulla popolazione italiana al 1 gennaio 2000 (dati ISTAT).

La prevalenza stimata (rapporto tra i casi stimati dal modello log-lineare migliore e la popolazione di riferimento) è stata calcolata per il totale dei soggetti e per genere.

Per tutti i valori di prevalenza sono stati calcolati gli IC95%.

Tutte le analisi statistiche sono state condotte con il software SAS (*The Statistical Analysis System* SAS V. 8.2; SAS Institute Inc. Cary, NC, USA)

## RISULTATI

Nel territorio della ASL 6 di Fabriano nel periodo 30 giugno 1999-30 giugno 2000 sono stati identificati 2290 soggetti affetti da diabete tra i 44.864 residenti nella stessa area geografica.

Nella Tabella I è riportata la distribuzione dei casi per fonte di accertamento e la percentuale di sovrapposizione tra le fonti.

La sovrapposizione tra le fonti considerate non è mai completa; la fonte che si sovrappone maggiormente a tutte le altre è il CAD, mentre l'archivio delle SDO è la fonte con la percentuale di sovrapposizione minore.

La Tabella II riporta la dipendenza tra le coppie di fonti evidenziando come questa sia presente in entrambi i versi (positivo e negativo) e sia statisticamente significativa per tutte le associazioni indagate tranne che per quella tra LAB e SDO.

Il complesso disegno delle dipendenze riportato nella Tabella II suggerisce la presenza di relazioni multiple tra le fonti. Tali relazioni sono state indagate attraverso l'applicazione dell'analisi delle corrispondenze multiple, che, sulla base delle associazioni individuate, ha consentito di accorpate le fonti in tre gruppi, uno costituito da CAD e MMG (CM) e uno costituito da LAB, PRE, ESEN (LPE), e il terzo rappresentato dalla fonte SDO (SDO).

Il modello log-lineare migliore per la stima della prevalenza è risultato essere un modello che conteneva gli effetti principali di queste tre variabili (CM, LPE, SDO), l'interazione tra CM e SDO e il termine che descriveva l'eterogeneità tra le fonti.

Il numero di casi stimati è risultato pari a 1930 pazienti (IC95% = 980-3880) che sommati ai casi osservati conducono a un totale di casi prevalenti nell'area geografica in studio pari a 4220 pazienti (IC95% = 3270-6170).

La completezza di accertamento della fonte primaria (CAD) è risultata essere del 47%,

**Tabella I**

Distribuzione dei casi di diabete per fonte di accertamento e percentuale di sovrapposizione tra le fonti.

Fonti	Osservati (N)	di cui identificati anche da [% (N)]					SDO	Totale sovrapposizione [% (N)]
		CAD	MMG	LAB	PRE	ESEN		
CAD	1976		92,9 1836	29,7 587	13,9 275	18,1 358	4,7 93	98,6 1949
MMG	1851	99,2 1836		26,3 486	13,5 249	17,5 324	4,5 83	99,4 1839
LAB	707	83,0 587	68,7 486		24,8 175	24,5 173	6,6 47	88,3 624
PRE	337	81,6 275	73,9 249	51,9 175		26,7 90	9,8 33	90,5 305
ESEN	483	76,2 368	69,2 334	35,8 173	18,6 90		3,3 16	81,8 395
SDO	152	61,2 93	54,6 83	30,9 47	21,7 33	10,5 16		69,1 105

CAD = Centro Antidiabetico; MMG = Medici di Medicina Generale; LAB = Laboratorio analisi; PRE = Archivio prescrizione dei presidi per la cura del diabete; ESEN = Archivio delle esenzioni dal contributo alle spese sanitarie; SDO = Archivio delle schede di dimissione ospedaliera.

**Tabella II**

Dipendenza tra coppie di fonti (odds ratio e intervalli di confidenza al 95%).

	MMG	LAB	PRE	ESEN	SDO
CAD	261,4 ( 151,4-452,4)	0,7 (0,5-0,9)	0,7 (0,5-0,9)	0,3 (0,3-0,4)	0,2 (0,2-0,3)
MMG		0,4 (0,3-0,4)	0,6 (0,5-0,8)	0,4 (0,3-0,5)	0,3 (0,2-0,4)
LAB			2,9 (2,3-3,7)	1,3 (1,1-1,6)	1,0 (0,7-1,4)
PRE				1,5 (1,1-1,9)	1,7 (1,1-2,5)
ESEN					0,5 (0,3-0,7)

CAD = Centro Antidiabetico; MMG = Medici di Medicina Generale; LAB = Laboratorio analisi; PRE = Archivio prescrizione dei presidi per la cura del diabete ; ESEN = Archivio delle esenzioni dal contributo alle spese sanitarie; SDO = Archivio delle schede di dimissione ospedaliera.

(1976/4220), mentre quella del sistema di rilevazione a 6 fonti era del 54% (2290/4220).

La prevalenza di DM osservata è risultata pari al 5,1% (IC95% = 4,9%-5,3%). In entrambi i sessi si è osservato un incremento statisticamente significativo della prevalenza all'aumentare dell'età rispettivamente fino a 69 anni per i maschi e fino a 79 anni per le femmine (Tab. III). La popolazione femminile tra i 40 e i 79 anni di età era caratterizzata da un rischio di DM inferiore rispetto alla popolazione maschile; nella popolazione più anziana ( $\geq 80$  anni) la prevalenza diminuisce in modo significativo solo nel sesso maschile (9,9% vs. 16,5%) e non si osservano differenze significative tra i due sessi.

La standardizzazione per età conduce a una stima della prevalenza inferiore a quella grezza (4,4% vs. 5,1% rispettivamente) ed evidenzia una prevalenza di DM significativamente inferiore nel genere

femminile rispetto al genere maschile (4,0% vs. 4,8% rispettivamente).

La prevalenza stimata con il metodo cattura-ricattura è pari a 9,4% (IC95% = 7,3%-13,8%) e non si osservano differenze statisticamente significative tra i due sessi.

## DISCUSSIONE

Questo lavoro riporta i risultati preliminari di un studio di prevalenza condotto sui 44.864 residenti nel territorio della ASL 6 di Fabriano (Regione Marche) nel periodo giugno 1999-giugno 2000. I casi prevalenti sono stati individuati interrogando 6 fonti di informazione che sono risultate dipendenti le une dalle altre. Dall'analisi di tali dipendenze sono emersi alcuni aspetti interessanti. La forte associazione positiva presente tra CAD e



**Tabella III**

Prevalenza osservata e stimata e intervalli di confidenza al 95% nella popolazione della ASL 7 di Fabriano nel periodo 30 giugno 1999-30 giugno 2000.

Prevalenza osservata Età (anni)	Maschi			Femmine			Totale		
	Casi (N)	Popolazione (N)	Prevalenza (%)	Casi (N)	Popolazione (N)	Prevalenza (%)	Casi (N)	Popolazione (N)	Prevalenza (%)
< 40	49	10432	0,47 0,35-0,62	48	9735	0,49 0,36-0,65	97	20167	0,48 0,39-0,59
40-59	321	5681	5,65 5,06-6,28	171	5616	3,04 2,61-3,53	492	11297	4,36 3,99-4,75
60-69	356	2547	13,98 12,65-15,38	258	2912	8,86 7,85-9,95	614	5459	11,25 10,42-12,12
70-79	356	2146	16,59 15,04-18,23	409	3018	13,55 12,35-14,83	765	5164	14,81 13,86-15,81
> = 80	88	891	9,88 8-12,03	234	1886	12,41 10,95-13,98	322	2777	11,60 10,43-12,84
Totale	1170	21697	5,39 5,1-5,7	1120	23167	4,83 4,56-5,12	2290	44864	5,10 4,9-5,31
Prevalenza osservata standardizzata*			4,76 4,7-4,81			4,03 3,98-4,07			4,38 4,34-4,43
Prevalenza stimata con il metodo cattura-ricattura			7,67 6,54-9,82			10,64 7,14-20,16			9,41 7,29-13,75

\* = Valori standardizzati per età sulla popolazione italiana al 1 gennaio 2000.

MMG riflette l'intensa collaborazione tra il Centro Antidiabetico e i MMG della ASL, che ha portato questi ultimi a collaborare tutti allo studio, al contrario di quanto riportato in altre ASL italiane <sup>19</sup>, dove la collaborazione riguardava il 78% dei Medici.

I pazienti individuati dall'archivio SDO avevano una probabilità inferiore di essere individuati dal CAD e/o dai MMG, rispetto ai pazienti non ricoverati, al contrario di quanto osservato nello studio condotto a Casale Monferrato, dove CAD e MMG erano associati positivamente con l'archivio dei ricoveri ospedalieri <sup>24</sup>. Tale osservazione può avere una duplice spiegazione. Da un lato un buon livello di assistenza continua (come quello fornito dall'azione combinata della Medicina Generale e della cura presso un Centro specialistico) può, se non evitare, almeno limitare il ricovero in ospedale alle situazioni più gravi della malattia, dove la causa del ricovero diventa la complicità del diabete. In questo caso il codice ICD-IX, che identifica il motivo del ricovero, riguarda la patologia che rappresenta la complicità (ad es. amputazione) e il diabete può non essere menzionato nella SDO. D'altra parte, il ricovero ospedaliero può identificare un diabete precedentemente non diagnosticato, oppure la causa del ricovero e/o le terapie effettuate possono aver fatto precipitare un dismetabolismo latente. Ciò può giustificare una quota

di pazienti diabetici identificati solo dalla fonte SDO.

La prevalenza di diabete noto osservata, sia grezza che standardizzata per età, è risultata maggiore rispetto ai valori riportati in altri studi italiani, che vanno da un valore minimo di 2,1% <sup>5</sup> a un valore massimo di 3,2% <sup>17</sup>.

Il confronto dei valori di prevalenza è tuttavia difficile in quanto gli studi sono stati condotti con metodologie che differiscono sia per il numero e il tipo di fonti utilizzato che per l'accuratezza delle fonti stesse nella rilevazione dei casi di diabete. Inoltre solo uno degli studi pubblicati riporta la prevalenza standardizzata per età sulla popolazione italiana <sup>14</sup>. Le differenze osservate potrebbero, quindi, essere dovute oltre che a una diversa distribuzione delle caratteristiche dei pazienti – in primo luogo l'età – anche a differenze nella tipologia dell'assistenza erogata e nelle modalità di accesso alla stessa, come suggerito da altri Autori <sup>17</sup>. Ancora più difficile, e probabilmente poco informativo, risulta il confronto con gli studi epidemiologici condotti in Paesi diversi dall'Italia e in particolari gruppi etnici: ai motivi sopra citati si aggiungono profonde differenze negli stili di vita e nel patrimonio genetico. La distribuzione della prevalenza di DM osservata nello studio in funzione dell'età è simile a quella descritta dagli altri studi italiani e sembra confermare l'ipotesi che l'aumento della speranza di vita

media determini un aumento delle patologie cronico-degenerative nella popolazione più anziana. Il decremento della prevalenza di DM che si osserva nella popolazione maschile di 80 anni o più, può essere dovuto alla presenza di "un effetto sopravvivenza"; è noto infatti che i soggetti affetti da diabete muoiono in età più giovane rispetto ai soggetti non affetti dalla malattia. Tale ipotesi è supportata dall'osservazione che il decremento non si osserva nelle donne, dove la speranza di vita è maggiore che negli uomini e quindi il possibile "effetto sopravvivenza" potrebbe essere spostato in avanti rispetto all'età.

