

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

Editoriale

Elementi di Farmacoeconomia <i>S. de Portu, L.G. Mantovani, M.A. Comaschi</i>	1
--	---

Sezione formativa – Articolo 1

Progetto “DisMaBO.SM” Disease Management della Sindrome Metabolica per la Città di Bologna – Progetto di Intervento Diagnostico-Terapeutico Condiviso <i>D. Zocchi, G. Savorani, G. Marchesini, G. Forlani, N. Melchionda</i>	5
--	---

Sezione formativa – Articolo 2

La microalbuminuria: quale utilità per il Medico di Medicina Generale <i>U. Alecci</i>	16
---	----

Sezione formativa – Articolo 3

Ricerca “Adempiere”: efficacia di un corso di formazione sull’uso dell’aspirina nel diabete tipo 2 in Medicina Generale <i>M. Passamonti, M. Pigni, G. Calori, E. Testolin, per il “Gruppo Varesino Ricerca Adempiere”</i>	22
---	----

Articolo di aggiornamento

Interazioni e reazioni avverse dei più comuni farmaci antidiabetici orali <i>M.A. Catania, U. Alecci, A.P. Caputi</i>	34
--	----

Caso clinico

Quando aumenta l’albuminuria ... <i>M. Pigni</i>	41
---	----

Report Congressi e Convegni

21° Congresso Nazionale della SIMG (Sessione Area Metabolica) <i>G. Medea</i>	44
2° Convegno Nazionale del Centro Studi e Ricerche AMD <i>A. Cimino</i>	45

Notizie dal web

La microalbuminuria: un marker a cavallo fra varie patologie <i>V. Borzi</i>	48
---	----

Pagina per il paziente

Microalbuminuria <i>S. Infrerera</i>	50
---	----

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.pacinimedica.it

Staff Marketing Pacini Editore Medicina

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

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

Manuela Mori
Customer Relationship Manager
Tel. 050 3130217
mmori@pacinieditore.it

Editorial Office

Lucia Castelli
Tel. 050 3130224
lcastelli@pacinieditore.it

Stampa

Industrie Grafiche Pacini • Ospedaletto (Pisa)

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, Recalcatti D. *Il trattamento chirurgico delle rigidità acquisite del ginocchio*. Minerva Ortopedica 1985;36:431-8.

Libri:

Tajana GF. *Il condrope*. 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.pacinimedica.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: Teatro Greco, Siracusa

Finito di stampare presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A. - Pisa - Aprile 2005

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.

Parole chiave

Farmacoeconomia • Costo-efficacia • Costo-utilità

Key word

Health economics • Cost-effectiveness • Cost-utility

La farmacoeconomia è la disciplina che si occupa di valutare diversi interventi sanitari, almeno uno dei quali di carattere farmacologico, sotto il profilo economico.

Le conseguenze cliniche (efficacia) e quelle economiche (costi) di ogni intervento sanitario sono alla base di ogni studio di farmacoeconomia.

Una caratteristica essenziale di uno studio di farmacoeconomia è la buona qualità, ovvero l'affidabilità e la riproducibilità dei dati relativi all'efficacia dei trattamenti sotto esame. La validità delle fonti è condizione necessaria, anche se non sufficiente, alla buona riuscita di uno studio di farmacoeconomia.

Alternative

Un fattore molto importante nella conduzione di uno studio farmacoeconomico è rappresentato dalla scelta delle alternative terapeutiche a confronto.

Gli studi, infatti, non vengono condotti su un solo intervento, ma su più trattamenti "omogenei". L'obiettivo di razionalizzare l'uso delle risorse richiede che i costi e gli effetti di un programma vengano paragonati con i costi e gli effetti di programmi dello stesso genere, al fine di verificare quale sia il più efficiente sotto il profilo economico. Va ricordato che, perché si tratti di una valutazione farmacoeconomica, almeno una delle alternative deve essere farmacologica.

**Simona de Portu,
Lorenzo Giovanni Mantovani,
Marco A. Comaschi***

Centro di Farmacoeconomia, Università di Milano; * DIMP – Dipartimento di Medicina Interna, P.O. Genova Ponente, ASL 3 Genova

Corrispondenza

Marco A. Comaschi
Marco.Comaschi@asl3.liguria.it

Elementi di Farmacoeconomia

Punto di vista

L'importanza del punto di vista dell'analisi farmacoeconomica deriva innanzitutto dal fatto che il costo è un concetto soggettivo: si parla di costo di qualcosa per qualcuno. Il fatto che un evento generi o meno un costo dipende dalla scelta che viene attuata riguardo a questo qualcuno. Supponiamo di avere un farmaco rimborsato dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN) il cui prezzo è di Euro 30 e per cui è previsto un ticket di Euro 3. Se il punto di vista dell'analisi fosse quella del paziente, il costo per il paziente sarebbe di Euro 3; nella prospettiva del SSN il costo sarebbe di Euro 27. Queste sono, ovviamente, due quantità ben differenti. Una valutazione farmacoeconomica può essere condotta da diversi punti di vista, il più ampio dei quali è la società nel suo complesso poiché esso comprende tutti i possibili costi ed effetti. Ciò rende estremamente complessa l'adozione di questo punto di vista, anche alla luce del fatto che difficilmente la società prende direttamente decisioni sull'allocazione delle risorse.

Il punto di vista più spesso adottato è quello dell'Ente (terzo pagante) che copre la spesa sanitaria: in Italia è il SSN.

In generale la tendenza è quella di condurre l'analisi nella prospettiva più ampia possibile poiché più completa.

Costi

Un problema fondamentale delle analisi economiche degli interventi farmacologici consiste nella corretta quantificazione dei costi.

È necessario tenere presente che i costi in farmacoeconomia dipendono essenzialmente da almeno due parametri: il punto di vista dell'analisi e le alternative scelte per lo studio.

I costi derivanti da un programma farmacologico (e delle alternative rilevanti con cui questo viene confrontato) sono suddivisi in tre distinte categorie: i costi diretti, i costi indiretti e i costi intangibili. I primi possono essere a loro volta classificati in costi sanitari e costi non sanitari.

Costi diretti

Sanitari

I costi che possono essere attribuiti alle attività di diagnosi, terapia e riabilitazione connesse all'intervento in analisi o necessarie a causa della malattia obiettivo dell'intervento stesso.

Non sanitari

Nei costi diretti non sanitari sono incluse le risorse che sono direttamente imputabili alla malattia, ma che tuttavia non sono di carattere sanitario (ad esempio i costi di trasporto del paziente).

Costi indiretti

Per costi indiretti si intendono generalmente i costi derivanti dalla perdita di produzione a causa dell'evento patologico e dalla relativa terapia.

Costi intangibili

I costi intangibili sono riconducibili al peggioramento dello stato di salute a seguito della malattia e non possono essere misurati direttamente, né valutati in termini quantitativi assoluti (es. ansia, stress, dolore). La loro valutazione è complessa e per essere quantificati richiedono l'adozione di tecniche specifiche e di strumenti opportunamente realizzati. Si può immediatamente intuire la difficoltà a convertire variabili del genere in denaro; esistono tuttavia tecniche attraverso le quali è possibile approssimare il valore che il paziente o la società nel suo complesso attribuiscono a tali entità. Certamente la più diffusa tra queste è la *willingness to pay* (disponibilità a pagare).

Effetti

Gli effetti di un trattamento farmacologico rispecchiano la suddivisione adottata per i costi.

Effetti diretti

Gli effetti attribuibili alle pratiche diagnostiche, terapeutiche e riabilitative connesse all'intervento in analisi della patologia d'interesse.

Possono essere variazioni di parametri clinici oggettivi come, ad esempio, il livello di colesterolo nel plasma o la pressione arteriosa, ma anche risultati derivanti dalla diminuzione della probabilità di determinati eventi indesiderati, quali il rischio di infarto o di altri accidenti cerebrovascolari, oppure conseguenze cosiddette finali, quali la mortalità o l'aspettativa di vita espressa in anni.

Effetti indiretti

Per effetti indiretti si intendono generalmente gli effetti derivanti dalla riduzione della perdita di produttività causata dalla malattia e/o dall'intervento in esame.

Effetti intangibili

Si tratta del miglioramento degli aspetti psicologici dei soggetti sottoposti a trattamento, quali ansia, stress, dolore, ecc., che incidono sulla qualità di vita del paziente; essi richiedono l'adozione di tecniche specifiche e di strumenti ad hoc, di indici clinici (impropriamente definiti soggettivi) che consentano di misurare la qualità di vita connessa a un trattamento o a una condizione di salute.

Identificazione, misurazione e quantificazione di costi ed effetti

Costi ed effetti dei programmi farmacologici vanno identificati, misurati e, soprattutto i costi, quantificati economicamente.

Per quanto riguarda l'*identificazione* di costi ed effetti, la domanda che ci si deve porre è la seguente: questo fattore, nella prospettiva di analisi adottata, rappresenta un costo o un effetto?

Una volta che un fattore o un evento sia stato identificato come costo o come effetto, è necessario *misurare* in quante unità fisiche esso viene impiegato (costo) o prodotto (effetto). A questo proposito le domande da porsi sono: quante unità di farmaco (grammi, unità internazionali, ecc.) occorrono per la terapia? E quante vite vengono salvate per effetto della terapia?

Esistono diversi metodi per rilevare e ottenere stime circa gli effetti e i costi: panel di esperti, trial clinico, meta-analisi.

La *quantificazione monetaria* riguarda in generale tutti i costi, mentre gli effetti vengono tradotti in unità monetarie nella sola analisi di costo beneficio (vedasi oltre). In generale i valori monetari utilizzati per la quantificazione economica devono essere coerenti con la prospettiva di analisi.

Tecniche di analisi

Esistono essenzialmente quattro tipologie di tecniche mediante le quali gli studi vengono effettivamente svolti.

Analisi Costi-Efficacia (ACE)

In questo tipo di analisi, che rappresenta la tecnica più utilizzata in farmacoeconomia, i costi delle alternative vengono rapportati all'efficacia delle stesse espressa in unità naturali. Si può trattare di parametri intermedi di rilevanza clinica per una certa malattia (pressione arteriosa, colesterolemia) o di *outcome* finali (morti evitate, anni di vita salvati).

In questo tipo di studi il risultato finale è un rapporto in cui il numeratore è un costo, che viene pertanto espresso in unità monetarie, mentre il denominatore è un effetto, che viene espresso in unità naturali.

Il risultato consiste in un rapporto di costo-efficacia puro o di carattere incrementale. In quest'ultimo caso i maggiori costi sostenuti nel trattamento più efficace vengono rapportati alla maggiore efficacia del trattamento stesso, al fine di verificarne l'efficienza economica. Il risultato viene espresso come:

$$\frac{C1 - C2}{E1 - E2}$$

dove C1 e C2 sono rispettivamente i costi dell'alternativa 1 e dell'alternativa 2; E1 ed E2 rappresentano i rispettivi dati di efficacia.

Con l'analisi di tipo costo-efficacia possono essere confrontati solo interventi omogenei, vale a dire interventi che hanno effetti che possono essere quantificati nella stessa unità di misura.