La capacità di accertamento stimata con il metodo cattura-ricattura è risultata, nel nostro studio, pari al 54% mentre gli altri Autori italiani riportano valori di completezza che variano dal 76%<sup>19</sup> al 99%<sup>17</sup>. Tali differenze possono essere dovute a diversi fattori. In primo luogo i 5 studi italiani che applicano il metodo cattura-ricattura<sup>9 11 13 17 19</sup>, presentano delle differenze metodologiche che riguardano non solo il numero e tipo di fonti, ma anche la proporzione di sovrapposizione tra queste ultime, il metodo di stima dei casi prevalenti utilizzato, la valutazione dell'eterogeneità nelle fonti e i metodi di analisi della validità del modello. È noto che tali differenze possono influenzare le stime di prevalenza in modo importante<sup>22 28-31</sup>. In secondo luogo la completezza di accertamento può variare in funzione di alcune caratteristiche della malattia, come la sua

durata e la terapia somministrata<sup>19</sup>. Infine i modelli di stima della prevalenza usati nel nostro studio e negli altri studi italiani presentano degli importanti limiti metodologici che possono influenzare la variabilità delle stime di prevalenza<sup>24</sup>.

## CONCLUSIONI

Il nostro studio sottolinea l'importanza di poter disporre di una conoscenza della diffusione dell'epidemiologia del DM anche, e soprattutto, a livello dello specifico territorio in cui poi si dovranno applicare le strategie di programmazione degli interventi sanitari. Gli studi di prevalenza locali possono fornire un valido contributo a tale conoscenza, sotto la condizione che vengano utilizzate più di due fonti di rilevazione dei casi di DM e che sia applicata una metodologia di studio affidabile. Il metodo cattura-ricattura, pur presentando notevoli vantaggi in termini di controllo degli errori sistematici e possibilità di ridurre il numero delle fonti da interrogare, deve essere applicato con estrema cautela, dopo aver approfondito la conoscenza del contesto sociale e sanitario dell'area in studio e prevedendo sempre la conduzione di un'analisi della validità del modello utilizzato. Il nostro studio sta procedendo in questa direzione, valutando la validità del modello di analisi di cui si sono presentati i risultati preliminari.

## BIBLIOGRAFIA

- King H, Rewers M, WHO Ad Hoc Diabetes Reporting Group. *Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults*. Diabetes Care 1993;16:157-77.
- Narayan KM, Gregg EW, Engelgau MM, Moore B, Thompson TJ, Williamson DF, et al. *Translation research for chronic disease: the case of diabetes*. Diabetes Care 2000;23:1794-8.
- Savagnone E, Cappello F, Caruso V, Galvano L, Mangione G, Nicolosi G, et al. *Indagine epidemiologica sul diabete mellito nella popolazione di Pantelleria (Sicilia). Note preliminari*. G Ital Diabetol 1985;5:71-80.
- Muntoni S, Pintus F, Mascia P, Pintus P, Cabiddu G, Tronci P, et al. *Indagine epidemiologica sul diabete noto ed ignorato in Sardegna*. G Ital Diabetol 1988;8:311.
- Erle G, Gennaro R, Lara L, Basso A, Mingardi R, Piva I. *Studio epidemiologico del diabete mellito nell'USL di*
- Vicenza. *Proposta di un nuovo metodo di indagine*. G Ital Diabetol 1988;8:23-9.
- Garancini P, Gallus G, Calori G, Formigaro F, Micossi P. *Incidence and prevalence rates of diabetes mellitus in Italy from routine data: a methodological assessment*. Eur J Epidemiol 1991;7:55.
- Segalini G, Micheli A, Calasso F, Rocca A, Musacchio N, Galli C. *Frequenza del diabete mellito in un comune dell'hinterland milanese*. Epidemiologia e Prevenzione 1991;48-49:155-6.
- Vaccaro O, Imperatore G, Ferrara A, Palombini R, Riccardi G. *Epidemiology of diabetes mellitus in southern Italy: a case-finding method based on drug prescriptions*. J Clin Epidemiol 1992;45:835-9.
- Bruno G, Barbero G, Vuolo A, Pisu E, Pagano G. *A population-based prevalence survey of known diabetes mellitus in Northern Italy based upon multiple independent sources of ascertainment*. Diabetologia 1992;35:851-6.
- Allotta G, Fallaci A, Basciano F, Novara F, Fanfara G, Voltaggio C, et al. *Progetto EGADIAB: indagine epi-*



- demologica sul diabete mellito di tipo 2 (non-insulino dipendente) noto e ignoto nelle isole Egadi.* G Ital Diabetol 1993;13:303-8.
- 11 Di Cianni G, Benzi R, Giannarelli R, Orsini P, Villani G, Ciccarone AM, et al. *A prevalence study of known diabetes mellitus in Tuscany assessed from pharmaceutical prescriptions and other independent sources.* Acta Diabetol 1994;31:87-90.
  - 12 Tosetti C, Brunetti R, Morselli Labate AM, Ongari M, Facci A, Napoli A, et al. *Indagini di massa per il riconoscimento di diabete mellito e ridotta tolleranza glucidica. Risultati di un'esperienza in un'area extraurbana.* G Ital Diabetol 1994;14:135-9.
  - 13 D'Alessandro A, Damato A, De Pergola G, Lollino G, Giorgino R. *Combining three different sources as a valid tool to identify known diabetic patients: use in a prevalence study in an Italian local health unit.* Diabete Metab 1994;20:265-70.
  - 14 Garancini P, Sergi A, Lazzari P, Gallus G. *Epidemiology of known diabetes in Lombardy, north Italy. Clinical characteristics and methodological aspects.* Acta Diabetol 1995;32:268-72.
  - 15 Garancini P, Calori G, Ruotolo G, Manara E, Izzo A, Ebbli E, et al. *Prevalence of NIDDM and impaired glucose tolerance in Italy: an OGTT-based population study.* Diabetologia 1995; 38:306-13.
  - 16 Muggeo M, Verlato G, Bonora E, Bressan F, Girotto S, Corbellini M, et al. *The Verona diabetes study: a population-based survey on known diabetes mellitus prevalence and 5-year all-cause mortality.* Diabetologia 1995;38:318-25.
  - 17 Fabietti PG, Santeusano F, Iorio M, Messini B, Giovannini G, Nicolucci A, et al. *Prevalence of known diabetes mellitus in a central region of Italy.* Diab Nutr Metab 1996;9:3-8.
  - 18 Frongia O, Mastinu F, Sechi GM. *Prevalence and 4-year incidence of insulin-dependent diabetes mellitus in the province of Oristano (Sardinia, Italy).* Acta Diabetol 1997;34:199-205.
  - 19 Verlato G, Muggeo M. *Capture-recapture method in the epidemiology of type 2 diabetes: a contribution from the Verona Diabetes Study.* Diabetes Care 2000;23:759-64.
  - 20 Williams R. *Ascertainment, prevalence, incidence and temporal trends.* In: Ekoé JM, Zimmet P, Williams R, eds. *The epidemiology of diabetes mellitus.* Chichester, UK: John Wiley & Sons Ltd 2001:65.
  - 21 Ismail AA, Gill VG. *The epidemiology of type 2 diabetes and its current measurement.* Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 1999;13:197-220.
  - 22 International Working Group for Disease Monitoring and Forecasting. *Capture-recapture and multiple-record systems estimation II: history and theoretical development.* Am J Epidemiol 1995;142:1047-58.
  - 23 Hook EB, Regal RR. *Recommendations for presentation and evaluation of capture-recapture estimates in epidemiology.* J Clin Epidemiol 1999;52:917-26.
  - 24 Bruno G, LaPorte RE, Merletti F, Biggeri A, McCarty D, Pagano G. *National Diabetes Programs Application of capture-recapture to count diabetes?* Diabetes Care 1994;6:548-56.
  - 25 World Health Organization Study Group. *Diabetes Mellitus.* WHO technical report Series 727. Geneva: WHO 1985.
  - 26 Alberti KGGM, Zimmet PZ for the WHO Consultation. *Definition diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part I: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of WHO Consultation.* Diabetic Medicine 1988;15:539-53.
  - 27 Greenacre MJ. *Theory and application of correspondence analysis.* London: Academic Press 1984.
  - 28 Darroch JN, Fienberg SE, Glonek GFV, Junker BW. *A three-sample multiple-recapture approach to census population estimation with heterogeneous catchability.* J Am Stat Ass 1993;88:1,137-48.
  - 29 Hook EB, Regal RR. *Capture-recapture methods in epidemiology: methods and limitations.* Epidemiol Rev 1995;17:243-64.
  - 30 Regal RR, Hook EB. *Goodness-of-fit based confidence intervals for estimates of the size of a closed population.* Stat Med 1984;3:287-91.
  - 31 Hook EB, Regal RR. *Accuracy of alternative approaches to capture-recapture estimates of disease frequency: internal validity analysis of data from five sources.* Am J Epidemiol 2000;152:771-9.

### Ringraziamenti

Si ringraziano per la preziosa collaborazione allo studio:  
 Direttore Sanitario Aziendale: Venanzoni P.  
 Medici di Medicina Generale: Antonella M.D., Apolloni L.S., Bravetti E., Burattini R., Carloni A. Carloni M., Carlucci G., Castellani F., Covanti M., Faraoni M., Fioranelli F., Folisi M.G., Franceschini G., Francolini L., Gasparetti R., Gatti M., Giacalone A., Giombi M., Latini M., Marcellini F., Martorelli M., Maurizi M., Melchiorre M., Mendicini L., Molinelli V., Montecchiani D., Morichi P., Ottoni G., Pagani D., Pagnani L., Pavoni C., Placido G., Rosi C., Rossi S., Saitta G., Scuppa C., Sonaglia M., Spuri Capesciotti L., Spuri D., Stroppa F., Tambini E., Tiberi P., Varani G.  
 Servizio Farmaceutico Territoriale: Coccioni L., Pierdominici M.N.  
 Laboratorio Analisi: Cipriani S.  
 Osservatorio Epidemiologico Aziendale: Deales A., Ottaviani M., Paris L.  
 Centro Anti Diabetico: Antonelli G.

### **SEZIONE DI AUTOVALUTAZIONE**

1. Quale metodologia è maggiormente efficace nella stima di prevalenza del diabete di tipo 2?
  - a. registro esenti nticket per diabete
  - b. sistema di cattura e ricattura su più fonti
  - c. database dei Servizi di Diabetologia
  - d. cartelle informatiche dei MMG
2. Qual è il numero ottimale delle fonti di dati?
  - a. due
  - b. il maggior numero possibile
  - c. cinque
3. Sulla base dell'indagine epidemiologica svolta nel territorio marchigiano, qual è risultata la prevalenza del diabete?
  - a. 3,5%
  - b. 5,1%
  - c. 6,9%
  - d. 7,4%
4. La prevalenza della malattia diabetica è maggiore:
  - a. nel sesso maschile
  - b. nel sesso femminile
  - c. la differenza non è significativa
5. Quale tra i seguenti fattori appare indispensabile ad un efficace metodo di rilevazione epidemiologica:
  - a. la disponibilità dei registri ospedalieri regionali
  - b. la partecipazione dei MMG
  - c. la possibilità di integrare i dati raccolti

# Caso clinico

## Ictus e diabete mellito: Paola pensionata di anni 65

### 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 esposte 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

Paola: 65 anni, pensionata, vive in casa da sola.

- Anamnesi: ipertensione arteriosa (IA) da 10 anni (in terapia con enalapril 20 mg), diabete mellito (DM) di tipo 2 ben controllato con dietoterapia ( $HbA_{1c} < 7\%$  agli ultimi tre controlli eseguiti semestralmente).
- Sintomatologia riferita: palpitazioni da circa un'ora.
- Obiettività: aritmia tachifrequente (150 b/min), totalmente aritmica.
- Esami alterati: ECG effettuato in Pronto Soccorso (PS) all'ingresso: fibrillazione atriale ad alta risposta ventricolare (150 b/min).
- Ecocardiogramma: ipertrofia concentrica ventricolo sinistro, non dilatazione atrio sin. In PS l'episodio di fibrillazione atriale viene convertito a ritmo sinusale entro un'ora con propafenone ev.
- Dimessa il giorno stesso in ritmo sinusale con diagnosi di: fibrillazione atriale parossistica e con terapia con antiaggregante, propafenone 150 mg x 2 ed enalapril 20 mg.