Analisi di Minimizzazione dei Costi (AMC)

L'AMC può essere considerata in realtà come un caso particolare di Analisi di Costo-Efficacia.

Infatti, se l'efficacia dei trattamenti alternativi è equivalente, il confronto potrà avvenire soltanto per ciò che riguarda i costi: ecco allora che l'Analisi di Costo-Efficacia si trasformerà in un'analisi di minimizzazione dei costi ed il programma scelto sarà quello che comporterà i costi minori.

Analisi costi utilità (ACU)

L'ACU rappresenta una tecnica più sofisticata dell'ACE di cui è un'evoluzione. Nell'ACU i risultati del trattamento farmacologico vengono espressi in anni di vita salvati aggiustati per la qualità (utilità) (*Quality Adjusted Life Years* o QALYs). L'utilità sintetizza ed esprime, in un in-

dice numerico compreso tra 0 ed 1, la desiderabilità di una condizione di salute, cogliendo anche gli effetti e gli aspetti intangibili, quelli cioè inerenti la qualità della vita. Per fare ciò sono necessari strumenti appositi di valutazione. Tali valutazioni presentano il vantaggio di permettere il confronto anche di interventi diversi tra loro, in quanto il risultato è comunque un rapporto il cui numeratore è sempre rappresentato da costi (unità monetarie), mentre il denominatore è solitamente espresso in termini di QALYs.

Si tratta di una tecnica che ha avuto notevoli sviluppi teorici e, più recentemente, applicazioni pratiche nella definizione delle politiche sanitarie (si veda <http://www.nice.org.uk>).

Analisi Costi Benefici (ACB)

Questo tipo di tecnica, la più complessa tra quelle utilizzate, è stata il primo metodo utilizzato per la valutazione dei programmi pubblici. In questa tecnica sia i costi sia gli effetti vengono tradotti ed espressi in termini monetari.

Come è facile intuire, risulta spesso difficile tradurre una vita salvata in termini di denaro. Ciò può avvenire attraverso strumenti di rilevazione complessi, come, ad esempio, la *willingness to pay*. Il risultato di una ACB viene normalmente espresso in termini di beneficio o costo netto (differenza tra costi e benefici) o di un rapporto in cui sia il numeratore (costi) che il denominatore (benefici) sono tradotti in unità monetarie. Si tratta di una tecnica ancora poco applicata in farmacoeconomia, per quanto si comincino a vedere i risultati delle prime applicazioni su rivista importanti.

Attualizzazione

In generale i programmi sanitari, e quindi anche gli interventi farmacologici, non adottano orizzonti di breve periodo.

Di norma il trattamento analizzato esplica costi e benefici non in unico momento temporale, ma estesi su di un periodo.

Non esiste in realtà un profilo temporale ottimale per qualunque tipo di intervento, ma questo parametro va verificato caso per caso. Solitamente, tuttavia, l'orizzonte di analisi si situa nell'intervallo 5-10 anni.

Poiché il valore della moneta cambia nel tempo e gli individui preferiscono avere i benefici "prima" piuttosto che "poi" (preferenza intertemporale), i costi (ed i benefici) vanno tradotti in unità omogenee. Per quanto riguarda i costi ciò avviene mediante il processo di attualizzazione (interesse) utilizzato per calcolare il valore

presente netto (*net present value*), cioè per tramutare in valori attuali i valori futuri. Il tasso di attualizzazione è solitamente approssimato usando il tasso di interesse, che rappresenta una misura del tasso di preferenza intertemporale sociale.

Analisi di sensibilità

I risultati degli studi di valutazione economica dei farmaci dipendono dalle ipotesi su cui l'analisi è basata. L'analisi di sensibilità si propone di verificare come mutino gli indici finali di costo-efficacia (o -utilità o -beneficio) al variare dei valori delle variabili utilizzate per il loro calcolo.

Essa, in altri termini, consente di verificare la robustezza dell'analisi al variare dei parametri chiave da cui esso dipende.

Applicazioni concrete

L'interesse nella farmacoeconomia coinvolge, in generale, chiunque produca, commercializzi, distribuisca, acquisti, prescriva o utilizzi il farmaco.

Lo sviluppo di tecniche di analisi degli investimenti sanitari risponde all'esigenza di razionalizzare le spese sanitarie. Esse, in altri termini, sono finalizzate ad assistere il *policy/decision maker* nel processo decisionale in questo specifico ambito. Questo utilizzo generale si è andato concretizzando nell'uso delle valutazioni economiche per i "negoziati" riguardanti il prezzo di vendita, il regime di rimborsabilità e l'eventuale ammonta-

re rimborsato dei prodotti farmaceutici, oltre che per il miglioramento delle decisioni relative alle prescrizioni e all'utilizzo.

Recentemente, in alcuni paesi, anche le autorità pubbliche incaricate dell'assistenza farmaceutica hanno iniziato a richiedere in allegato alle domande di inserimento nelle liste dei farmaci rimborsati anche studi di farmacoeconomia, oltre alle classiche informazioni su qualità, sicurezza ed efficacia.

Questo fatto denota il sempre maggiore interesse che tali studi suscitano anche tra i decisori pubblici.

Bibliografia di riferimento

- Briggs A, Sculpher M, Buxton M. *Uncertainty in the economic evaluation of health care technologies: the role of sensitivity analysis*. Health Economics 1994;3:95-104.
- Drummond MF. *Principles of Economic Appraisal in Health Care*. Oxford: Oxford University Press 1980.
- Katz DA, Welch HG. *Discounting in Cost-Effectiveness Analysis of Healthcare Programmes*. Pharmacoeconomics 1993;3:276-85.
- Keeler EB, Cretin S. *Discounting of life-savings and other non-monetary effects*. Management Science 1983;29:300-6.
- Pocock SJ. *Clinical trials. A practical approach*. New York: John Wiley and Sons 1983.
- Torrance GW. *Measurement of Health State Utilities for Economic Appraisal*. J Health Econ 1986;5:1-30.

Parole chiave

Disease Management della Sindrome Metabolica • Intervento diagnostico terapeutico condiviso • Indicatori

Key words

Metabolic Syndrome Disease Management • *Shared care* • *Outcomes*

Riassunto

L'articolo descrive il progetto, a carattere sperimentale, che ha come fine la realizzazione di un percorso di "Disease Management" nell'ambito della Sindrome Metabolica che può interessare, sulla base degli studi fatti, un 15-20% della popolazione considerata. La realizzazione del progetto, comporta: la valutazione epidemiologica sulla popolazione della città di Bologna; la messa a punto di un *percorso diagnostico terapeutico*; un sistema di monitoraggio del percorso assistenziale mediante numerosi indicatori di struttura; processo ed esito. I risultati sono in corso di elaborazione.

Summary

The article describes the experimental project that has the goal to create a "Disease Management" path in the Metabolic Syndrome. This project can interest about 15-20% of the considered population. The fulfillment of the plan involves: the epidemiologic evaluation on the population in Bologna, the set up of a therapeutic diagnostic path, a monitoring system of the treatment path with a lot of

Progetto "DisMaBO.SM" Disease Management della Sindrome Metabolica per la Città di Bologna *Progetto di Intervento Diagnostico-Terapeutico Condiviso*

indicators of structure, process and result. The elaboration of the data is in run.

Premessa

Il progetto, a carattere sperimentale, ha come fine la realizzazione di un percorso di "Disease Management" nell'ambito della Sindrome Metabolica che può interessare, sulla base degli studi fatti, un 15-20% della popolazione considerata. La realizzazione del progetto, comporta: la valutazione epidemiologica sulla popolazione della città di Bologna; la messa a punto di un *percorso diagnostico terapeutico*, attraverso la collaborazione fra i Medici di famiglia (Mdf), le Università e le figure professionali interessate presenti nelle due AUSL.

La Sindrome Metabolica è caratterizzata dall'aggregazione di più alterazioni metaboliche, ognuna delle quali è di per sé un noto fattore di rischio cardiovascolare. Il rischio cardiovascolare complessivo è altissimo.

La Sindrome Metabolica è molto diffusa nella nostra popolazione ed è una malattia che presenta elementi bio-medici e psico-sociali e necessita di un intervento terapeutico integrato che incida su entrambi gli aspetti della malattia.

- Un *intervento integrato* prevede un momento di educazione mirato a conoscere e a evitare i comportamenti a rischio, che preceda o affianchi la prescrizione farmacologica.
- Lo scopo finale dell'intervento educativo è l'*empowerment*, il processo attraverso cui il soggetto in cura

**Donato Zocchi,
Giandomenico Savorani,
Giulio Marchesini*,
Gabriele Forlani*,
Nazario Melchionda***

Medici di Medicina Generale,
Società Italiana di Medicina Generale;

* U.O. di Malattie del Metabolismo,
Università "AlmaMater", Azienda Ospedaliera,
Policlinico "S. Orsola-Malpighi", Bologna

Corrispondenza

Donato Zocchi
donatozo@tin.it

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

MEDIA

acquisisce la conoscenza del problema e le abilità necessarie per l'autogestione della terapia, partecipando così attivamente e in modo consapevole alle scelte terapeutiche.

- L'intervento sui soggetti affetti deve essere appropriato a raggiungere gli obiettivi prestabiliti e prevedere fasi di intervento di complessità progressivamente crescente, dall'*educazione sanitaria elementare*, all'*intervento nutrizionale elementare*, fino ai più complessi *modelli di intervento cognitivo-comportamentale*.
- *Selezionare la popolazione* eletta per l'intervento, stratificandola per fasce d'età e gravità del quadro, permette di predisporre per ogni fascia interventi appropriati per intensità, complessità e costo.

I Medici di Medicina Generale (MMG) si trovano in una posizione unica poiché hanno contatti con una vastissima parte della popolazione e possono individuare i casi da inserire in un percorso diagnostico-terapeutico ed effettuare un primo intervento. I MMG sono in grado di svolgere la gran parte di tale indagine potendo raccogliere dati su campioni non selezionati di popolazione, dati da avviare ad un Database cittadino per l'elaborazione. Prima di iniziare l'intervento occorre stratificare la popolazione e individuare i casi da avviare all'intervento terapeutico. La selezione può essere effettuata dal MMG ogni qual volta individui in uno dei suoi pazienti uno dei disordini che caratterizzano la Sindrome Metabolica.

Nei soggetti in cui non è noto alcuno dei disordini da ricondurre alla Sindrome Metabolica – ai fini di effettuare un primo screening clinico, semplice e senza necessità di esami ematochimici e strumentali – è possibile partire con la valutazione di alcuni parametri e individuare un punteggio che indichi la probabilità della presenza di una Sindrome Metabolica.

Il progetto sperimentale interesserà un massimo di 25 Mdf con le seguenti caratteristiche:

- tutti aderenti al *Progetto Diabete*;
- dotati di raccolta informatizzata dei dati attraverso il programma di gestione della cartella sanitaria attualmente più diffuso a Bologna che è MILLE-WIN®;
- possibilità di collegamento per via telematica per la trasmissione dei dati;
- numero di assistiti > 1000.

In caso di pari posizione nella graduatoria farà fede la data d'arrivo della domanda di partecipazione e l'anzianità di convenzione con il Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

1. La Sindrome Metabolica: necessità di un intervento integrato

La Sindrome Metabolica, definita in passato anche Sindrome X o Sindrome da insulino-resistenza o Sindrome Plurimetabolica, è caratterizzata dall'aggregazione nello stesso paziente di alcuni disordini metabolici ciascuno dei quali è di per sé un noto fattore di rischio cardiovascolare. La Sindrome Metabolica, che è estremamente diffusa nella popolazione dei paesi occidentali, è una malattia che presenta aspetti bio-medici e psico-sociali, poiché i comportamenti individuali sono alla base del manifestarsi del disordine nei soggetti geneticamente predisposti.

La Sindrome Metabolica

Aspetti bio-medici	Aspetti psico-sociali
Distribuzione viscerale del tessuto adiposo	Alterato comportamento alimentare qualitativo
Sovrappeso e obesità	Alterato comportamento alimentare quantitativo
Intolleranza al glucosio e diabete	Binge Eating Disorder
Insulino-resistenza	Fumo
Iperlipemia	Stile di vita sedentario
Ipertensione arteriosa	Assente esercizio fisico strutturato
Ridotta attività fibrinolitica	Stress
Iperuricemia	
Microalbuminuria	

Non v'è un accordo a livello internazionale sulla definizione da dare alla Sindrome Metabolica, ma l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha di recente proposto una definizione operativa che include una misura di alterata regolazione del glucosio o di insulino-resistenza più due o più dei seguenti altri componenti: ipertensione, ipertrigliceridemia e/o basso colesterolo HDL (*High-density lipoprotein*), obesità centrale e/o indice di massa corporea (BMI) elevato, microalbuminuria ¹.

Tale classificazione è stata lievemente modificata nell'anno successivo ², per uniformarla alla nuova classificazione dell'ipertensione ³. Questa classificazione, tuttavia, ha il difetto di essere scarsamente utilizzabile a fini epidemiologici, richiedendo la misurazione dell'insulino-resistenza, criterio di difficile identificazione.

Più recentemente, il *Third Report of the National Cholesterol Education Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults* ⁴ ha fornito una definizione operativa della Sindrome Metabolica, basata su semplici dati clinici ed antropometrici, che può essere facilmente impiegata a scopo epidemiologico e di screening sulla popolazione generale. Questi parametri comprendono la circonferenza addominale, i valori di glicemia a digiuno, di colesterolo-HDL e di trigliceridi e la misurazione della pressione arteriosa.

La Sindrome Metabolica è una situazione predisponente e predittiva di aterosclerosi e in particolare di malattia coronarica, che rappresenta il prodotto finale dell'effetto aterogeno delle singole alterazioni bio-mediche. Ad esse spesso si associano fattori aggiuntivi di rischio come il fumo e la sedentarietà.

La Sindrome Metabolica va considerata come una malattia in cui fattori ambientali e comportamentali, come l'iperalimentazione e la sedentarietà, concorrono a rivelare una predisposizione genetica rimasta silente in epoca di restrizioni alimentari.

Dal punto di vista clinico uno dei problemi nel trattamento della Sindrome Metabolica sta nel fatto che spesso essa viene scomposta dal clinico in una serie di disordini apparentemente non legati fra loro. Accade dunque che i pazienti affetti da Sindrome Metabolica possano:

- essere inviati dal MMG in consulenza presso una serie di Centri Specialistici (Servizio di Diabetologia, Centro per l'Iipertensione, Centro per la Dislipidemia, Centro per la Cura dell'Obesità), ognuno dei quali opera su un singolo aspetto del problema senza una visione unificante e con prescrizioni di terapia potenzialmente incongruenti;
- non essere trattati affatto per la complessità del problema e per la convinzione da parte del MMG di non poter in alcun modo incidere efficacemente sul decorso clinico.

La Sindrome Metabolica è invece un'unica entità complessa, il cui momento etiopatogenetico fondamentale è l'obesità centrale o addominale, cui consegue il fenomeno dell'insulino-resistenza con iperinsulinemia compensatoria, che è responsabile a sua volta degli altri disordini (diabete, ipertensione, dislipidemia). La Tabella I è tratta dalle "Linee Guida Italiane Obesità 1999" e ci dice come sia correlato il rischio di diabete tipo 2, ipertensione e malattie cardiovascolari con il BMI e con la circonferenza addominale ⁵.

È sempre più evidente la necessità di un approccio educativo teso a insegnare comportamenti che favoriscano il controllo dei fattori di rischio cardiovascolari. Tale necessità è sottolineata su autorevoli documenti quali ad esempio le "Linee guida per il trattamento dell'ipertensione 3 o le "Linee guida per il trattamento del Diabete" ⁶. Tale approccio educativo è teso ad agire sulle cause del problema piuttosto che sui sintomi. La pura pluriprescrizione di farmaci (ammesso che sia seguita dal paziente) tesa a correggere individualmente ciascu-

Tabella I. Classificazione del sovrappeso e dell'obesità per indice di massa corporea (BMI), circonferenza addominale e rischio associato di malattie.

	Classe BMI (kg/m ²)	Rischio di malattie* rispetto a soggetti con peso corporeo e circonferenza addominale** normali	
		Uomo < 102 cm Donna ≤ 88 cm	> 102 cm > 88 cm
Sottopeso	< 18,5	-	-
Normale	18,5-24,9	-	-
Soprappeso	25,0-29,9	Aumentato	Elevato
Obesità moderata I	30,0-34,9	Elevato	Molto Elevato
Obesità severa II	35,0-39,9	Molto Elevato	Molto Elevato
Obesità morbigena III	> 40	Estremamente Elevato	Estremamente Elevato

* = Rischio di malattia per diabete di tipo 2, ipertensione e cardiopatia ischemica; ** = Una circonferenza addominale aumentata può indicare un rischio più elevato anche in soggetti normopeso.

- essere trattati disgiuntamente per ciascun disordine con una somma di prescrizioni-farmaci pari al numero di patologie presenti;

no dei disordini, senza essere accompagnata da un valido programma educativo, può risultare poco costo-efficace o poco efficace in assoluto.

Per evitare un ulteriore incremento delle malattie cardiovascolari e nello stesso tempo evitare una lievitazione continua nella spesa per i farmaci (antidiabetici, antipertensivi, ipolipemizzanti), senza una sicura efficacia clinica, è necessaria, e non più differibile, una politica di prevenzione delle malattie cardiovascolari da attuarsi sul territorio. Tale politica non può prescindere dall'intervento educativo rivolto a correggere i comportamenti dannosi (es. l'iperalimentazione, le scelte alimentari scorrette, la sedentarietà, il fumo), responsabili del manifestarsi della Sindrome Metabolica.

È l'intervento educativo l'approccio unificante alla gestione della Sindrome Metabolica. Tale intervento deve essere tempestivo, cioè messo in atto prima della comparsa dei danni di organo e deve affiancare la terapia farmacologica.

I MMG si trovano in una posizione unica poiché hanno contatti con una vastissima parte della popolazione e possono individuare i casi da inserire in un percorso diagnostico-terapeutico ed effettuare un primo intervento e seguire i pazienti nel follow-up.

2. Necessità di un'indagine epidemiologica

Non esistono molti dati epidemiologici ma si sa che la Sindrome Metabolica è estremamente diffusa nella popolazione generale. Nel "S. Antonio Heart Study", un grosso studio epidemiologico condotto negli Stati Uniti, solo il 36% della popolazione era indenne da tutte le componenti della Sindrome Metabolica ^{7 8}. Facendo strettamente riferimento alla definizione dell'OMS [IGT (*Impaired Glucose Tolerance*) o diabete + 2 altre componenti], uno studio pubblicato di recente ha riportato una prevalenza di Sindrome Metabolica del 17% su un campione di popolazione palestinese di 1000 soggetti di età compresa fra i 30 e i 65 anni ⁹.

Per avere una idea dell'aggregazione dei disordini nella popolazione bolognese, è indicativo valutare i risultati dello studio di un campione di soggetti giunti al Servizio di Malattie del Metabolismo del Policlinico "S. Orsola" nell'ambito del *Progetto Diabete*. Sul campione di soggetti esaminati, tutti reclutati dai MMG dell'Azienda USL di Bologna perché affetti da diabete, l'80% era anche in sovrappeso o francamente obeso, il 69% era iperteso [il 44% era già noto ed era in terapia antipertensiva ed un altro 25% aveva valori di pressione arteriosa (PA) patologici] e il 58% presentava alterazioni del profilo lipidico tipiche della Sindrome Metabolica.

Stando alla definizione dell'OMS e proiettando i dati dello studio-campione all'intera popolazione interessata al progetto, si può dire con buona approssimazione che *il 78% dei soggetti diabetici di tipo 2 reclutati dai MMG dell'ASL di Bologna nell'ambito del Progetto Diabete presenta una Sindrome Metabolica* ¹¹.

Naturalmente sarebbe auspicabile intraprendere uno studio epidemiologico sul territorio. Esso sarebbe in assoluto di notevole rilevanza scientifica. Inoltre permetterebbe di individuare la popolazione a rischio cardiovascolare e conseguentemente di pensare alla pianificazione di interventi terapeutici su una popolazione selezionata, fornirebbe la base per la valutazione dei costi di tali interventi, permetterebbe di intraprendere studi prospettici osservazionali e di intervento. Naturalmente il fine ultimo dell'intero percorso sarebbe quello di prevenire con interventi costo-efficaci le malattie cardiovascolari nella popolazione a rischio.

I MMG sono in grado di svolgere la gran parte di tale indagine potendo raccogliere dati su campioni non selezionanti di popolazione, dati da avviare ad un Database cittadino per l'elaborazione.

3. Definizione (operativa) di Sindrome Metabolica⁴

Tre o più dei seguenti disordini:

- obesità centrale (circonferenza vita ≥ 102 cm, maschi; ≥ 88 , femmine);
- alterata regolazione glicemica (glicemia a digiuno ≥ 110);
- ipertensione arteriosa (PA $\geq 130/85$);
- ipertrigliceridemia (≥ 150 mg/dL);
- ridotto colesterolo HDL (< 40 mg/dL, maschi; < 50 , femmine).

Tra queste patologie, il ruolo di denominatore comune sembra essere svolto dall'obesità centrale. È dunque *in primis* ad essa che vanno indirizzati i protocolli di intervento, anche in sintonia con le recenti posizioni del Ministero della Salute, che vede nella lotta all'obesità uno dei progetti primari da mettere in campo per migliorare lo stato di salute generale della popolazione.

4. L'educazione del paziente è un momento essenziale nel processo di terapia delle malattie croniche

Il modello tradizionale di rapporti medico-paziente-malattia (es. quelli che si instaurano in una persona affetta da malattia acuta durante un ricovero in ospedale) vede il medico responsabile della malattia e del malato. Egli infatti

ti diagnostica la malattia, decide quali indagini effettuare, decide la terapia e si assicura che essa venga effettuata in maniera corretta. Il “paziente” ha un ruolo passivo: egli si affida alla capacità professionale del medico e dipende in tutto e per tutto dalle sue decisioni; decide solo, ma non sempre, a quale medico affidarsi. Lo scopo finale del processo di terapia è la guarigione o quantomeno l’eliminazione dei sintomi. Il modello funziona bene in presenza di una malattia acuta potenzialmente guaribile.