### 1° STEP

Paola di 65 anni, pensionata e nubile, che vive da sola in una piccola casa rurale all'estrema periferia del Paese, mi chiama per in visita domiciliare perché avverte palpitazioni.

Prima di uscire dallo studio, consulto rapidamente la cartella clinica

### Angelo Rossi

Area Metabolica SIMG,  
Brescia

### Obiettivi

- *Valutare il rischio cardio-vascolare globale in un paziente iperteso e diabetico*
- *Diagnosticare e trattare il paziente con fibrillazione atriale*
- *Impostare una corretta terapia non farmacologica e farmacologica in un paziente con fibrillazione atriale con multipli fattori di rischio per ictus: ipertensione, diabete, obesità, fibrillazione atriale, pregressa ischemia cerebrale*
- *Ottimizzare il percorso del paziente con ictus all'interno della rete dei servizi territoriali*

### Corrispondenza

rossi.angelo@aliceposta.it

rilevando che Paola è affetta da IA da 10 anni e da circa 1 anno da diabete mellito di tipo 2, ben controllato con dietoterapia ( $HbA_{1c} < 7\%$  agli ultimi 3 controlli eseguiti semestralmente); ha abitudini di vita piuttosto sedentarie e un *body mass index* (BMI) di 27; fuma da più di 40 anni 10 sigarette al dì e beve due bicchieri di vino ai due pasti principali. La media delle ultime tre pressioni controllate in ambulatorio è di 143/90 mmHg. Il colesterolo totale misurato circa un anno prima è di 180 mg/dl. Il padre era deceduto per infarto all'età di 50 anni.

A domicilio, l'esame obiettivo mette in evidenza: pressione arteriosa (PA) 150/90 mmHg e aritmia totale tachifrequente (150 b/min). Decido, pertanto, di inviare la paziente in PS con sospetto di fibrillazione atriale parossistica. Consiglio alla paziente di presentarsi all'Ospedale Civile della Città (distante 30 km, ma dotato di un ottimo reparto di cardiologia); Paola però sceglie fermamente l'ospedale del Paese, anche per "non disturbare" il vicino di casa che si era reso disponibile ad accompagnarla con l'automobile.

Gli esami effettuati in PS danno i seguenti risultati:

- ECG: fibrillazione atriale ad elevata risposta ventricolare (150 b/min);
- ecocardiogramma: ipertrofia concentrica del ventricolo sinistro con conservata funzione sistolica ed assenza di dilatazione atriale sinistra.

L'episodio di fibrillazione atriale è convertito in ritmo sinusale con propafenone ev. e la paziente è dimessa il giorno stesso con diagnosi di "fibrillazione atriale parossistica" e con la seguente terapia: antiaggregante, propafenone 150 mg x 2 ed enalapril 20 mg/die.

## Domande

- 1) Qual è il rischio cardiovascolare (RCV) globale della paziente secondo le *Linee Guida dell'ESH-ESC 2003*?
- 2) La terapia antiipertensiva precedente il ricovero era adeguata?
- 3) Siete d'accordo con la terapia prescritta dal PS alla dimissione?

## Risposte

- 1) Secondo le *Linee Guida ESH-ESC 2003*<sup>1</sup> la paziente ha un rischio aggiunto molto alto: danno d'organo (ipertrofia ventricolare sinistra) + diabete mellito (considerato equivalente a

danno d'organo) + fumo + IA grado I + familiarità per malattia cardiovascolare precoce. Bisogna ricordare che il danno d'organo da solo e il diabete mellito da solo basterebbero per considerare il paziente ad alto RCV.

- 2) Nella paziente la terapia antiipertensiva non era adeguata. Le citate linee guida raccomandano, infatti, il raggiungimento di valori pressori  $< 130/80$  mmHg nel paziente diabetico. I risultati dell'UKPDS<sup>2</sup> dimostrano, infatti, che la terapia antiipertensiva, se efficacemente condotta, riduce drasticamente le complicanze micro- e macrovascolari anche indipendentemente dal controllo glicemico, con una riduzione del rischio di infarto del miocardio del 39%.
- 3) Secondo le *Linee Guida Spread 2003*<sup>3</sup>, nel paziente con fibrillazione atriale non valvolare di età compresa fra 65 e 75 anni, è indicata la terapia anticoagulante orale mantenendo un INR tra 2 e 3, purché il paziente non presenti rischi emorragici. Nel caso specifico è possibile accettare (con qualche riserva) la prescrizione dell'antiaggregante sia perché si tratta di un primo episodio di fibrillazione atriale sia per l'"apparente" breve durata del medesimo. Per quanto riguarda la terapia antiipertensiva essa andrà rivalutata ed adeguata in base a quanto discusso nel punto 2.

## 2° STEP

Una più attenta valutazione dei valori pressori dopo l'episodio di fibrillazione atriale, mi convincono ad associare all'enalapril un diuretico a basso dosaggio (idroclorotiazide 12,5 mg) fino a raggiungere il target pressorio di 130-80 mmHg. Dopo circa tre mesi la paziente mi telefona riferendo (con una certa difficoltà nell'articolazione delle parole) formicolii all'arto superiore di destra, difficoltà nella scrittura e di aver notato allo specchio una deviazione della bocca.

Sulla base di ciò provvedo ad inviare la paziente al PS del locale ospedale (tramite il 118), che a sua volta (dopo aver effettuato una TAC encefalo, risultata negativa) la trasferisce nel reparto di Medicina. Tre giorni dopo Paola viene dimessa con diagnosi di Attacco Ischemico Transitorio (TIA). L'unico accertamento patologico risultava essere l'ecolor-doppler dei tronchi seno aortici ("stenosi dell'arteria carotide interna dx del 30%"). La terapia proposta alla dimissione era la seguente: propafenone 150 x 2, terapia anticoa-

gulante orale, enalapril 20 mg + idroclorotiazide 12,5 mg.

## Domande

- 1) Quali domande avreste fatto a Paola durante la sua telefonata di richiesta di assistenza?
- 2) In quanto tempo deve garantire l'effettuazione di una TAC un PS che si occupa adeguatamente di *stroke*?
- 3) A quanto dev'essere mantenuto l'INR della paziente?
- 4) Di quanto aumenta il rischio di ictus la presenza di un pregresso TIA?

## Risposte

- 1) Sebbene non sia sempre proponibile l'uso di interviste telefoniche standard, potrebbe essere utile tenere presente la *Cincinnati Prehospital Stroke Scale* composta da tre domande irrinunciabili da fare ad un paziente con sospetto *stroke*. *Paresi facciali*: chiedere al paziente di sorridere o di mostrare i denti e chiedere di notare se entrambi i lati della faccia si muovono ugualmente (normale) o se un lato non si muove bene come l'altro (non normale). *Deficit motorio*: chiedere al paziente di estendere gli arti superiori per 10 secondi mentre tiene gli occhi chiusi e chiedere se un familiare nota se uno non si muove o uno cade, quando confrontato all'altro (non normale). *Anomalie del linguaggio*: chiedere al paziente di ripetere una frase (ad esempio "trecentotrentatreesimo reggimento della cavalleria") e notare se egli usa le parole correttamente con linguaggio fluente (normale), se strascica le parole o le usa in modo inappropriato o è incapace di parlare (non normale). L'alterazione anche di uno solo dei tre segni è fortemente suggestiva per un ictus.
- 2) Ogni struttura che riceve malati con ictus dovrebbe garantire, come livello minimo di assistenza, l'esecuzione di:
  - TAC entro 24 ore;
  - valutazione da parte di personale medico esperto nella gestione dell'ictus;
  - attivazione di personale paramedico (terapisti della riabilitazione) entro 24-48 ore.
- 3) L'INR di un paziente con episodi di fibrillazione atriale non valvolare, senza controindicazioni alla terapia anticoagulante, deve essere mantenuto entro un *range* di 2-3.
- 4) La presenza di un pregresso TIA aumenta il

rischio di ictus di 10 volte rispetto alla popolazione generale.

## 3° STEP

La paziente effettua per circa 3 mesi la terapia anticoagulante (con regolare misurazione dell'INR), ma successivamente la sospende (con passaggio alla terapia antiaggregante) sia per il "terrore" delle complicanze emorragiche sia per le "insuperabili difficoltà" ad eseguire ogni settimana l'INR.

Dopo sei mesi, la paziente ha un ictus che le provoca un'emiplegia destra. Dopo 40 giorni di fisioterapia riabilitativa (in regime di ricovero) ella viene dimessa con una compromissione funzionale del 30% alla scala BADL.

La sorella di Paola si rende disponibile ad assisterla (trasferendosi anche presso l'abitazione della mia paziente). Attivo pertanto, il servizio di assistenza domiciliare integrata (ADI) tramite la UVM (Unità Valutativa Multidimensionale Distrettuale) per un ulteriore ciclo di terapia riabilitativa.

## Domande

- 1) Qual è il periodo ottimale per il raggiungimento del massimo recupero funzionale in un paziente con ictus?
- 2) Quali sono le principali scale per la misurazione dello stato funzionale e per individualizzare il trattamento riabilitativo del paziente con ictus?
- 3) Quali sono i servizi attivabili sul territorio in un caso simile che necessita di riabilitazione estensiva intermedia e non intensiva?

## Risposte

- 1) Il periodo ottimale per il raggiungimento del massimo recupero funzionale in un paziente con ictus è il primo trimestre, anche se un parziale recupero si può ottenere fino al secondo.
- 2) Le scale correntemente utilizzate per la valutazione dello stato funzionale sono: la FIM, la Barthel e il *Mini-Mental-State Examination* (MMSE).
- 3) I servizi attivabili in un caso simile sono: ADI, servizi di recupero e riabilitazione funzionale, lungodegenza, residenza sanitaria assistenziale (RSA) e ricovero diurno integrato.



## BIBLIOGRAFIA

- <sup>1</sup> *European Guidelines of hypertension – European Society of Cardiology Guidelines for the Management of arterial hypertension.* J Hypertens 2003;21:1011-53.
- <sup>2</sup> *UK Prospective Diabetes Study Group Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38.* Br Med J 317:703-13.
- <sup>3</sup> *SPREAD: Ictus cerebrale: linee guida italiane.* Milano: Health srl 1999.
- <sup>6</sup> *Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention.* Eur Heart J 1998;19:1434-503.
- <sup>7</sup> *Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial.* Lancet 1998;351:1755-62.
- <sup>8</sup> *Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.* Diabetes Care 1997;20:1183-97.
- <sup>9</sup> *World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of Diabetes Mellitus and its complications. Report of a WHO Consultation. Part 1. Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus.* Geneva: World Health Organization 1999.
- <sup>10</sup> *American Diabetes Association. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.* Diabetes Care 2001;24(Suppl 1):S5-S20.
- <sup>11</sup> *The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators (HOPE).*
- <sup>12</sup> *Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators (HOPE). Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on death from cardiovascular causes, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients.* N Engl J Med 2000;342:145-53.
- <sup>13</sup> *Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations 2001.* Diabetes Care 2001;24(Suppl 1):S62-3.

## BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

- <sup>1</sup> *Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The VII report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, and treatment of high blood pressure.* Hypertension 2003;42:1206-52.
- <sup>2</sup> *Evaluation and treatment of high blood pressure.* Arch Intern Med 1997;157:2413-46.
- <sup>3</sup> *1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee.* J Hypertens 1999;17:151-83.
- <sup>4</sup> *British Hypertension Society. Guidelines for Hypertension management 1999: summary.* BMJ 1999;319:630-5.
- <sup>5</sup> *Mancia G, Sega R, Milesi C, Cesana G, Zanchetti A. Blood Pressure control in the hypertensive population.* Lancet 1997;349:454-7.