Il modello tradizionale entra in crisi nel caso di malattie croniche (es. il diabete, l’obesità, la Sindrome Metabolica, ecc.); in questo caso infatti:

- 1) la malattia non può essere guarita;
- 2) la prescrizione terapeutica non è limitata nel tempo e non è facile da seguire a lungo termine (non consiste nella somministrazione di un farmaco ma coinvolge in modo potenzialmente sgradevole molteplici aspetti relativi allo stile di vita, come la dieta e l’attività fisica);
- 3) la partecipazione della persona in cura al processo terapeutico è indispensabile poiché non è pensabile che una persona modifichi in senso “spiacevole” la propria vita se non ha cognizione dei vantaggi che da ciò possono derivargli.

Il rapporto medico-paziente-malattia per essere efficace nel processo di terapia delle malattie croniche in generale deve assumere nuove connotazioni:

- lo scopo della terapia, che non può essere la guarigione, deve diventare la continuazione del progetto esistenziale e, se possibile, la piena autorealizzazione della persona malata;
- il ruolo del medico diventa quello di educatore-consigliere-testimone partecipe della persona malata;
- il soggetto in cura non è passivo, egli deve essere messo in grado di comunicare i propri problemi e di partecipare alle decisioni sulla terapia dopo essere stato informato adeguatamente sulla malattia stessa e sulle opzioni terapeutiche (partecipazione consapevole).

La partecipazione consapevole della persona nei piani di terapia richiede quello che gli autori anglosassoni chiamano *empowerment* del paziente, un processo attraverso il quale il paziente acquisisce e mantiene nel tempo le conoscenze, le abilità, il modo di pensare, i comportamenti e l’impegno necessari per affrontare con successo la gestione quotidiana della malattia. La persona in cura diventa l’elemento centrale del percorso terapeutico ed il suo pieno coinvolgimento diventa essenziale per la realizzazione del piano di terapia.

Questo tipo di approccio si discosta nettamente dal modello classico “prescrittivo” in cui il medico, che ha il monopolio della conoscenza, prescrive la terapia ed il

“paziente” la esegue (o la subisce) senza appropriarsi dei metodi e degli strumenti per gestire la cura.

Per poter mettere in atto questo nuovo approccio terapeutico è necessario che il medico e gli operatori sanitari assumano una nuova identità professionale. Il nuovo operatore sanitario deve assumere un atteggiamento di partecipazione piuttosto che essere prescrittivo, deve avere un ruolo di supporto e non di giudice, deve essere in grado di trasferire il suo sapere e la sua esperienza professionale nel linguaggio di ogni giorno; il suo obiettivo non deve essere ottenere la *compliance* (= obbedienza) del paziente, ma la sua partecipazione consapevole; egli deve imparare ad ascoltare, a rispondere ed a accettare il paziente e le sue decisioni, non deve trovare gratificazione nell’obbedienza del paziente ma promuovere l’autonomia ¹².

L’efficacia di un intervento psico-educazionale sugli stili di vita è stata dimostrata in coorti a rischio. La prevenzione del diabete tipo 2 in soggetti con ridotta tolleranza al glucosio può essere effettuata con interventi cognitivo-comportamentali prolungati e mantenuti, con una riduzione della percentuale di conversione da IGT a diabete a 5 anni del 58% nel gruppo di intervento ¹³. L’intervento è più efficace della sola terapia farmacologica e non espone ai rischi della polifarmacoterapia, frequente in questi pazienti complessi. Nel *Diabetes Prevention Program* condotto negli USA ¹⁴, la percentuale di conversione da IGT a diabete si riduce del 58% (percentuale identica allo studio finlandese sopra citato ¹³) con l’intervento sugli stili di vita e solo del 31% con l’uso di metformina, farmaco insulino-sensibilizzante.

5. Il progetto di ricerca di intervento sulla popolazione affetta da Sindrome Metabolica

In questo progetto di ricerca si vogliono testare la fattibilità e l’efficacia di modelli di intervento rivolti alle modificazioni degli stili di vita nella popolazione con Sindrome Metabolica. Obiettivo primario è la riduzione dell’obesità; secondariamente, questo risultato è atteso riflettersi nella modificazione di parametri biochimici, in una riduzione del rischio cardiovascolare e, potenzialmente, in una riduzione della spesa farmaceutica. Verranno testati 3 differenti modelli di intervento:

- il primo è quello tradizionale, caratterizzato da raccomandazioni generiche proposte da parte del MMG, accompagnate da una dieta prescrittiva standardizzata. Questo modello di intervento, per quanto comune, è in genere scarsamente efficace. Il paziente può perdere parte del peso corporeo, in funzione della motivazione già esistente, peso che invariabilmente

Confronto tra il modello terapeutico tradizionale e il modello educativo dell'empowerment applicato al diabete

Modello tradizionale	Modello dell'empowerment
1. Il diabete è una malattia biologica	1. Il diabete è una malattia psico-biologico-sociale
2. La relazione terapeutica professionale è autoritaria e basata sulla capacità professionale	2. La relazione terapeutica professionale tra paziente e professionista è democratica e basata su esperienza condivisa
3. I problemi e l'apprendimento sono usualmente identificati dal professionista	3. Problemi e apprendimento sono bisogni usualmente identificati dal paziente
4. Il professionista è il <i>problem-solver</i> e l'unico responsabile della diagnosi, della cura e dei risultati	4. Il paziente è visto come <i>problem-solver</i> e responsabile della cura. Il professionista interviene come fonte di risorse e aiuta il paziente ad identificare gli obiettivi e a sviluppare un piano di <i>self-management</i>
5. L'obiettivo è la modificazione del comportamento. Questa è necessaria per aumentare la <i>compliance</i> in relazione al trattamento raccomandato. La mancanza della <i>compliance</i> è vista come fallimento del paziente e del professionista	5. L'obiettivo è quello di addestrare i pazienti a fare scelte informate. Le strategie comportamentali sono usate per aiutare i pazienti a sperimentare le modificazioni del comportamento. Le modificazioni del comportamento non adottate sono considerate come strumenti di apprendimento. Esse servono per fornire nuove informazioni che possono essere utilizzate per sviluppare futuri piani e obiettivi
6. Le modificazioni comportamentali sono motivate esternamente	6. Le modificazioni del comportamento sono motivate internamente
7. Il paziente è privo di forza di volontà, il professionista è potente	7. Pazienti e professionisti hanno potere

10

mente tende ad essere riacquisito in tempi brevi o brevissimi;

- il secondo livello è l'intervento nutrizionale elementare. Si tratta di un intervento terapeutico di tipo educativo somministrato dal medico, in collaborazione con personale non medico (dietisti, psicologi), con sedute di lavoro per gruppi di pazienti omogenei. Sono previste 4 sedute di 90 minuti, riguardanti il bilancio energetico, le scelte alimentari (piramide alimentare), il dispendio energetico, l'attività fisica. Il paziente viene messo in condizioni di operare scelte alimentari corrette e di attivare il percorso dell'attività fisica;
- il terzo livello di intervento consiste nella applicazione di modelli di terapia cognitivo comportamentale mirati all'empowerment. Si tratta di un intervento psico-educazionale complesso, somministrato in ambiente specialistico (Servizio di Malattie del Metabolismo), con sedute di lavoro collettive per gruppi di pazienti omogenei. Sono previste 12 lezioni di 90 minuti ciascuna, tenute da medici, dietisti e psicologi, secondo modelli ben collaudati. Le lezioni riguardano il controllo del peso, il diario alimentare dell'attività fisica, il conteggio delle calorie, nonché le strategie di *problem-solving*, l'identificazione ed il superamento di pensieri disfunzionali per prevenire le situazioni a rischio, mantenere i risultati raggiunti e prevenire le ricadute.

6. Metodologia operativa dello Studio

Il progetto sperimentale interesserà un massimo di 25 Mdf con le seguenti caratteristiche:

- aderenti al *Progetto Diabete*;
- dotati di raccolta informatizzata dei dati;
- possibilità di collegamento per via telematica per la trasmissione dei dati;
- numero di assistiti > 1000.

Le fasi del progetto prevedono, da parte di ogni medico partecipante, 50 pazienti selezionati, con le caratteristiche sotto indicate, che non siano già stati arruolati nel *Progetto Diabete*. La raccolta dei dati e la rilevazione degli indicatori previsti confermeranno i vari passaggi del percorso. I pazienti arruolati che escono dal progetto verranno comunque registrati.

Primo accesso

- Il MMG individua i pazienti affetti da Sindrome Metabolica utilizzando l'algoritmo per la diagnosi secondo l'*Adult Treatment Panel III* (ATP III). Il reclutamento può essere occasionale (il paziente viene individuato fra coloro che si recano di loro iniziativa dal MMG), oppure il MMG può convocare pazienti che risultino affetti da Sindrome Metabolica consultando il proprio Database.

In caso di reclutamento “occasionale” vanno esaminati i pazienti con BMI > 27 o affetti da uno dei disordini che compongono la Sindrome Metabolica.

- Chiede al paziente il consenso informato per la raccolta dei dati clinico-laboratoristici e la partecipazione al programma di intervento.
- Consegna al paziente 3 questionari: propensione al cambiamento, SF 36, PGWBI da compilare a domicilio (in caso di accettazione del protocollo).

Secondo accesso

- Raccoglie e conserva i questionari compilati dai pazienti (SF 36, PGWBI, Propensione al cambiamento).
- Registra i dati anagrafici del paziente.
- Registra l'accettazione del consenso.
- Registra la modalità di reclutamento.
- Raccoglie i dati clinici e anamnestici necessari per compilare la parte clinica della scheda del paziente.
- Programma l'esecuzione degli esami ematochimici necessari per la compilazione della scheda clinica.
- Fa *counseling* e consegna al paziente il materiale educativo finalizzato a sensibilizzare il paziente sulla necessità di un intervento terapeutico.

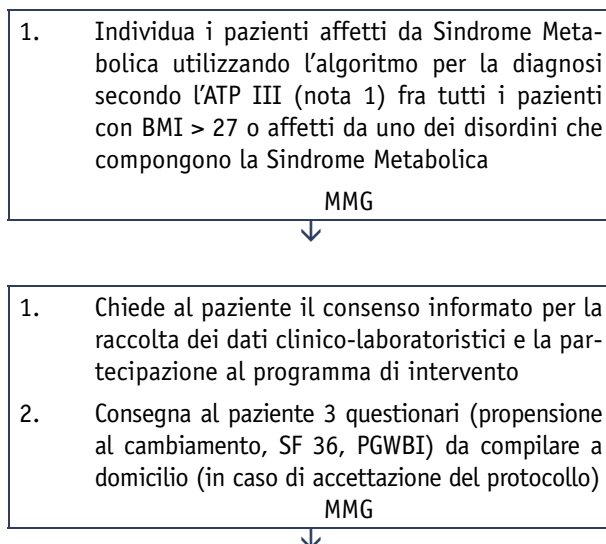
Terzo accesso

- Rivede il paziente e completa la scheda del paziente inserendo i dati clinici e di laboratorio.
- Somministra i questionari brevi sulla propensione al cambiamento (peso ed esercizio fisico) e registra le risposte.
- Si connette con il CINECA e inserisce i dati del paziente sulla scheda informatizzata. Riceve in risposta il tipo di intervento assegnato al paziente dal programma di randomizzazione:
 - *dieta con raccomandazioni generiche;*
 - *intervento nutrizionale elementare;*
 - *terapia cognitivo comportamentale.*
- È possibile che il paziente venga eccezionalmente assegnato ad un percorso di terapia diverso da quello indicato dal programma di randomizzazione.
- Il MMG dà direttamente l'appuntamento per il percorso terapeutico previsto e segnala la motivazione dell'eventuale rifiuto di un percorso più strutturato (tempo, impegno, famiglia, lavoro, ecc.).