# Report Congressi e Convegni

## 2° Congresso Nazionale Aree Cardiovascolare e Metabolica della SIMG

**“LA PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE IN ITALIA”  
*PALERMO, 25 SETTEMBRE 2004***

**Gerardo Medea**  
Area Metabolica, SIMG  
Brescia

L'impegno è stato mantenuto. A distanza di due anni dal I congresso nazionale delle Aree Cardiovascolare e Metabolica della SIMG, l'iniziativa è stata ripetuta con identico successo il 25 settembre 2004 a Palermo, con un congresso interamente dedicato alla prevenzione cardiovascolare in Italia.

La SIMG ha fortemente voluto e sostenuto quest'iniziativa, affinché nell'Anno del Cuore, anche la Medicina Generale potesse far sentire la sua autorevole presenza ed opinione.

Il tema è di quelli che non ammette silenzi ed omissioni. È troppo alto, infatti, il tributo di vite umane perse ogni anno (300.000 solo nei soggetti < 65 anni) a causa delle malattie cardio-metaboliche. In Italia il 44% di tutti i decessi è attribuibile a malattie cardiovascolari; la cardiopatia ischemica è la prima causa di morte (28%) e gli accidenti cerebro-vascolari sono al terzo posto (13%).

Anche i costi sociali sono enormi: basta solo ricordare che il 23,5% della spesa farmaceutica (pari al 1,34 % del PIL) è destinato a farmaci per il sistema cardiovascolare.

La Medicina Generale è in prima linea in questa difficile battaglia, poiché oltre il 60% delle morti evitabili in ambito cardiovascolare possono ottenersi grazie alla prevenzione primaria (attuabile quasi esclusivamente dai Medici di Medicina Generale) e solo una minima parte mediante la diagnosi precoce e la terapia.

Di questi problemi hanno animatamente discusso, nelle quattro sessioni del congresso, epidemiologi, cardiologi, diabetologi e Medici di Famiglia, facendo il punto sulla gestione del rischio cardiovascolare in Italia, sulla base delle evidenze scientifiche disponibili e dei progetti di ricerca in corso.

Con un unico grande e vero protagonista: *Health Search*. L'istituto di ricerca della SIMG, infatti, oltre ad essere stata la fonte d'informazioni per numerose ricerche in ambito cardiovascolare e metabolico pubblicate su autorevoli riviste internazionali, ha anche fornito il supporto di dati a molte delle relazioni congressuali. È stata così sviluppata una fotografia chiara ed inequivocabile di quanto, in tali argomenti, avviene quotidianamente negli ambulatori dei Medici di famiglia italiani.

---

**Corrispondenza**

medea.gerry@numerica.it

E se da un lato si è convenuto che la prevenzione cardiovascolare non è una questione d'esclusiva pertinenza medica, ma coinvolge (forse in modo ancor più importante) le Istituzioni (Stato, Regioni, Scuole, ASL, ecc.) e i mass-media, dall'altro è apparsa chiara la necessità di definire pratici strumenti di valutazione ed intervento, applicabili soprattutto nell'ambito delle cure primarie.

A tal proposito, il progetto Rischio Assoluto Cardiovascolare Epidemiologia (RIACE), promosso dalla neonata Agenzia del Farmaco (AIFA) e presentato ufficialmente dalla dott.ssa Giampaoli dell'Istituto Superiore di Sanità, dovrebbe valutare la praticabilità e la resa delle carte del rischio in Medicina Generale, definendo una volta per tutte

il profilo di rischio cardiovascolare della popolazione italiana.

Il progetto, d'imminente attuazione, coinvolgerà in via prioritaria un folto gruppo di Medici di Medicina Generale italiani.

L'importanza dei temi trattati e le numerose iniziative di ricerca in campo cardiovascolare e metabolico hanno indotto gli organizzatori a "raddoppiare".

Invece che biennale il prossimo appuntamento con il Congresso delle Aree Cardiovascolare e Metabolica della SIMG è già fissato per settembre del 2005 (anziché il 2006).

A dimostrazione che la Medicina Generale nell'ambito della prevenzione cardiovascolare vuole esserci e contare sempre di più.

# Notizie dal WEB

## L'ictus cerebrale

### [www.spread.it](http://www.spread.it)

Sito delle linee guida italiane per la prevenzione e il trattamento dell'ictus cerebrale. È il frutto dell'attività delle principali società scientifiche che si occupano di argomenti cardio- e cerebrovascolari. Riporta, scaricabili dal sito (in italiano ed in inglese), il documento completo ed il documento di sintesi che fanno riferimento alle evidenze scientifiche disponibili al 2003 con il relativo *grading* di evidenza. Sono scaricabili dal sito anche le diapositive in *Powerpoint* con argomenti che vanno dalla prevenzione primaria alla riabilitazione utilizzabili per corsi di aggiornamento finalizzati all'implementazione delle linee guida medesime. \*\*\*\*

### [www.pnlg.it](http://www.pnlg.it)

Sito del Programma Nazionale Linee Guida (ISS/ASSR). Ha come scopo l'elaborazione sistematica delle linee guida italiane. Utilissima la banca dati di confronto fra le principali linee guida internazionali con argomenti che spaziano dall'ictus, al diabete, etc.

Le linee guida sono sottoposte ad un confronto metodologico su: gruppo multidisciplinare, *grading* delle raccomandazioni, bibliografia, leggibilità e rilevanza clinica. \*\*\*\*

### [www.who.int/diabetes/en](http://www.who.int/diabetes/en)

Sito dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) che riporta il programma dell'OMS relativamente alla malattia diabetica oltre a notizie, programmi di ricerca e documenti (in inglese). \*\*\*

### [www.cdc.gov/diabetes/](http://www.cdc.gov/diabetes/)

Sito sul diabete curato dal *National Center for Disease Prevention and Health Promotion* statunitense. Presenta novità, dati epidemiologici statunitensi, progetti di implementazione di linee guida e programmi di prevenzione (in inglese). \*\*\*\*

**Angelo Rossi  
Gerardo Medea**  
Area Metabolica,  
SIMG Brescia

### Corrispondenza

rossi.angelo@aliceposta.it  
medea.gerry@numerica.it

## [www.diabetes.org/home.jsp](http://www.diabetes.org/home.jsp)

Sito dell'Associazione Diabetici Americana. Si occupa di promuovere la ricerca e di divulgazione (in inglese). \*\*\*

## <http://www1.va.gov/health/diabetes/default.htm>

Sito della *Veterans Administration Diabetes Programme*. Riporta una raccolta di linee guida sul diabete, bibliografia e links. \*\*\*

## <http://www.ndep.nih.gov/>

Sito governativo statunitense che riporta il programma educativo nazionale sul diabete. Contiene materiale divulgativo per pazienti e professionisti. \*\*\*

### Giudizio autoreferenziale

- \*\*\*\* ottimo
- \*\*\* buono
- \*\* sufficiente
- \* scarso



# *Una pagina per il paziente*

## La prevenzione delle fratture di femore nell'anziano

### La frattura di femore:

- è l'evento fratturativo più temibile nell'anziano
- si associa spesso a disabilità e perdita di autonomia
- ha un alto costo sociale
- è provocata da una caduta

### Il rischio di caduta aumenta con l'avanzare dell'età per:

- il processo stesso d'invecchiamento
- l'uso di farmaci, ad esempio quelli antiipertensivi
- problemi di adattamento all'ambiente di vita
- la presenza di malattie come il M. di Parkinson ed il diabete mellito

### Il diabete può favorire le cadute per le possibili complicanze:

- oculari (a livello della retina)
- neurologiche (alterazioni della sensibilità dei piedi), o
- per perdita di coscienza per cali improvvisi della glicemia o della pressione arteriosa (ipotensione ortostatica)

### Il 50% delle cadute è legato all'ambiente in cui vive l'anziano

#### ... La casa con i suoi arredi:

- tappeti
- scendiletto
- scale
- superfici sdrucciolevoli
- soglie slivellate ...

#### ... La città con i luoghi d'incontro e di vita sociale:

- marciapiedi assenti o sconnessi
- cattiva manutenzione stradale
- assenza di panchine e vespasiani
- mancanza di ascensori negli edifici pubblici

La prevenzione delle fratture di femore (e non solo) si basa sulla prevenzione delle cadute, in piccola parte con intervento medico, in gran parte con interventi strutturali legati all'ambiente di vita domestico e sociale e con comportamenti e abitudini corrette.

### **Stefano Giovannoni**

Coordinatore Area  
Osteoarticolare, SIMG

### **Corrispondenza**

E-mail: [jovanste@tin.it](mailto:jovanste@tin.it)

## 20 REGOLE PER NON CADERE

1. Fare quotidianamente regolare attività motoria come camminare, fare ginnastica in gruppo.
2. Usare scarpe con suola di gomma e, in casa, pantofole e non ciabatte.
3. Avere cura dei piedi riducendo callosità dolorose.
4. Usare il bastone (canadese) se non si è sicuri nella marcia o si ha paura di cadere.
5. Non salire su seggiole o scale.
6. Applicare adesivi antisdrucciolo sui gradini delle scale.
7. Applicare corrimano alle scale.
8. Deporre stoviglie ed altri oggetti di uso quotidiano in sedi (pensili, mobili, armadietti) ben raggiungibili.
9. Usare poltrone e sedie con braccioli.
10. Usare tappetini antisdrucciolo nel pavimento del bagno, dentro la vasca e sul piano della doccia.
11. Fare uso di maniglie di sostegno nella vasca da bagno e nella doccia.
12. Non usare tappetini scendiletto.
13. Non usare cera per pavimenti, cavi volanti e tappeti, se non ben aderenti al pavimento.
14. Attendere qualche istante seduti prima di mettersi in piedi dalla posizione sdraiata.
15. Non alzarsi mai bruscamente dopo aver tenuto a lungo la posizione seduta.
16. Non cambiare bruscamente direzione durante la marcia.
17. Cercare sempre un appoggio saldo nei cambiamenti di posizione.
18. Limitare l'uso di farmaci tranquillanti o per indurre il sonno.
19. Ridurre l'uso dell'alcol.
20. Correggere difetti di vista (per i soggetti diabetici è necessario sottoporsi a regolari visite di controllo della vista e della retina).

# Sezione di autovalutazione

## Risposte ai precedenti questionari

### ARTICOLO 1

1. Nel diabetico tipo 2 il rischio relativo per ictus cerebrale è variabile tra:
  - a. 1-6
  - b. 2-5
  - c. **1,8-6**
  - d. 1,4-4
2. L'ictus cerebrale ischemico nel diabetico può essere dovuto da cause:
  - a. aterotrombotiche (grossi valori)
  - b. trombo emboliche
  - c. occlusione dei piccoli vasi
  - d. **tutte le precedenti**
3. Nella prevenzione primaria dell'ictus è indicato l'uso dell'ASA come antiaggregante nei diabetici con:
  - a. **almeno un fattore di rischio cardiovascolare**
  - b. almeno due fattori di rischio cardiovascolare
  - c. solo se il colesterolo totale è > 200 mg/dl e il colesterolo LDL è > 130 mg/dl
  - d. solo se vi è ipertensione arteriosa e microalbuminuria
4. Nel paziente con ictus in fase acuta è indicato dallo SPREAD l'uso dell'insulina a valori di glicemia:
  - a. > 300 mg/dl
  - b. **> 200 mg/dl**
  - c. > 140 mg/dl
  - d. > 160 mg/dl

### ARTICOLO 2

1. Quale metodologia è maggiormente efficace nella stima di prevalenza del diabete di tipo 2?
  - a. registro esenti nticket per diabete
  - b. **sistema di cattura e ricattura su più fonti**
  - c. database dei Servizi di Diabetologia
  - d. cartelle informatiche dei MMG
2. Qual è il numero ottimale delle fonti di dati?
  - a. due
  - b. **il maggior numero possibile**
  - c. cinque
3. Sulla base dell'indagine epidemiologica svolta nel territorio marchigiano, qual è risultata la prevalenza del diabete?
  - a. 3,5%
  - b. **5,1%**
  - c. 6,9%
  - d. 7,4%
4. La prevalenza della malattia diabetica è maggiore:
  - a. **nel sesso maschile**
  - b. nel sesso femminile
  - c. la differenza non è significativa
5. Quale tra i seguenti fattori appare indispensabile ad un efficace metodo di rilevazione epidemiologica:
  - a. la disponibilità dei registri ospedalieri regionali
  - b. la partecipazione dei MMG
  - c. **la possibilità di integrare i dati raccolti**

# *Notizie dal mondo della diagnostica*

## Se medico e paziente non parlano la stessa lingua

Nella terapia del diabete la comunicazione fra medico e paziente deve essere quanto più possibile chiara. Come fare se il paziente non capisce bene l'italiano? Roche Diagnostics in collaborazione con un team di Diabetologi ha realizzato dieci schede di educazione sanitaria e le ha fatte tradurre in 13 lingue parlate da due terzi delle persone immigrate in Italia.