Quarto accesso

- Controllo a distanza di 6 mesi ed 1 anno dall'inizio del percorso per valutare i risultati a medio termine. Ulteriori prolungamenti della fase di osservazione potranno essere decisi sulla base dei risultati.
- Tutto il processo è riassunto nel diagramma di flusso seguente.

1° accesso



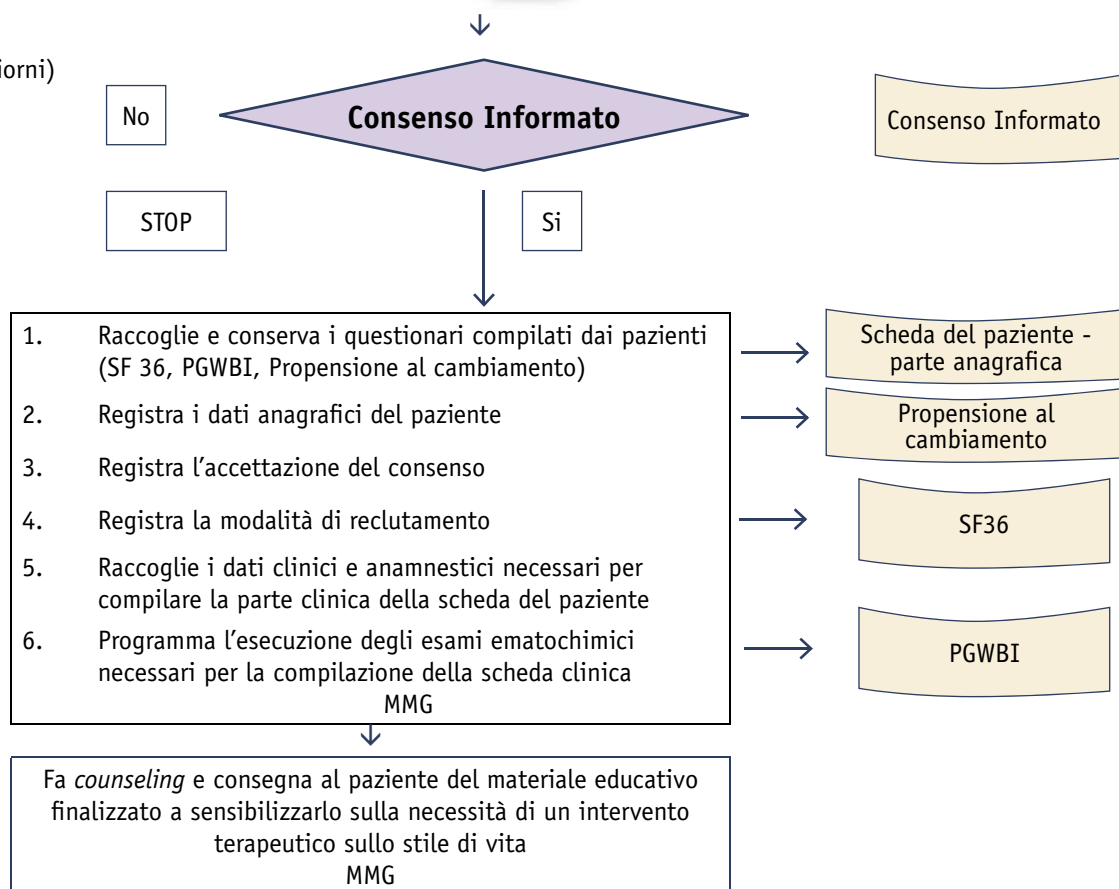
(continua)

(segue)

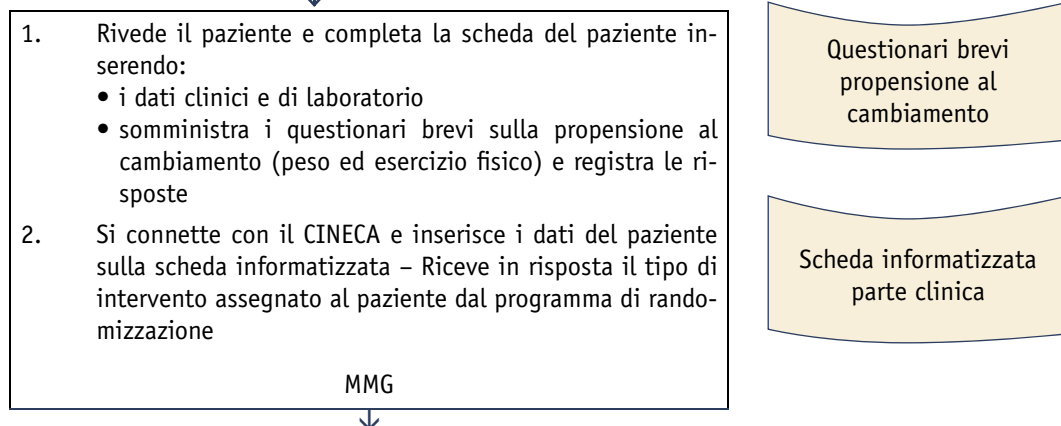
12

2° accesso

(dopo 15-30 giorni)

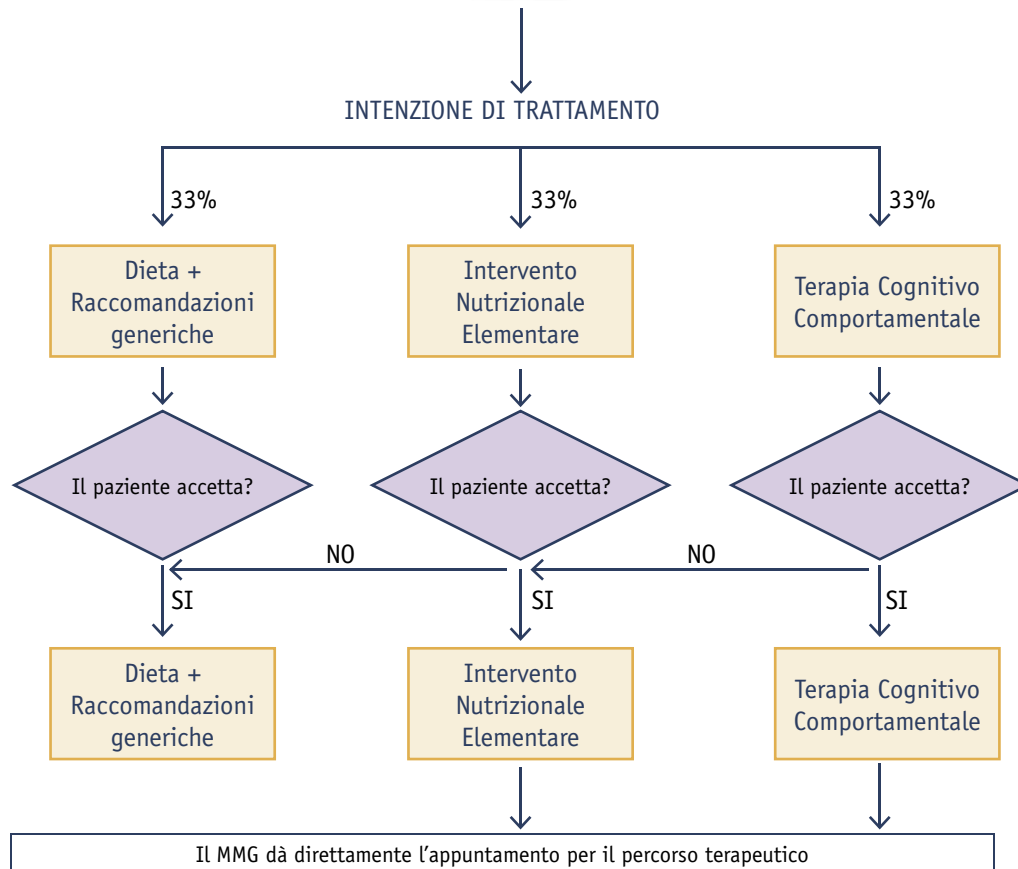
**3° accesso**

(dopo 15-30 giorni)



(continua)

(segue)

**4° accesso**

A (a sei mesi), B (a 12 mesi)

FOLLOW-UP

- Indicatori antropometrici (A + B)
- Questionari SF36 + PGWBI e propensione al cambiamento (A)
- Indicatori biologici (in particolare scala di rischio cardiovascolare) (B)
- Questionario conoscenze? (B) (questionario in costruzione)
- Questionario cambiamento comportamenti (B) (questionario in costruzione)
- Segnalazione eventi (es. cardiovascolari) (B)

INDICATORI DEI RISULTATI DI PROCESSO

1. Numero di pazienti reclutati
2. Numero questionari compilati/numero di questionari richiesti ai pazienti
3. Numero di parametri inseriti correttamente nel Database informatizzato/numero di parametri richiesti
4. Numero di pazienti che hanno accettato il programma offerto dalla randomizzazione per ciascun intervento
5. Numero di presenze dei pazienti ai programmi di educazione nutrizionale elementare e di terapia cognitivo comportamentale/numero di sessioni di lavoro programmate
6. Numero di pazienti che ha portato a termine i cicli di terapia (presenze $\geq 75\%$).

(continua)

(segue)

14

INDICATORI DEI RISULTATI DI ESITO

- Validazione questionario su propensione al cambiamento
- Evoluzione dei dati antropometrici (peso, BMI, circonferenza addominale)
- Evoluzione dei dati clinici ed ematochimici (PA, HbA_{1c}, valori di colesterolo totale e HDL, trigliceridi, glicemia, insulinemia)
- Evoluzione del rischio cardiovascolare (calcolato secondo la formula di Framingham)
- Consumo di farmaci (numero di farmaci impiegati)
- Qualità della vita (questionari SF 36 e PGWBI)
- Modificazione nei comportamenti (questionari in costruzione)

7. Criteri di inclusione e di esclusione**Criteri di inclusione**

- a) Soggetti con Sindrome Metabolica selezionati come da protocollo (vedi).
- b) Ambosessi.
- c) Età compresa tra 25 e 65 anni.

Criteri di esclusione

- d) Età < 25 o > 65 anni.
- e) BMI ≥ 38 kg/m²;
- f) Presenza di condizioni che richiedano un'immediata intensificazione della terapia farmacologica:
 1. diabete non compensato con Hb glicata > 10;
 2. ipertensione arteriosa con valori > 170/110;
 3. dislipidemia severa (trigliceridi > 500 mg/dL, colesterolo totale > 300 mg/dL).
- g) Mancata compilazione dei questionari autosomministrati.
- h) Mancata sottoscrizione del Consenso Informato.