È nata così l'iniziativa "Diabete per capirsi", recentemente premiata dal Tribunale dei Diritti del Malato.

È il paziente a gestire quotidianamente il suo diabete. Ma sono i medici a prendere le decisioni chiave, soprattutto a raccogliere e trasferire al paziente le informazioni necessarie. Il diabete insomma si cura con il dialogo.

Se medico e paziente non parlano, letteralmente, la stessa lingua sarà difficile raggiungere quel buon controllo glicemico necessario per diminuire l'incidenza e ritardare la comparsa delle complicanze micro e macrovascolari associate. E questo accade sempre più spesso. Circa cinque residenti su 100 non parlano l'italiano come lingua madre, quattro sono giunti – anche recentemente – da paesi esterni alla UE. Molti di loro, specialmente le donne, hanno scarse possibilità di imparare l'italiano.

L'esperienza di altri Paesi ha confermato come l'emigrazione e il radicale cambiamento di vita e di abitudini alimentari associato siano correlati a una incidenza più alta, un esordio più precoce e forse a una evoluzione più sfavorevole del diabete.

Raccogliendo il suggerimento di due Diabetologi, Valeria Manicardi ed Ezio Bosi, che da tempo operano in un contesto multiculturale come la provincia di Reggio Emilia, Roche Diagnostics ha realizzato uno strumento di informazione multilingue; dieci "schede", redatte appunto da Manicardi e Bosi, che descrivono in modo semplice e facilmente comprensibile i principali sintomi del diabete; la terapia, la dieta, le complicanze, i problemi connessi all'utilizzo degli strumenti per l'autocontrollo della glicemia, all'uso della insulina, delle penne.

La struttura a schede permette al medico di trasferire al paziente solo le informazioni in quel momento e in quel caso rilevanti, senza rischiare la confusione o l'inquietudine che la lettura di un intero manuale sul diabete potrebbe portare.

A queste si aggiunge una scheda da fotocopiare e consegnare il

paziente con indicazioni relative alla terapia, i riferimenti necessari in caso di urgenza e i dati per orientarsi negli adempimenti burocratici. Assai apprezzata la scheda "bilingue" che consente di porre le domande chiave per impostare l'anamnesi specifica.

Tradotte in 13 lingue (francese, inglese, arabo, indiano, albanese, russo, cingalese, spagnolo, tagalog, turco, cinese, urdu, romeno) queste schede permettono di parlare nella loro lingua con 1,7 milioni di persone residenti in Italia e provenienti da paesi non comunitari, vale a dire l'85% del totale.

La traduzione da parte di madrelingua esperti in medicina è stata coordinata da Logos, la principale agenzia di traduzioni europea con metodologie certificate.

Le schede in ogni lingua possono essere scaricate in formato Acrobat (PDF) da internet attraverso il sito [www.modusonline.it/percapirsi](http://www.modusonline.it/percapirsi) memorizzate sul proprio PC e stampate. L'accesso non è limitato ai soli medici.

I contenuti delle schede sono stati curati da Valeria Manicardi, Direttore Dipartimento Internistico dell'Ospedale di Montecchio, ed Ezio Bosi, Responsabile del Servizio di Diabetologia di Guastalla e Correggio, insieme alla sua équipe (Pietro Zanichelli e Simona Bedocchi) con particolare attenzione alle problematiche specifiche delle persone provenienti da culture differenti.

Il progetto chiamato "Diabete per capirsi" ha ottenuto il "Premio speciale della Giuria" dall'associazione Cittadinanza Attiva – Tribunale del Malato, la più importante fra le associazioni attraverso le quali la "società civile" dialoga con il sistema sanitario nazionale. La giuria del "Premio Alesini", ottenuto dalla AUSL di Reggio Emilia e ritirato da Valeria Manicardi, ha selezionato 165 progetti provenienti da tutta Italia e relativi a ogni possibile ambito sanitario e assistenziale.

"Il premio intitolato ad Andrea Alesini intende segnalare le 'buone pratiche in sanità' volta a raccogliere, diffondere e comunicare la sanità che funziona nel nostro paese" spiega Stefano Inglese, presidente del Tribunale dei Diritti del Malato.

Nella motivazione del premio, si fa riferimento a

come l'iniziativa permetta di migliorare "il rapporto fra struttura e paziente nei cittadini di altre etnie e favorire la piena conoscenza della condizione e l'autocontrollo domiciliare della malattia".

Il grande interesse riscontrato presso i Diabetologi ha convinto Roche Diagnostics ad adottare lo stesso approccio per problematiche più specifiche.

Da febbraio 2005 sarà possibile scaricare da internet un ulteriore set di 12 schede dedicate al diabete gestazionale e alla gravidanza delle donne con il diabete, redatte da Annunziata Lapolla, già coordinatore del Gruppo di Studio su Diabete e Gravidanza della Società Italiana di Diabetologia, insieme alla Presidente degli Operatori Sanitari Diabetologi Italiani (OSDI), Rosanna Toniato.

Anche queste schede potranno essere scaricate all'indirizzo [www.modusonline.it/percapirsi](http://www.modusonline.it/percapirsi), sia singolarmente sia come intero set in ciascuna delle 13 lingue.

#### Ma parlo arabo?

Residenti provenienti da paesi non UE che parlano come lingua madre una delle 13 lingue nelle quali sono state tradotte le schede di educazione sanitaria sul diabete e su diabete e gravidanza.

Lingua madre	Immigrati registrati	in %
Arabo	352.032	18%
Romeno	239.781	12%
Russo	203.478	11%
Albania	224.001	10%
Spagnolo	200.213	10%
Cinese	108.356	5%
Francese	92.411	5%
Tagalog*	74.030	4%
Polacco	69.318	3%
Urdu-Punjabi**	65,60	3%
Inglese	36.042	2%
Hindi	48.440	2,5%
Singalese***	43.425	2%
Turchia	8.870	0,5%
Totale	170.0462	85%
Altre	317.522	15%

\* = Lingua delle Filippine; \*\* = Lingue parlate in Pakistan, Bangla Desh ed in parte dell'India, \*\*\* = Lingua dello Sri Lanka.



## *Notizie dal mondo del farmaco*

### **Albuminuria come fattore predittivo di rischio cardiovascolare: effetto del Losartan *versus* Atenolo nei pazienti ipertesi con IVS**

L'albuminuria viene sempre più considerata un fattore di rischio cardiovascolare sia nei pazienti diabetici sia nei non diabetici <sup>1 2</sup>.

Diversi studi hanno dimostrato che l'albuminuria è un fattore predittivo indipendente di malattia cardiovascolare e di aumento di mortalità globale nei soggetti ipertesi <sup>3</sup>.

Gli All Antagonisti sembrano in grado di ridurre i livelli di albuminuria in misura maggiore di altri farmaci antipertensivi, soprattutto se questi ultimi non agiscono sul sistema renina-angiotensina <sup>4</sup>.

Ad oggi, non sono molti gli studi che hanno cercato di rilevare differenze tra gli effetti di diversi presidi antipertensivi sui livelli di albuminuria e i dati da essi emersi sono, in maggioranza, relativi a pazienti diabetici ed ipertesi <sup>5</sup>, ma mai soltanto ipertesi.

Lo studio LIFE è tra i pochi in cui sono stati studiati sia pazienti con semplice ipertensione che con ipertensione e diabete mellito <sup>6</sup>. Sul totale dei pazienti arruolati in questo studio è emerso che un aumento dei livelli di albuminuria si correla ad un incremento di probabilità di incorrere in un evento dell'endpoint primario composito (morte cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale, stroke non fatale). Tale probabilità aumenta di quasi 5 volte se si considera il decile di albuminuria maggiore e ciò si verifica in entrambi i gruppi di trattamento dello studio (Losartan ed Atenololo).

Lo studio LIFE ha dimostrato per la prima volta la superiorità di un trattamento antipertensivo rispetto ad un altro: a parità di controllo pressorio Losartan si è mostrato superiore ad Atenololo, riducendo del 13% un endpoint composito formato da mortalità cardiovascolare, ictus e infarto del miocardio. Il risultato è stato ottenuto soprattutto grazie alla riduzione del 25% del rischio di stroke, e, comunque, in assenza di qualsiasi differenza sull'efficacia antipertensiva dei due farmaci.

Un campione significativo della popolazione del LIFE è stato considerato in un sottostudio per esaminare l'esistenza di una relazione significativa tra albuminuria al basale ed effetti del Losartan *vs.* Atenololo sugli eventi cardiovascolari.

Gli 8206 pazienti sono stati seguiti per 4,8 anni, per un totale di 39.122 pazienti-anni. In entrambi i gruppi di trattamento (Losartan-Atenololo) si è raggiunta un'analoga riduzione della pressione arteriosa.

La Figura 1 mostra i cambiamenti mediani di albuminuria nei 5 anni di follow-up. Ad ogni anno la diminuzione di albuminuria è stata più pronunciata nel gruppo trattato con il Losartan rispetto a quello trat-

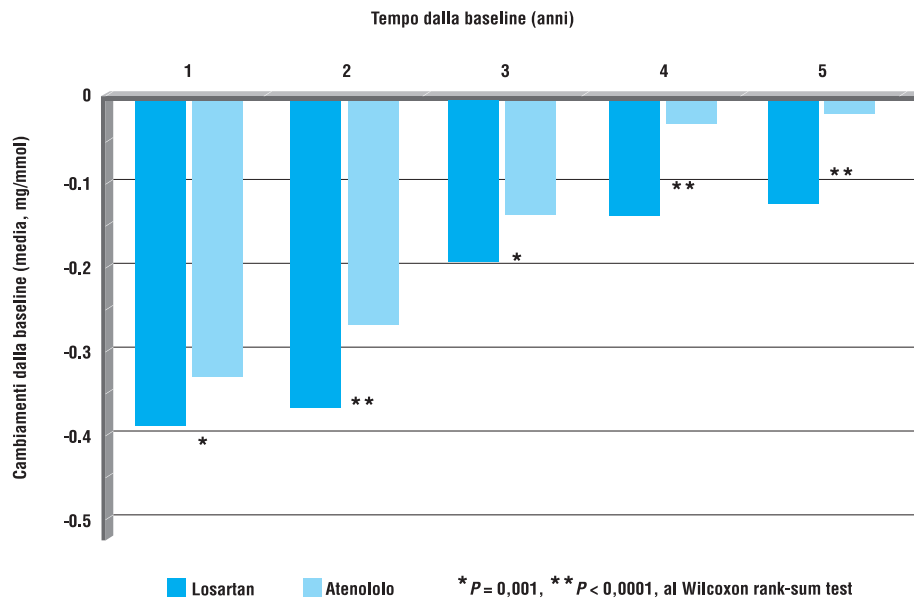


Fig. 1. Variazioni medie nell'albuminuria (albumina nell'urina/tasso di creatinina mg/mmol) sul trattamento con Losartan vs. Atenololo

tato con Atenololo. Al primo e secondo anno di follow-up, si è avuta una riduzione del 33% con Losartan in confronto al 25% dell'Atenololo. Il rischio di eventi cardiovascolari cresce all'aumentare dei livelli di albuminuria. È verosimile che circa un quinto della differenza a favore di Losartan sull'endpoint composito primario vada attribuito alla

maggiore riduzione di albuminuria indotta dal Losartan.

L'effetto del Losartan sull'albuminuria si aggiungerebbe, così, a quello sulla regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra, sull'escrezione di acido urico e, forse, ad altri ancora ignoti che hanno "fatto la differenza" tra i due antipertensivi studiati.

## BIBLIOGRAFIA

- Ibsen H, Wachtell K, Olsen MH, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, et al. Does albuminuria predict cardiovascular outcome on treatment with losartan versus atenolol in hypertension with left ventricular hypertrophy? A LIFE substudy. *J Hypertens* 2004;22:1805-11.
- Redon J, Williams B. Microalbuminuria in essential hypertension: redefining the threshold. *J Hypertens* 2002;20:353-5.
- Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, et al. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Ann Intern Med* 2003;139:901-6.
- Redon J, Rovira E, Miralles A, Julve R, Pascual JM. Factors related to the occurrence of microalbuminuria during antihypertensive treatment in essential hypertension. *Hypertension* 2002;39:794-8.
- Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870-8.
- Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.

# Notizie dal mondo del farmaco

## L'utilizzo di insulina glargine nei pazienti diabetici in nutrizione enterale totale

### INTRODUZIONE

Il Diabete Mellito (DM) rappresenta la patologia metabolica più diffusa e la sua prevalenza è in rapido aumento in tutto il mondo. È stato calcolato che interessa il 12,4% dei pazienti ospedalizzati negli Stati Uniti <sup>1</sup>. Il vertiginoso aumento della patologia e le associate complicanze d'organo rischiano di determinare gravi ripercussioni sull'aspettativa e sulla qualità di vita del singolo individuo e sui costi sociali della gestione della malattia <sup>2</sup>. Il DM è una malattia cronica caratterizzata da iperglicemia e alterazioni metaboliche che interessano carboidrati, proteine e lipidi. Gli obiettivi del trattamento medico nutrizionale intendono facilitare il paziente con DM di tipo 1 o 2 nel raggiungere un miglior controllo metabolico della malattia, riducendo la necessità del trattamento farmacologico e prevenendo le complicanze a breve e lungo termine <sup>3</sup>. Gli obiettivi del trattamento nutrizionale nel DM mirano: a) a mantenere livelli glicemici nella normalità o cercare di normalizzarli; b) a raggiungere e mantenere un ottimale profilo lipidico; c) ad assicurare un adeguato apporto calorico; d) a prevenire e/o ridurre le complicanze a breve termine quali ipo- o iperglicemie, così come le complicanze a lungo termine, più gravi (nefropatia, neuropatia, retinopatia, ipertensione e malattie cardiovascolari); e) a raggiungere un buono stato generale e una buona qualità di vita del paziente. Il razionale di una efficace nutrizione artificiale (NA) nel paziente affetto da DM è il mantenimento di una condizione di euglicemia, tenendo conto delle complesse interazioni fra i vari metabolismi e che tale situazione è il risultato di un perfetto equilibrio fra produzione endogena ed utilizzazione periferica del glucosio, nonché dell'apporto nutrizionale <sup>4</sup>. Quando questi pazienti richiedono un intervento nutrizionale di tipo artificiale, è necessario prestare particolare attenzione, poiché l'iperglicemia rappresenta di per sé una delle complicanze metaboliche più frequenti in corso di Nutrizione Parenterale ed Enterale <sup>5</sup>. I pazienti con Diabete in Nutrizione Enterale richiedono un'attenta sorveglianza per la facile insorgenza di alterazioni metaboliche quali l'iper- o ipoglicemia, l'alterata concentrazione lipidica, la disidratazione, gli squilibri elettrolitici. Il monitoraggio della glicemia e la relativa correzione con la terapia farmacologica ottengono il miglior mantenimento dei valori raccomandati. A tal riguardo gli studi presenti in

**S. Talevi**  
**P. Foglini**  
**E. Vitacolonna\***  
**P. Pantanetti**  
 U.O. di Diabetologia,  
 ASUR Zona  
 Territoriale 11, Fermo,  
 \* Dipartimento di  
 Medicina e Scienze  
 dell'Invecchiamento,  
 Università  
 "G. D'Annunzio",  
 Chieti

### Corrispondenza

Paola Pantanetti  
 p.pantanetti@asl11.mar  
 che.it

letteratura hanno suggerito, nei pazienti alimentati con formule enterali a flusso continuo, un protocollo che prevedeva la somministrazione di due o tre dosi di insulina intermedia, somministrata ogni 8-12 ore, per assicurare adeguati livelli ematici di glucosio <sup>6</sup>.

Tuttavia questo intervento terapeutico presentava il rischio di ipoglicemie, specialmente nei casi nei quali l'infusione delle miscele enterali si arrestava accidentalmente. Recentemente è stato segnalato in letteratura l'impiego dell'insulina glargine (LANTUS - Aventis), praticata in un'unica somministrazione, prima di coricarsi (*bedtime*), in un soggetto di 60 anni, in Nutrizione Enterale Totale, affetto da DM da circa due anni <sup>7</sup>. L'insulina glargine (HOE 901; 21A-Gly-30Ba-L-Arg30Bb-L-Arg-Human insulin) è il primo analogo dell'insulina ad azione lenta, prodotto con la tecnica del DNA ricombinante. La struttura della nuova insulina differisce da quella dell'insulina umana nativa per tre amminoacidi (posizione 21 della catena A, dove l'Asparagina è sostituita da Glicina ed estremità C terminale della catena B, dove sono aggiunte due Arginine). L'insulina glargine è solubile a pH acido e meno solubile a pH fisiologico. Iniettata come soluzione trasparente a pH 4 (le insuline ritardo sono generalmente opalescenti) viene neutralizzata dal tessuto sottocutaneo e forma dei microprecipitati, ritardandone l'assorbimento dalla sede di iniezione e prolungandone la durata d'azione. Il suo tempo d'azione, confrontato con quello dell'insulina intermedia NPH (*Neutral Protamine Hagedorn*), con quello dell'insulina ultralenta e con quello dell'infusione continua sottocutanea di insulina regolare, è più lungo (1,5 ore) rispetto all'infusione di insulina continua (0,5 ore), all'insulina NPH (0,8 ore) o a quella ultralenta (1 ora). La durata media d'azione dell'insulina glargine (20,5 ore) è la più lunga di quella della NPH (13,2 ore), ma simile a quella dell'ultralenta (19 ore). Per tale ragione, oltre al ritardo nell'assorbimento, al prolungamento della durata d'azione, tale insulina fornisce un'adeguata e costante insulinizzazione basale. Infatti, al contrario dell'insulina NPH, il cui effetto massimo si esplica dopo 4-12 ore, e di quella ultralenta, con picco massimo d'azione dopo 6-16 ore, l'insulina glargine non ha picco di concentrazione, simulando il profilo dell'infusione continua di insulina regolare ad azione rapida, mediante pompa da infusione sottocutanea <sup>8</sup>.

## OBIETTIVO DELLO STUDIO

Lo scopo di questo studio è stato: a) valutazione basale dell'assetto glico-metabolico in pazienti affetti da DM in Nutrizione Enterale Totale; b) valutazione dell'efficacia terapeutica dell'insulina glargine; c) valutazione delle ipoglicemie. Lo studio è stato condotto su due pazienti diabetici sottoposti a nutrizione enterale totale.

### CASO N° 1

M.M., donna di 78 anni, con peso corporeo di circa kg 55, altezza pari a cm 150, BMI (*Body Mass Index*) =  $24,4 \text{ kg/m}^2$ , affetta da DM di tipo 2, ipertensione arteriosa, insufficienza renale cronica lieve, con esiti di pregresso ictus cerebri. Per la presenza di disfagia di tipo neurogeno secondaria ad encefalopatia multifattoriale, è stato necessario introdurre un sondino naso-gastrico per assicurare un adeguato supporto nutrizionale. La paziente veniva nutrita con una miscela artificiale, specifica per pazienti diabetici (NOVASOURCE DIABETES - Novartis), somministrata attraverso pompa volumetrica, alla velocità di 40 ml/h per 24 ore. La formula nutrizionale, a lento assorbimento, normoproteica e normocalorica, segue le più attuali raccomandazioni per il supporto nutrizionale del paziente diabetico (ADA 2002) <sup>3</sup> e risulta essere completa e bilanciata negli apporti dei singoli nutrienti (16% proteine, rappresentate principalmente da caseinati; 33% di lipidi vegetali, di cui il 56,5% di acidi grassi monoinsaturi e 9% di acidi grassi saturi; 51% di carboidrati, rappresentati da amido e fruttosio; presenza di fibra solubile (PHGG) i cui effetti benefici si esplicano normalizzando l'assetto glico-lipidico.

I valori iniziali della glicemia a digiuno si attestavano tra 200-240 mg/dl, emoglobina glicosilata (HbA<sub>1c</sub>) compresa tra 8,9-9,2%, creatininemia pari a 1,6 mg/dl, azotemia uguale a 139 mg/dl, trigliceridi pari a 134 mg/dl, colesterolo LDL uguale a 105 mg/dl, colesterolo totale pari a 189 mg/dl.

Il protocollo terapeutico, iniziato durante la degenza ospedaliera, prevedeva tre somministrazioni di insulina: insulina HUMALOG 10 UI alle ore 8.00 e alle ore 12.00 ed insulina ACTRAPHANE 30/70 10 UI alle ore 20.00. All'atto della dimissione, le somministrazioni insuliniche venivano ridotte ad una (insulina ACTRAPHANE 30/70 14 UI) da praticare prima di coricarsi. Lentamente, ma pro-

**Tabella I**

Automonitoraggio glicemico in corso di Nutrizione Enterale del caso n° 1.

	Valori Iniziali (glicemia mg/dl)	Dopo circa 30 gg (glicemia mg/dl)
Digiuno (ore 8.00)	191-214	175-187
Ore 12.00	239-252	197-204
Ore 16.00	205-229	182-189
Ore 20.00	193-216	185-193
Ore 22.00	205-216	181-198

gressivamente, i valori glicemici automonitorati dalla paziente si erano ridotti, come mostra la Tabella I.

Le condizioni clinico-metaboliche della paziente si sono mantenute stabili per circa due mesi. Successivamente, a seguito di un episodio di broncopolmonite, il compenso glico-metabolico aveva subito delle modificazioni, con aumento dei valori glicemici a digiuno (285-310 mg/dl); HbA<sub>1c</sub> pari a 9,8%; creatininemia pari a 1,9 mg/dl, trigliceridi pari a 249 mg/dl, colesterolo LDL uguale a 112 mg/dl, colesterolo totale uguale a 183 mg/dl. A livello nutrizionale, veniva quindi posizionata endoscopicamente una gastrostomia percutanea (PEG) e modificata la miscela enterale, aggiungendo al prodotto per pazienti diabetici, una soluzione a ridotto contenuto proteico (RENILON 4.0 – Nutricia) per contenere l'incremento della creatininemia. La terapia insulinica veniva sostituita con l'impiego di insulina glargine (LANTUS – Aventis) 20 UI, praticata con un'unica somministrazione alle ore 20.00. Inizialmente, è stato necessario somministrare un analogo dell'insulina regolare, HUMALOG 5 UI, due volte al giorno, per consentire una riduzione dei valori glicemici ed il raggiungimento graduale del dosaggio terapeutico di insulina glargine.