Criteri per l'interruzione

Revoca del Consenso Informato.

8. Indicatori**Indicatori di processo**

- Numero di MMG partecipanti al progetto.
- Rilevazioni sulla popolazione.
- Numero di pazienti arruolati nel percorso diagnostico-terapeutico.
- Numero di corsi di educazione effettuati.
- Partecipazione dei pazienti agli interventi programmati.

Indicatori di risultato*Indicatori bio-medici*

- Stato di salute attuale:
 - antropometria (BMI, circonferenza addominale);

- controllo glicemico (HbA_{1c});
- controllo lipidico (colesterolo totale + HDL + LDL, trigliceridi);
- controllo pressorio;
- calcolo del rischio cardiovascolare secondo gli algoritmi correnti;
- incidenza di eventi cardiovascolari (infarto, ictus) (nel lungo periodo);
- mortalità per eventi cardiovascolari (infarto, ictus) (nel lungo periodo).
- Utilizzazione di risorse sanitarie:
 - ricoveri per complicanze metaboliche;
 - ricoveri per eventi cardiovascolari (infarto, ictus);
 - numero di prescrizioni farmacologiche attinenti i disordini della Sindrome Metabolica (anti-ipertensivi, ipolipemizzanti, ipoglicemizzanti).

Indicatori di comportamento

- Conoscenza della Sindrome Metabolica:
 - relazioni fra comportamenti e fattori di rischio cardiovascolare (dieta, attività fisica).

Indicatori psico-sociali

- Sistemi di supporto sociale:
 - famiglia;
 - altri;
 - professionisti sanitari.
- Convinzioni e modo di pensare riguardo alla salute (attitudine al cambiamento).
- Adattamento psico-sociale:
 - qualità di vita (Questionario SF 36);
 - benessere psicologico (Questionario PBWBI).

9. Strumenti**Questionari Autosomministrati***Attitudine al Cambiamento*

Si tratta di un questionario composto di 32 domande ¹⁵, sviluppato presso l'Università del *Rhode Island (Cancer Prevention Research Center)*. Permette di classificare i pazienti sulla base delle 4 categorie classiche del processo del cambiamento (precontemplazione, contemplazione, azione, mantenimento) ¹⁶. La versione Italiana è stata preparata

dall'U.O. di Malattie del Metabolismo, Azienda Ospedaliera di Bologna, in collaborazione con altri gruppi italiani che si occupano dell'argomento. Uno degli obiettivi dello studio è la sua validazione sulla popolazione.

Questionario Breve sulla Attitudine al Cambiamento

Si tratta di un questionario composto di solo 4 domande riguardanti il peso e 5 domande relative all'attività fisica^{15 17}, sviluppato anch'esso dagli stessi autori della forma lunga. Permette anch'esso di classificare i pazienti sulla base delle categorie classiche del processo del cambiamento. Viene impiegato nella stratificazione dei pazienti per la randomizzazione.

Questionario sulla Qualità di Vita Salute-Correlata (SF-36)

L'SF-36 è costruito specificatamente per misurare l'intero stato di salute e di benessere attraverso 36 domande a scelta multipla¹⁸. Esso misura otto differenti domini: quattro nell'area della salute fisica (attività fisica, limitazione nel ruolo per problemi fisici, dolore fisico, salute in generale) e quattro nell'area della salute mentale (limitazioni nel ruolo per problemi emozionali, vitalità, salute mentale, attività sociale). Possono anche essere stimati due indici compositi dell'*Health Related Quality of Life* (HRQL) (indice composito fisico, stimato sulle scale di salute fisica, e indice composito mentale, basato sulle scale mentali). Infine, il questionario fornisce una stima della percezione soggettiva del cambiamento nello stato di salute durante l'ultimo anno. Il questionario è validato nella sua versione italiana¹⁹.

Questionario sul Benessere Psicologico (PGWB)

Si tratta di un questionario di 22 domande, specificamente costruito per valutare il benessere psicologico ed affettivo dell'ultimo mese²⁰. Valuta 6 domini (ansia, depressione, positività e benessere, autocontrollo, stato di salute generale, vitalità). Lo strumento è stato di recente validato sulla popolazione italiana.

Bibliografia

- Alberti KG, Zimmet PZ. *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation.* Diabet Med 1998;15:539-53.
- WHO Consultation. *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications.* WHO/NCD/NCS/99.2. Geneva: World Health Organization 1999.
- Guidelines Subcommittee. *World Health Organization – International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension.* J Hypertens 1999;17:151-83.
- 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) ex-*

pert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001;285:2486-97.

- World Health Organization. *Preventing and managing the global epidemic: Report of the World Health Organization consultation of obesity.* Geneva: World Health Organization 1997.
- European Diabetes Policy Group. *A desktop guide to type 2 diabetes mellitus.* Diabet Med 1999;16:716-30.
- Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. *Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X).* Diabetes 1992;41:715-22.
- Haffner SM. *Obesity and the metabolic syndrome: the San Antonio Heart Study.* Br J Nutr 2000;83(Suppl 1):S67-70.
- Abdul-Rahim HF, Hussein A, Bjertness E, Giacaman R, Gordon NH, Jervell J. *The metabolic syndrome in the West Bank population: an urban-rural comparison.* Diabetes Care 2001;24:275-9.
- Ford ES, Giles WH, Dietz WH. *Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey.* JAMA 2002;287:356-9.
- Forlani G, Cerrelli F, Marchesini G, et al. *Sindrome metabolica nel diabete mellito tipo 2. Caratteristiche di un campione non selezionato di pazienti reclutati nel "Progetto Diabete" della città di Bologna.* Gli Ospedali della Vita 2001;27:25-8.
- Prochaska JO, Velicer WF. *The transtheoretical model of health behavior change.* Am J Health Promot 1997;12:38-48.
- Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al.; Finnish Diabetes Prevention Study Group. *Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance.* N Engl J Med 2001;344:1343-50.
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. *Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin.* N Engl J Med 2002;346:393-403.
- Rossi SR, Rossi JS, Rossi-DelPrete LM, Prochaska JO, Banspach SW, Carleton RA. *A process of change model for weight control for participants in community-based weight loss programs.* Int J Addict 1994;29:161-77.
- DiClemente CC, Prochaska JM. *Towards a comprehensive, transtheoretical model of changes. Stages of changes and addictive behaviors.* In: Miller WR, Heather N, eds. *Treating Addictive Behaviors.* 2nd Edition. New York: Plenum 1998.
- Sarkin JA, Johnson SS, Prochaska JO, Prochaska JM. *Applying the transtheoretical model to regular moderate exercise in an overweight population: validation of a stages of change measure.* Prev Med 2001;33:462-9.
- Ware JE Jr, Sherbourne CD. *The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection.* Med Care 1992;30:473-83.
- Apolone G, Mosconi P. *The Italian SF-36 Health Survey: translation, validation and norming.* J Clin Epidemiol 1998;51:1025-36.
- Dupuy HJ. *The psychological general well-being (PGWB) index.* In: Wenger NK, ed. *Assessment of Quality of Life in Clinical Trials of Cardiovascular Therapies.* New York: Le Jacq Publications 1984:170-83.

La microalbuminuria: quale utilità per il Medico di Medicina Generale

Parole chiave

Microalbuminuria • Diabete • Ipertensione • Danno d'organo • Rischio cardiovascolare

Key words

Microalbuminuria • Diabetes • Hypertension • Organ damage • Risk of cardiovascular events

Riassunto

La microalbuminuria rappresenta un affidabile indicatore delle complicanze cardiovascolari e renali del paziente diabetico. Sebbene ridimensionato negli anni, l'escrezione urinaria di albumina è un sicuro esame di screening e un efficace indicatore della progressione della malattia diabetica.

Il significato dell'esame nei diabetici di tipo 1 e 2, il valore come indicatore del danno endoteliale e glomerulare, il valore come indicatore d'ottimizzazione delle cure nei pazienti, rappresentano uno strumento di estrema utilità per i Medici di Medicina Generale (MMG) che vogliono attuare un corretto percorso di governo clinico della malattia diabetica.

Summary

Microalbuminuria is a reliable test for cardiovascular and renal complications in diabetic patients. It is safe for screening and it is a predictor of diabetes progression. This test is useful for general practitioners because it allows to perform a correct follow up of patients.

Il termine "microalbuminuria" è stato coniato negli anni '70 al *Guys Hospital* di Londra e doveva descrivere un'escrezione urinaria di albumina subclinica, non rilevabile con i comuni metodi di laboratorio, verosimilmente importante nella storia naturale della malattia diabetica.

Numerosi documenti di consenso indicano col termine microalbuminuria un'escrezione urinaria d'albumina compresa tra 20 e 200 ng o 30-300 mg/24 ore, ma anche un rapporto tra albumina e creatinina urinarie compreso tra 2,5 (3,5 nelle donne) ¹.

Molte modificazioni in funzione della postura e variazioni circadiane caratterizzano l'escrezione urinaria di albumina.

Intenso esercizio fisico, infezioni del tratto urinario, episodi febbrili, scompenso cardiaco congestizio, iperglicemia acuta, aumenti della pressione arteriosa, possono causare aumenti transitori dell'escrezione urinaria d'albumina ².

L'uso del termine microalbuminuria, dall'iniziale formulazione di Viberti, è consolidato ma si deve tenere conto che esso definisce una categoria artificiale, i cui limiti, frequentemente variabili da autore ad autore, influenzano la sensibilità, specificità ed il valore predittivo di un test positivo.

Indipendentemente dalle diverse metodiche adottate per raccogliere i campioni di urina, la variabilità biologica è elevata ed è fortemente raccomandata la replicazione dell'esame.

Definizione di microalbuminuria

La microalbuminuria rappresenta inoltre uno tra i segni precoci di danno di organo anche nella malattia ipertensiva, assumendo un'importanza crescente come marcatore di rischio cardiovascolare ³.

Studi preliminari sembrano infatti indicare che quest'alterazione subclinica, presente nel 10-15% dei pazienti iper-

Umberto Alecci

Medico Medicina Generale,
Società Italiana di Medicina Generale,
Messina

Se l'esame è positivo per la presenza di aumentati livelli di albumina urinaria nel range della microalbuminuria, è ancora una volta necessario escludere ed eventualmente trattare e risolvere condizioni che

	<i>Albumin Excretion Rate</i>	<i>Rapporto albuminuria/creatinuria</i>
NORMOALBUMINURIA	< 20,0 ng/m in.	< 2,5 M, < 3,5 F
PROTEINURIA CLINICA	> 200 ng/min	> 25
MICROALBUMINURIA (per consenso)	20-200 ng/min	2,5-25 M 3,5-25 F

tesi, si associa a numerosi fattori di rischio cardiovascolari, e ad iniziale danno a carico degli organi bersaglio. Sia la presenza di microalbuminuria che la riduzione del filtrato glomerulare sono un eccellente predittore di eventi cardiovascolari ed un potente fattore prognostico per mortalità cardiovascolare e generale ⁴.