## CASO N° 2

Q.P., uomo di 83 anni, peso corporeo di kg 55, altezza cm 160, BMI = 21,4 kg/m<sup>2</sup>, affetto da DM di tipo 2, trattato con ipoglicemizzanti orali, cardiopatia ischemica e Morbo di Parkinson. Nel gennaio 2004 veniva ricoverato presso il nostro nosocomio per ictus cerebrale. Durante la degenza veniva posizionato un catetere venoso centrale in vena giugulare sinistra a scopo nutrizionale ed ini-

ziata nutrizione parenterale totale con miscela iposmolare a contenuto calorico pari a Kcal 1.440 e volume totale pari a ml 1.920 (PERIVEN – Kabi Fresenius). Alla dimissione, il paziente aveva ripreso ad alimentarsi spontaneamente per os, mediante dieta semiliquida, il cui apporto calorico risultava comunque insufficiente alla copertura dei fabbisogni basali del soggetto. Per tale ragione veniva proseguita a domicilio la nutrizione parenterale di supporto. La terapia insulinica, iniziata in sostituzione di quella con ipoglicemizzanti orali, veniva praticata attraverso somministrazione endovenosa di insulina ACTRAPID 13 UI/die, aggiunta a soluzione glucosata 5% ed infusa nelle 24 ore.

In considerazione dei ripetuti episodi di ipoglicemia, la quantità giornaliera di insulina veniva ridotta a 8 UI/die, con frequenti sospensioni giornaliere della stessa. Infatti, i valori glicemici a digiuno erano prossimi a 75 mg/dl, quelli della protidemia totale a 4,8 g/dl, mentre quelli dell'albuminemia sierica a 2,32 g/dl. In relazione all'integrità funzionale del tratto gastrointestinale del paziente si è quindi stabilito di procedere a posizionamento di gastrostomia percutanea (PEG), avvenuta del febbraio 2004, e di iniziare la nutrizione enterale, come supporto integrativo all'alimentazione spontanea per os. Anche in questa occasione si è utilizzata una miscela specifica per pazienti diabetici (NOVASOURCE DIABETES – Novartis), infusa attraverso pompa volumetrica a velocità di 40 ml/h, per la durata di 24 ore. La copertura insulinica prevedeva la somministrazione di insulina ACTRAPID 8 UI, ai pasti principali. A seguito della comparsa di lesioni da decubito a livello sacrale e della spalla destra, causate dal completo allettamento del soggetto, è stata modificata la miscela nutrizionale enterale, con un prodotto (CUBISON – Nutricia) arricchito con proteine e nutrienti specifici quali arginina, zinco, selenio, vitamine A, C, E, in grado di contrastare gli effetti catabolici delle lesioni, modulare la risposta infiammatoria e migliorare l'effetto trofico. La miscela nutritiva è inoltre arricchita di fibre solubili ed insolubili che, oltre a manifestare un'azione trofica sulla mucosa intestinale, costituendo il substrato energetico di elezione per i bifidobatteri, modulano la risposta glicemica post assorbitiva. Conseguentemente, la terapia insulinica veniva adattata alla nuova soluzione nutrizionale, mediante duplice somministrazione giornaliera di insulina ACTRAPID 30/70 15 UI, prima dei pasti. Il nuovo trattamento nutrizionale era stato in grado di guarire completamente le



**Tabella II.**

Automonitoraggio glicemico in corso di Nutrizione Enterale del caso n. 2.

	Valori Iniziali (glicemia mg/dl) v.n. 70-115
Digiuno (ore 8.00)	236-267
Ore 12.00	258-272
Ore 16.00	255-261
Ore 20.00	262-284
Ore 22.00	243-274

lesioni in circa 70 giorni. Nel maggio 2004, in seguito ad un peggioramento dello stato di salute del paziente, incapace di alimentarsi per os, si procedeva alla infusione continuata (24 ore/24) della soluzione artificiale di tipo enterale (NOVASOURCE DIABETES – Novartis) e alla somministrazione di insulina glargine (LANTUS – Aventis) 25 UI, alle ore 20.00. Anche in questo caso, è stato necessario ricorrere alla somministrazione di HUMALOG 5 UI, alle ore 12.00 e alle ore 19.00, per permettere una riduzione dei valori glicemici ed un graduale adeguamento della nuova terapia con insulina glargine che veniva aumentata di 3-5 UI, ad intervalli di circa 3 giorni. I valori glicemici automonitorati, prima della nuova terapia insulinica, vengono riportati nella Tabella II.

## RISULTATI

Il nostro studio aveva come obiettivo primario il miglioramento glicemico, valutato in termini di valori della glicemia plasmatica a digiuno e/o livelli glicemici a digiuno automonitorati, e, come obiettivo secondario, la comparsa di ipoglicemie e i valori di emoglobina glicosilata. Nel 1° caso, la terapia insulinica con insulina glargine (LANTUS – Aventis), stabilizzata dopo circa tre settimane, a 45 UI, in un'unica somministrazione (*bedtime*), ha permesso di raggiungere, dopo sei mesi, valori di glicemia plasmatica pari a 131 mg/dl e valori di emoglobina glicosilata di 5,1%. La creatininemia, nello stesso periodo, si attestava a 1,81 mg/dl, grazie alla somministrazione combinata della miscela a ridotto contenuto glucidico, con alto apporto in fibra solubile, e a quella a ridotto contenuto proteico. La miscela nutrizionale ipoproteica ha consentito di ridurre e mantenere stabili i valori di creatininemia, pur richiedendo l'utilizzo di insulina, in grado di metabolizzare il più alto

**Tabella III.**

Variazione dei valori glicemici automonitorati in corso di Nutrizione Enterale e somministrazione di insulina glargine (caso n. 2).

	Valori Iniziali (glicemia mg/dl) glargine (25 UI)	Dopo circa 15 gg con insulina (glicemia mg/dl)
Digiuno (ore 8.00)	236-267	140-168
Ore 12.00	258-272	147-191
Ore 16.00	255-261	181-196
Ore 20.00	262-284	177-193
Ore 22.00	243-274	156-169

contenuto glucidico. Durante tutto il periodo dello studio non si sono manifestati episodi di ipoglicemia. Nel 2° caso, dopo circa due settimane di terapia insulinica con glargine, a dosaggi pari a 25 UI/die, si è assistito ad un miglioramento dei valori glicemici automonitorati, come indicato nella Tabella III.

In questo paziente non è stato necessario incrementare la dose iniziale di insulina. Il valore dell'emoglobina glicosilata, dopo 60 giorni di nuova terapia, era pari a 6,6% e quello delle proteine totali e dell'albumina sierica, valutati dopo l'utilizzo della miscela nutrizionale specifica per il trattamento delle lesioni da decubito, si attestavano rispettivamente a 6,3 g/dl e 2,7 g/dl. Come nel caso precedente non si sono manifestati episodi di ipoglicemia che avevano caratterizzato la fase iniziale del trattamento insulinico, con somministrazione endovenosa, continua di insulina rapida.

## DISCUSSIONE

Lo scopo della nutrizione clinica artificiale nel paziente con DM è quello di fornire un adeguato apporto calorico e adeguate quantità di macro e micronutrienti, mantenendo le concentrazioni ematiche di glucosio vicino alla normalità. La terapia nutrizionale con miscele specifiche, che dovrebbe essere iniziata solo quando la glicemia è inferiore a 200 mg/dl, ha come obiettivo il raggiungimento di valori al di sotto dei 150 mg/dl, in assenza di chetonuria, disidratazione ed iperosmolarità, poiché una glicemia superiore a 250 mg/dl influenza negativamente la risposta immunitaria e le capacità battericide cellulari<sup>5</sup>. La necessità di proporre miscele nutrizionali specifiche per diabetici, in sostituzione delle miscele standard, si basa

sul fatto che queste contengono carboidrati a basso peso molecolare (maltodestrine, rapidamente assorbibili) e acidi grassi diversi dai monoinsaturi, responsabili di bruschi innalzamenti della glicemia. Tuttavia, anche con l'impiego di miscele specifiche, i pazienti affetti da diabete o intolleranza al glucosio vanno incontro a iperglicemia. I principali problemi derivano da: 1) l'assorbimento dei carboidrati è maggiore con le formulazioni liquide rispetto ai solidi ed è influenzato dalla velocità di somministrazione; 2) la mancanza di indicazioni certe sugli apporti da garantire per ogni singolo nutriente; 3) l'influenza sulle necessità individuali, derivanti dalla coesistenza di altre patologie d'organo<sup>9</sup>. A tal riguardo le diete liquide per pazienti diabetici sono formulate in accordo con le attuali raccomandazioni dell'*American Diabetes Association* (ADA 2002) che suggeriscono un apporto giornaliero di:

- glucidi: 50-55% delle calorie totali con un quantitativo di fruttosio inferiore al 20%;
- grassi: 30-35% dell'apporto calorico, con bassi livelli di grassi saturi (inferiori al 10%) ed alte concentrazioni di acidi grassi monoinsaturi (MUFA);
- proteine: 15-20% se la funzionalità renale è integra;
- fibra alimentare: 25-30 g/die<sup>3</sup>.

Le diete formula hanno quindi le caratteristiche di seguito riportate.

**Carboidrati:** sono costituiti principalmente da amido e fruttosio. L'amido, assorbito più lentamente, previene elevati livelli di glicemia postprandiale. L'uso del fruttosio, al posto del saccarosio, si basa sul medesimo concetto di minor incremento glicemico nel post assorbitivo e nell'indipendenza del suo metabolismo dall'azione dell'insulina.

**Lipidi:** l'importanza di formulazioni con bassi livelli di acidi grassi saturi e colesterolo ed alto contenuto di MUFA è data dai loro effetti benefici sul controllo della glicemia, del profilo lipidico, delle pareti dei vasi sanguigni. Numerosi studi hanno infatti dimostrato che i MUFA:

- 1) migliorano il controllo glicemico e la sensibilità all'insulina;
- 2) riducono i livelli dei trigliceridi, aumentano i livelli di colesterolo HDL e riducono l'ossidazione del colesterolo LDL;
- 3) assicurano un effetto di protezione sulle pareti dei vasi arteriosi, riducendo il rischio cardiovascolare<sup>4 10 11</sup>.

**Proteine:** rappresentano il 10-20% dell'energia totale. In caso di nefropatia diabetica, gli apporti possono essere ridotti a 0,8 g/kg/die, valutando sempre le situazioni in cui siano richiesti apporti inferiori. Per quanto riguarda i pazienti diabetici con stress metabolico a causa di una malattia in atto, l'apporto nutrizionale dovrà essere adattato alle richieste contingenti e favorire un adeguato controllo della glicemia. È importante ricordare che nei casi di ipermetabolismo è fondamentale evitare situazioni di iperglicemia per ridurre il rischio di infezioni. Pertanto è necessario assicurare 25-35 Kcal/kg/die ed un apporto di proteine di 1-1,5 g/kg/die, in funzione dell'individuo e del grado di stress, per far fronte all'aumento delle sue necessità metaboliche<sup>12</sup>.