Microalbuminuria e screening

Lo screening della microalbuminuria può essere eseguito attraverso tre procedure:

- 1) **misura del rapporto albumina/creatinina (A/C) in urine random o preferibilmente urine early morning;**
- 2) **valutazione dell'albuminuria (*Albumin Excretion Rate* – AER) in urine delle 24 ore;**
- 3) **valutazione dell'albuminuria in raccolte urinarie temporizzate, preferibilmente raccolte over night.**

Il primo metodo è il più semplice da eseguirsi nel corso di comuni attività ambulatoriali e generalmente permet-

possono modificare in maniera aspecifica l'escrezione urinaria dell'albumina, rendendo inattendibile il risultato (Tab. I).

Lo screening della microalbuminuria deve essere eseguito alla diagnosi di diabete nei soggetti con diabete tipo 2; in un regime di gestione integrata diabetologo-Medicina Generale, particolare importanza riveste un controllo sulla popolazione diabetica, non solo neo-diagnosticata ma anche in diabetici dove difficoltà intercorrenti rendono poco frequente il controllo presso una struttura diabetologica ⁵.

La microalbuminuria compare raramente nel diabete tipo 1 di breve durata o prima della pubertà, quindi nel diabete tipo 1 lo screening della microalbuminuria deve iniziare con la pubertà e/o 5 anni di durata della malattia ⁶.

In assenza di microalbuminuria l'esame dovrebbe essere eseguito con cadenza almeno annuale, i pazienti positivi invece devono essere monitorati più attentamente, e, come vedremo in seguito, dovrà essere accurata la valutazione della coesistenza di retinopatia, neuropatia e malattie cardiovascolari.

Tabella I. Rilevanza nella pratica clinica.

1.	Variabilità intra-individuale biologica dell'AER	Si
2.	Diabete in cattivo controllo metabolico o di nuova diagnosi	Si
3.	Esercizio fisico postura	Si
4.	Infezione delle vie urinarie	No
5.	Insufficienza cardiaca	Verosimile
6.	Malattie intercorrenti	No
7.	Carico idrico	No
8.	Ematuria, flusso mestruale infezioni genitali	Si
9.	Carico orale di proteine	No

te di ottenere informazioni accurate; le prime urine del mattino sono da preferirsi a causa della nota variabilità circadiana dell'escrezione d'albumina.



Appare fondamentale, vista la relativa variabilità dell'esame, ripetere almeno due tre volte la raccolta delle urine per confermare la presenza di microalbuminuria.

Il permanere della microalbuminuria dopo miglioramento o ottimizzazione del controllo glicemico rende necessario il trattamento con farmaci antipertensivi.

Tale trattamento deve essere intrapreso tenendo conto sia del fattore età, sia dei valori pressori, ma verosimilmente la comparsa di microalbuminuria rappresenta per il diabetico lo spartiacque nell'inizio della terapia antipertensiva ⁷.

L'assenza di proteine all'esame standard delle urine rende necessaria l'esecuzione del test per la microalbuminuria e i convenzionali test semiquantitativi per l'albuminuria non sono in grado di rilevare i modesti aumenti dell'escrezione urinaria dell'albumina che caratterizzano gli stadi precoci della nefropatia diabetica.

Il monitoraggio almeno annuale, ma più verosimilmente semestrale, della microalbuminuria e della proteinuria continua anche dopo che la diagnosi è stata posta ed è stato intrapreso il trattamento con inibitori dell'enzima di conversione o antagonisti del recettore dell'angiotensina. La sorveglianza continua permette infatti di monitorare sia la risposta alla terapia, sia la progressione della patologia.

I pazienti anziani (> 75 anni di età) o con breve aspettativa di vita, sono verosimilmente a basso rischio di sviluppare nefropatia clinicamente rilevante; in questi pazienti il significato del trattamento della microalbuminuria non è chiaro e la necessità di eseguire lo screening per la microalbuminuria è quantomeno incerto ⁸.

Nei pazienti positivi diventa essenziale la stima del filtrato glomerulare e il metodo più diffuso è la misura della *clearance* della creatinina su urine delle 24 ore.

La creatinina plasmatica presenta infatti una bassa sensibilità nel leggere una riduzione del filtrato glomerulare ed è quindi inadeguata specialmente nelle fasi più precoci di alterazione della funzione renale.

Nei pazienti positivi diventa essenziale la stima del filtrato e può essere utile per svelare eventuali anomalie in grado di influenzare la progressione del danno renale ⁹. Grande rilevanza è riconosciuta all'individuazione precoce dei soggetti a rischio di sviluppare la nefropatia diabetica e all'implementazione di tutte quelle misure disponibili per prevenire o rallentare il deterioramento della funzione renale.

La storia naturale della nefropatia non molto diversa nel diabete tipo 1 e 2, riconosce un decennio caratterizzato da iperfiltrazione glomerulare, seguita dalla fase della microalbuminuria, dalla fase della proteinuria e, infine, alla perdita progressiva della funzione renale.

L'individuazione dei soggetti a rischio di nefropatia e di

danno renale è affidata allo screening annuale della microalbuminuria e deve per questo rappresentare una dei fattori di intervento della Medicina Generale.

La microalbuminuria è sia un predittore di nefropatia, sia un marker di danno renale già esistente, ma anche un indice integrato di rischio cardiovascolare.

La relativa semplicità della metodica di raccolta, attraverso la misurazione del rapporto albumina-creatinuria nelle prime urine del mattino, deve rappresentare uno strumento utile nella Medicina d'intervento.

Microalbuminuria e diabete tipo 1

Sebbene il diabete tipo 1 rappresenti nella popolazione assistita in un ambulatorio di Medicina Generale una percentuale piuttosto bassa (mediamente da uno a tre pazienti ogni 1500 assistiti), il significato della presenza di microalbuminuria nella visione della gestione integrata di questi pazienti appare fondamentale.

Gli studi più recenti dimostrano che il potere predittivo positivo in 5-10 anni della microalbuminuria è pari a circa il 30-45%, contro l'80% dei primi studi; inoltre circa un terzo dei diabetici tipo 1 con microalbuminuria regredisce verso la normoalbuminuria ¹⁰.

Il fatto che molti soggetti microalbuminurici presentino solo alterazioni morfologiche modeste, fa pensare che sia la progressione verso il danno renale conclamato, sia la regressione verso la normoalbuminuria siano eventi possibili.

D'altra parte l'evidenza di glomerulopatia avanzata in soggetti normoalbuminurici con lunga durata di malattia suggerisce che lesioni istologiche avanzate possono essere presenti anche in assenza di alterazioni della permeabilità glomerulare ¹¹.

Microalbuminuria e diabete tipo 2

Il valore predittivo della microalbuminuria nel diabete tipo 2 è sovrapponibile a quello osservato nel diabete tipo 1.

Anche se il periodo di follow-up è più breve, il rischio di progressione dalla micro- alla macro-albuminuria è stimato in circa il 40%, mentre il rischio di sviluppare proteinuria in 10-15 anni in diabetici tipo 2 normoalbuminurici è di circa il 12%.

Poiché circa il 70% dei diabetici tipo 2 sono normoalbuminurici, è possibile stimare che circa il 40% dei diabetici tipo 2 sono negativi allo screening iniziale, mentre il 60% sono microalbuminurici ¹².

In alcuni casi la comparsa di microalbuminuria precede l'insorgenza del diabete ed è particolarmente frequente in non diabetici con ridotta tolleranza ai carboidrati.

Bisogna inoltre ricordare che l'entità del rischio può es-

sere in parte oscurata dall'elevata mortalità cardiovascolare associata alla microalbuminuria e in parte dall'elevata presenza di ipertensione anche tra i soggetti con normoalbuminuria.

In conclusione due aspetti vanno ricordati al MMG:

- la microalbuminuria rappresenta il miglior marker non invasivo o fattore predittivo di nefropatia diabetica, ma è un indice meno preciso di quanto originariamente ipotizzato;
- la normale escrezione urinaria di albumina in diabetici di vecchia data è incapace di individuare con sufficiente accuratezza i soggetti a rischio trascurabile di nefropatia diabetica.

Microalbuminuria e rischio cardiovascolare

Diabete tipo 2

Nel diabete tipo 2 la microalbuminuria è associata ad un aumento del rischio di morte cardiovascolare ¹³.

L'evento cardiovascolare è notevolmente più frequente dell'uremia e, più elevata è l'albuminuria, peggiore è la prognosi.

L'AER sembra essere il miglior fattore predittivo di mortalità a lungo termine e l'associazione tra microalbuminuria, patologia cardiovascolare e mortalità nel diabete tipo 2, è stata ampiamente confermata da numerosi lavori di review ¹⁴.

Tabella II. Fattori di rischio per la progressione della microalbuminuria.

Diabete	Tipo 1	Tipo 2
Sesso	M > F	M > F
Etnia	+	+
Insorgenza diabete tipo 1 età < 20	+	
Normoalbuminuria	+	+
Fattori genetici	+	+
Famigliarità per nefropatia	+	+
Famigliarità per CVD	+	+
Ipertensione arteriosa	+	+
Controllo glicemico	+	+
Fumo	+	?
Colesterolo	+	+
Retinopatia diabetica	+	+
Sovrappeso		+

La microalbuminuria è quindi un forte predittore di mortalità totale e cardiovascolare e di eventi cardiovascolari nel diabete tipo 2, così come nei soggetti con ipertensione essenziale e nella popolazione generale.

L'associazione tra microalbuminuria, ipertensione ed alterazioni aterogene dei lipidi, spiega solo in parte l'elevato rischio cardiovascolare di questi pazienti e l'aumento dell'escrezione di albumina è lo specchio di una disfunzione vascolare generalizzata.

Nel diabetico l'associazione tra microalbuminuria e mortalità cardiovascolare è indipendente dalla coesistenza di altri fattori di rischio cardiovascolare ed aumenta il rischio relativo di eventi cardiovascolari maggiori, mortalità per tutte le cause, ospedalizzazione per scompenso. Ogni aumento del rapporto albumina-creatinina comporta un aumento medio del 5,9% del rischio di eventi cardiovascolari maggiori e sembra aumentare cominciando ben al di sotto della soglia della microalbuminuria ¹⁵.

Diabete tipo 1

Anche i diabetici tipo 1 con microalbuminuria persistente presentano un aumentato rischio di sviluppare malattie cardiovascolari e l'aumento dell'escrezione di albumina è fortemente predittiva di mortalità per cause cardiovascolari.

Nel diabetico tipo 1, indipendentemente dalla progressione verso la proteinuria e da altri fattori di rischio cardiovascolare, la microalbuminuria rappresenta un inequivocabile fattore di rischio verso la patologia aterosclerotica.

I pazienti diabetici tipo 1 presentano alterazioni della funzione endoteliale con ridotta vasodilatazione flusso-mediata rispetto ai normoalbuminurici.

Tale disfunzione precede la comparsa della microalbuminuria e si pone come indicatore precoce del danno cardiovascolare ¹⁶.

L'aumento dell'escrezione urinaria di albumina predice la comparsa di patologie cardiovascolari indipendentemente dalla coesistenza di fattori di rischio cardiovascolari, dalla durata e dal grado di controllo della glicemia e prima della comparsa della nefropatia conclamata.