**Fibre:** le miscele per pazienti diabetici contengono fibre vegetali, suddivise in fibre solubili ed insolubili, in proporzioni variabili, al fine di simulare quantitativamente e qualitativamente il corretto apporto dietetico. Gli effetti della fibra solubile sul controllo glicemico dei pazienti diabetici si manifestano attraverso diversi meccanismi: 1) riduzione della velocità di assorbimento dei nutrienti nel lume intestinale; 2) diminuzione della resistenza all'insulina; 3) soppressione della gluconeogenesi epatica, grazie alla produzione, nel colon, di acidi grassi a catena corta<sup>13 14</sup>. A livello del profilo lipidico si manifestano: a) riduzione della sintesi del colesterolo; b) diminuzione dei livelli sierici di colesterolo totale. Tali effetti sono di notevole importanza in quanto l'ipercolesterolemia e l'ipertrigliceridemia rappresentano un fattore di rischio per le malattie cardiovascolari, da annoverare tra le più frequenti complicanze del diabete. Studi condotti su pazienti diabetici in Nutrizione Enterale evidenziano che l'aggiunta di fibre contribuisce solo modestamente al compenso glicometabolico perché i trattamenti tecnologici che queste ultime subiscono per ridurre la viscosità, causa di ostruzione delle sonde nutrizionali, ne riducono altresì l'efficacia terapeutica<sup>11 15</sup>. Al momento, non esistono in letteratura studi che possono guidare nella scelta di un determinato trattamento insulinico per questa categoria di pazienti. Fino all'avvento dell'insulina glargine, i protocolli terapeutici, per i soggetti diabetici in Nutrizione Enterale Totale (24 h/24), erano basati sulla doppia somministrazione giornaliera di insulina intermedia, al fine di prevenire l'iperglicemia e/o la comparsa di ipoglicemia sintomatica<sup>6</sup>. L'utilizzo di insulina glargine ha evidenziato un maggior effetto nella

riduzione della glicemia a digiuno automonitorata, specie nei pazienti con diabete di tipo 2, trattati precedentemente con ipoglicemizzanti orali. Se in corso di Nutrizione Enterale intermittente (es. Nutrizione Enterale ciclica notturna), l'insulina NPH, capace di garantire la copertura basale, associata a dosi minime di insulina regolare, somministrate prima dell'inizio dell'infusione, assicura un buon compenso glicemico, in termini di valori glicemici post-prandiali, la nutrizione enterale a flusso continuo necessita di strategie terapeutiche diverse. Si dovrebbe iniziare con piccole dosi di insulina basale e utilizzare, se necessario, dosi di correzione di insulina rapida, incrementando, gradualmente, l'insulina glargine. La valutazione delle necessità insuliniche del paziente è particolarmente complessa, specie se le dosi terapeutiche sono elevate, e non scevra di rischi, quali l'ipoglicemia che potrebbe manifestarsi in corso di interruzione accidentale della somministrazione enterale. Anche se non esiste un razionale di trattamento, è consigliabile mantenere i livelli glicemici ai valori massimi dei range di normalità, assicurati mediante una copertura di insulina basale <sup>1</sup>. Recentemente si è ricorso all'impiego di insulina glargine, praticata in un'unica somministrazione, in un soggetto diabetico, sottoposto a Nutrizione Enterale. Si trattava di un paziente di 60 anni, sottoposto ad infusione nutrizionale continua, tramite sonda naso-gastrica (SNG) per disfagia attinica, secondaria a radioterapia, per carcinoma polmonare squamocellulare. I livelli di emoglobina glicosilata, prima del trattamento insulinico, si collocavano a valori di 7,5%, con valori glicemici compresi tra 180-250 mg/dl. Veniva quindi praticata un'unica somministrazione di insulina glargine (24

UI alle ore 21.00) e monitorati, nei giorni successivi, i valori glicemici, ad intervalli di 6 ore. Successivamente si è ottimizzata la dose di insulina, aumentando 2-4 UI ogni 3 giorni, sino a raggiungere le 45 UI giornaliere e ottenendo valori glicemici compresi tra 80 e 140 mg/dl. Il mantenimento di valori glicemici ottimali è stato confermato dal rilievo di emoglobina glicata pari a 6,1%, a distanza di 6 mesi. Questi due casi dimostrano come la monosomministrazione di insulina glargine possa permettere il raggiungimento di valori glicemici ottimali in pazienti sottoposti a Nutrizione Enterale continua, evitando ripetuti episodi ipoglicemici <sup>7</sup>.

## CONCLUSIONI

La disponibilità, in termini nutrizionali, di miscele specifiche per patologia e l'utilizzo di nuovi tipi di insulina (LANTUS – Aventis) ci permette di trattare correttamente, dal punto di vista metabolico-nutrizionale, il paziente diabetico in nutrizione artificiale. Sia l'impiego di prodotti nutrizionali specifici, che l'impiego di protocolli terapeutici mirati, devono riservarsi, come obiettivo primario, quello di migliorare la qualità di vita del paziente e la tollerabilità alle terapie, cui lo stesso è sottoposto. Al momento non disponiamo di un'ampia casistica di pazienti in Nutrizione Enterale continua, in trattamento insulinico con glargine; tuttavia, l'unica osservazione riportata in letteratura e l'esperienza dei due pazienti, precedentemente citati, confermano l'efficacia terapeutica dell'insulina glargine nella gestione dei soggetti diabetici in trattamento nutrizionale artificiale.

## BIBLIOGRAFIA

- <sup>1</sup> Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, et al. *Management of Diabetes and Hyperglycemia in Hospitals*. Diabetes Care 2004;27:553-91.
- <sup>2</sup> Zimmet P, Alberti KGMM, Shaw J. *Global and societal implications of the diabetes epidemic*. Nature 2001;414:782-7.
- <sup>3</sup> American Diabetes Association. *Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications*. Diabetes Care 2002;25:S50-60.
- <sup>4</sup> Wright J. *Effect of high-carbohydrate versus high-monounsaturated fatty acid diet on metabolic control in diabetes and hyperglycemic patients*. Clin Nutr 1998;17:35-45.
- <sup>5</sup> SINPE. *Linee Guida SINPE per la nutrizione artificiale ospedaliera: nutrizione artificiale nel paziente diabetico*. RINPE 2002;20:S95-7.
- <sup>6</sup> Powers MA. *Handbook of Diabetes Medical Nutrition Therapy – Manuale di nutrizione nel paziente diabetico*, 1998:378-86.
- <sup>7</sup> Putz D, Kabadi UM. *Insulin glargine in continuous enteric tube feeding*. Diabetes Care 2002;25:1889-90.
- <sup>8</sup> Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, Porcellati F, Bartocci L, et al. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultra-lente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro*. Diabetes 2000;49:2142-8.

- <sup>9</sup> Loughnane HS. *Dietitian's educational session: is there a place for diabetic tube feeding formulations? The evidence base.* Clin Nutr 2002;21S:103-6.
- <sup>10</sup> Muls E. *Nutrition recommendations for the person with diabetes.* Clin Nutr 1998;17:18-25.
- <sup>11</sup> Schrezenmeir J. *Rationale for specialized nutrition support for hyperglycemic patients.* Clin Nutr 1998;17:26-34.
- <sup>12</sup> Gonzales Barranco J. *Glucose control guidelines: current concepts.* Clin Nutr 1998;17:7-17.
- <sup>13</sup> Golay A, Schneider H, Bloise D, et al. *The effect of a liquid supplement containing guar gum and fructose on glucose tolerance in non insulin-dependent diabetic patients.* Nutr Metab Cardiovasc Dis 1995;5:141-8.
- <sup>14</sup> Nuttal FQ. *Dietary fiber in management of diabetes.* Diabetes 1993;42:503-8.
- <sup>15</sup> Coulston AM. *Clinical experience with modified enteral formulas for patients with diabetes.* Clin Nutr 1998;17:46-56.

# Indice per titoli, vol. 4, 2004

## Editoriali

L'approccio alla cura delle patologie croniche	1
Gotta e iperuricemie	59
Le prescrivo <a href="http://www.diabete.it">www.diabete.it</a>	73
La gestione della politerapia nel paziente con patologia cardiovascolare	135
Prevenzione della malattia cardiovascolare: stato dell'arte in Italia	181

## Sezione formativa

Sindrome depressiva e diabete mellito: una rilevante associazione	9
Formazione sul diabete: un esperimento innovativo. Il progetto eProLearn sceglie il diabete per sperimentare un innovativo sistema di formazione a distanza	17
Frequenza di remissione o recidiva di tireotossicosi in un gruppo di pazienti con M. di Basedow dopo terapia medica	24
Malnutrizione: diagnosi e valutazione clinica generale	75
Aspetti clinici della malnutrizione dell'anziano in Medicina Generale	80
Registro per il diabete mellito: esperienza di un gruppo pilota di Medici di Medicina Generale in Umbria	88
Il ruolo degli Omega 3 nella prevenzione della malattia coronarica	95

Ortaggi, frutta e legumi uno degli scudi protettivi per la salute. Apporti raccomandati e gestione delle quantità "a colpo d'occhio"	142
--	-----

Ictus cerebrale e diabete	192
---------------------------	-----

Prevalenza di diabete noto in una popolazione del Centro Italia	209
---	-----

## Articoli di aggiornamento

La terapia combinata nel diabete mellito tipo 2	30
Complicanze del diabete e stress ossidativo	36
Autocontrollo domiciliare della Glicemia: un uso corretto	45
Il diabete nelle linee guida europee per la prevenzione della malattia cardiovascolare (ESCPCP) e per la gestione dell'ipertensione arteriosa (ESH-ESC)	103
L'utilizzo dell'insulina glargine nel trattamento del paziente diabetico: valutazione clinica e farmacoeconomica	151

## Casi clinici

Ma ... dottore, io mi sento benissimo!!!	50
Una calda estate	112
Non sempre gli specialisti aiutano, specie se a pagamento ...	168
Ictus e diabete mellito: Paola pensionata di anni 65	217



**Report Congressi e Convegni**

20° Congresso SIMG, Firenze 27-29 novembre  
2003 - Area metabolica diabete: malattia metabo-  
lica o malattia cardiovascolare 53

IX Congresso Interassociativo AMD-SID - Regione  
Lombardia 2003 118

Il XX Congresso Nazionale della Società di  
Diabetologia 173

2° Congresso Nazionale Aree Cardiovascolare e  
Metabolica della SIMG 221

**Notizie dal Web**

Omega 3 - indicazioni ed usi 54

Linee guida 122

Insulino resistenza, sindrome metabolica e ...  
qualche consiglio per i pazienti 174

L'ictus cerebrale 223

**Una pagina per il paziente**

Attività fisica e consumo calorico 57

Autovalutazione del grasso corporeo  
nell'anziano 123

La prevenzione delle fratture di femore nell'an-  
ziano 225

**Notizie dal mondo della diagnostica**

Una goccia per il tuo cuore 176

Se medico e paziente non parlano la stessa lingua  
228

**Notizie dal mondo del farmaco**

Significativa diminuzione del rischio di stroke con  
simvastatina: una nuova importante analisi dei  
risultati dell'HPS (*Heart Protection Study*) 127

Riduzione dei costi della Nefropatia Terminale  
(NT) nei pazienti diabetici 133

Effetto antialbuminurico e nefroprotezione del  
losartan nel paziente diabetico 178

Albuminuria come fattore predittivo di rischio 230

L'utilizzo di insulina glargine nei pazienti diabetici  
in nutrizione enterale totale 232

# *Indice per autori, vol. 4, 2004*

Alecci U., 53, 80  
Assaloni R., 36

Banna P., 192  
Bioletti L., 142  
Borghi C., 103  
Borzì V., 57, 124, 175, 192  
Botta M., 24  
Bottaio L.C., 24

Carle F., 209  
Caviglia M.G., 24  
Ceccarelli G., 75, 123  
Ceriello A., 36  
Cimino A., 45, 118  
Comaschi M., 168  
Comaschi M.A., 1, 24, 30, 50, 54, 95, 122, 173, 174  
Cucinotta D., 151

D'Addato S., 103  
Da Ros R., 36  
Deon L., 24  
Di Mauro M., 57

Evangelisti L., 209

Fedele D., 59  
Filippi A., 135  
Filippi U., 24  
Fiorelli M.A., 24  
Foglini P., 232  
Fratricelli C., 9

Gesuita R., 209  
Giovannoni S., 225  
Gregorio F., 209  
Grilli P., 88

Herman W.H., 133

Lazzaro C., 151  
Leotta S., 75, 123

Massi Benedetti M., 88  
Medea G., 127, 221, 223  
Menozzi F., 30  
Minnucci A., 209

Nardi R., 17

Orsini Federici M., 88  
Ozzano A., 24

Pantanetti P., 232  
Paolini I., 112  
Passamonti M., 9  
Pattono A., 73  
Piccinelli M., 9  
Pigni M., 9  
Pilotto L., 181  
Precario G., 24

Rosati S., 142  
Rossi A., 217, 223

Sculati O., 142  
Spagnoli T.D., 142

Talevi S., 232

Vanuzzo D.,  
Ventriglio G., 17  
Venuti D., 24  
Vespasiani G., 209  
Villa M., 142  
Vitacolonna E., 232