Microalbuminuria e Medicina Generale

Nel continuo miglioramento degli standard delle cure primarie, il riconoscimento degli indicatori di percorso, struttura ed esito in Medicina Generale, rappresenta senza dubbio un forte segno di qualità.

La microalbuminuria rappresenta proprio per la sua peculiare caratteristica di indicatore, spesso molto precoce, di danno renale, endoteliale e di predittore del rischio cardiovascolare, un sostanziale strumento di va-

lutazione della cura dei pazienti diabetici e ipertesi. Il valore indiscusso nello *screening* della nefropatia diabetica rappresenta poi un concreto strumento di una Medicina Generale sempre votata verso forme di intervento attivo sulla popolazione.

Il controllo di pressione arteriosa e iperglicemia ha dimostrato l'effetto protettivo sulla funzione renale e la riduzione o almeno stabilizzazione della microalbuminuria rappresenta un indicatore di controllo della nefropatia diabetica.

Molto importante diventa il valore da dare nella Medicina Generale a questo esame, nell'intento di migliorare le possibilità di prevenzione della nefropatia diabetica.

La microalbuminuria, infatti, deve essere considerata non solo un fattore di rischio di più rapida progressione della nefropatia, ma anche un indice soltanto relativamente precoce di danno glomerulare; l'esistenza di procedure o indagini che precedano la microalbuminuria sono ancora in fase sperimentale e comunque assolutamente lontane dalla sfera di intervento della Medicina Generale ¹⁷.

La prevenzione della nefropatia diabetica ed il rallentamento della sua progressione rappresentano un valido banco di prova nel determinare gli standard di qualità nell'assistenza al paziente diabetico in Medicina Generale.

L'intervento multifattoriale in cui si procede con uguale impegno alla correzione di tutti i fattori di rischio presenti, richiede il coinvolgimento di tutte le figure interessate nella gestione della malattia diabetica, dal MMG al Diabetologo, al Nefrologo, al Cardiologo, al fine di attuare tutti i sistemi terapeutici disponibili.

Evidenze sull'opportunità di procedere in tal senso sono fornite dallo *STENO-2 Study* ove l'intervento intensivo multifattoriale è stato effettuato su soggetti con diabete tipo 2 e con microalbuminuria ¹⁸.

Il trattamento intensivo basato su modificazioni comportamentali (dieta, esercizio fisico) e trattamento farmacologico aggressivo dedicato all'iperglicemia, all'ipertensione (prevalentemente ACE-inibitori) e alla dislipidemia (statine), ha indotto una riduzione significativa della progressione delle complicanze nei quattro anni di controllo dello studio.

Ma la conferma più significativa e certamente più interessante per la Medicina Generale viene dal follow-up ad otto anni, che sottolinea non solo la riduzione della nefropatia diabetica ma anche della retinopatia della neuropatia autonoma e del rischio cardiovascolare ¹⁹. Tali osservazioni sono state recentemente estese al diabete tipo 1 con metodiche di intervento sovrapponibili allo *STENO Study* ²⁰.



Particolare attenzione va quindi riservata all'integrazione tra Medicina Generale, Team Diabetologico e Team Nefrologico proprio per evitare contatti "tardivi" con le figure utili a valutare in maniera adeguata la progressione della nefropatia.

A tal proposito è utile ricordare che i pazienti con nefropatia diabetica dovrebbero prendere contatto con il nefrologo prima che la creatinina serica superi i livelli di 1,7-2,0 mg/dl e quindi già in fase di insufficienza renale moderata.

Conclusioni

La microalbuminuria rappresenta quindi per la Medicina Generale un sicuro strumento di *screening* delle complicanze della malattia diabetica, il riappropriarsi di un

Tabella III. Sommario raccomandazioni per la Medicina Generale.

1) SCREENING

Consenso di esperti:

- eseguire annualmente test screening microalbuminuria:
 - nei diabetici tipo 1 con durata diabete superiore a 5 anni
 - in tutti i pazienti diabetici 2, fin dalla diagnosi

2) RACCOMANDAZIONI GENERALI NEI PAZIENTI MICROABUMINURICI

Evidenza di livello a:

- ottimizzare controllo glicemico per ridurre e/o rallentare progressione della nefropatia diabetica
- ottimizzare il controllo della pressione arteriosa per ridurre e/o rallentare progressione della nefropatia diabetica

3) TRATTAMENTO

Evidenze di livello a:

- nel trattamento dell'albuminuria possono essere usati ACE-inibitori e AT1A
- nei diabetici tipo 1 gli ACE-inibitori riducono progressione nefropatia
- nei diabetici tipo 2 ipertesi con microalbuminuria sia ACE che AT1A ritardano progressione verso nefropatia
- nei diabetici tipo 2 ipertesi macroalbuminurici ed insufficienza renale gli AT1A riducono progressione nefropatia

esame relativamente semplice, e con i dovuti limiti di sicuro affidamento, fornisce un completo indicatore non solo di percorso e gestione appropriata della malattia, ma anche di intervento terapeutico.

Il controllo del percorso di cura della malattia diabetica trova nella microalbuminuria un sicuro indice di rischio cardiovascolare, endoteliale e renale, sia nel diabete tipo 1 che 2.

L'azione di prevenzione del danno renale nei diabetici rappresenta una delle missioni principali della gestione integrata e del governo clinico della malattia diabetica, sottolineando che la nefropatia diabetica rappresenta la causa più frequente di insufficienza renale cronica nel mondo occidentale.

Per il MMG conoscere le raccomandazioni fondamentali nella gestione dei pazienti diabetici microalbuminurici (Tab. III) diventa uno strumento di attenta professionalità e un valore aggiunto nella qualità delle cure primarie.

Bibliografia

- ¹ Viberti GC, Hill RD, Jarret RJ, Mahmud U. *Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus*. Lancet 1982;1:1430-2.
- ² Viberti GC, Wiseman M, Redmond S. *Microalbuminuria: its history and potential for prevention of clinical nephropathy in diabetes mellitus*. Diabetic Nephropathy 1984;3:79-82.
- ³ Olden LG, He J, Lydick E, Whelton PK. *Long-term absolute benefit of lowering blood pressure in hypertensive patients according to the JNC VI risk stratification*. Hypertension 2000;35:539-43.
- ⁴ Pontremoli R, Nicoletta C, Viazzi F, Ravera M, Sofia A, Berruti V. *Microalbuminuria is an early marker of target organ damage in essential hypertension*. Am J Hypertens 1998;11:430-8.
- ⁵ Comaschi M, Cucinotta D, Borzi V, Medea G, Passamonti M, Alecci U. *L'assistenza al paziente diabetico. Raccomandazioni cliniche e organizzative AMD-SID-SIMG*. Torino: UTET 2001:17-32.
- ⁶ Mogensen CE, Keane WF, Bennett PH, Jerums G, Parving HH, Passa P, et al. *Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria*. Lancet 1995;346:1080-4.
- ⁷ Mogensen CE, ed. *Microalbuminuria. A marker for organ damage*. 2nd Ed. London: Science Press Limited 1996.
- ⁸ Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, MacDonald JM, Parrot M. *Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus*. Clin Chem 2002;48:436-72.
- ⁹ Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenti P. *Nephropathy in patients with type 2 diabetes*. N Engl J Med 2002;346:1145-51.
- ¹⁰ Warram JH, Gearin G, Laffel L, Krolewski AS. *Effect of duration of type 1 diabetes on the prevalence of state of diabetic nephropathy defined by urinary albumin-creatinine ratio*. J Am Soc Nephrol 1996;7:930-7.
- ¹¹ Parving HH, Hommel E, Mathiesen E. *Prevalence of microalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy in patients with insulin dependent diabetes*. Br Med J 1988;296:156-60.
- ¹² Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. *The need for early predictors of diabetic nephropathy risk. Is albumin excretion rate sufficient?* Diabetes 2000;49:1399-408.
- ¹³ Mogensen CE. *Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity onset diabetes*. N Engl J Med 1984;310:356-60.
- ¹⁴ Mattock MB, Barnes DJ, Viberti G, Keen H, Burt KT, Hughes JM, et al. *Microalbuminuria and coronary heart disease in NIDDM: an incidence study*. Diabetes 1998;47:1786-92.
- ¹⁵ Gerstein HC, Mann JF, Yi Q. *Albuminuria and risk of cardiovascular events death, and heart failure in diabetic and non diabetic individuals*. JAMA 2001;286:421-6.
- ¹⁶ Dogra G, Rich L, Stanton K. *Endothelium-dependent and independent vasodilatation studies at norm glycaemia in type 1 diabetes mellitus with and without microalbuminuria*. Diabetologia 2001;44:593-601.
- ¹⁷ Mogensen CE. *Microalbuminuria, blood pressure and diabetic renal disease: origin and development of ideas*. Diabetologia 1999;42:286-91.
- ¹⁸ Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. *Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and Microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study*. Lancet 1999;353:617-22.
- ¹⁹ Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving HH, Pedersen O. *Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus*. N Engl J Med 2003;348:383-93.
- ²⁰ Hovind P, Rossing P, Tarnow L, Smidt UM, Parving HH. *Progression of diabetic nephropathy*. Kidney Int 2001;59:702-9.

Ricerca “Adempiere”: efficacia di un corso di formazione sull'uso dell'aspirina nel diabete tipo 2 in Medicina Generale

Parole chiave

Diabete mellito tipo 2 • Aspirina • Educazione Continua in Medicina • Medicina Generale

Key words

Diabetes Mellitus • Aspirin • Continuing Medical Education • General Practice

Riassunto

Malgrado l'elevato rischio cardiovascolare proprio dei soggetti con diabete mellito tipo 2 (DMT2), il trattamento con aspirina (ASA) è largamente sotto-usato. Scopo dell'articolo è verificare se un corso di aggiornamento è capace di incrementarne l'uso, nel setting del Medico di Medicina Generale (MMG).

Si è svolto un Corso, accreditato ECM (Educazione Continua in Medicina), con l'obiettivo di fornire le indicazioni atte a migliorare le aderenze alle raccomandazioni in tema di DMT2 e ASA. Il MMG, partecipante alla ricerca “Adempiere”, doveva reclutare i primi 30 soggetti con DMT2 noti che si presentavano in ambulatorio all'inizio dello studio. I MMG, per ciascun soggetto con DMT2 arruolato, dovevano completare, con i valori delle variabili richieste o biffare il relativo dato corretto, una “Scheda DMT2 arruolato” e una “Scheda DMT2 finale”, da compilare dopo 6 mesi, al termine della ricerca.

Trentasei MMG (72% dei MMG presenti ai Corsi) (età media \pm DS: 50,3 \pm 4,5; numero medio \pm DS di assistiti: 1365,3 \pm 244,9) hanno aderito alla Ricerca. Essi pre-

stavano la cura a 49.150 soggetti, di cui 2191 noti con DMT2 (4,5% del totale assistiti). Soggetti con DMT2 arruolati: 939 (42,9% dei soggetti con DMT2 noti), M/F 512/427 (età media \pm DS: 67,1 \pm 10,2; durata del DMT2: 8,7 \pm 7,3 anni); 364 (38,8%) lamentavano una complicanza macroangiopatica e 328 (35,5%) una microangiopatica. 376 (40,0%) erano in terapia con ASA, al momento dell'arruolamento. 134 (14,3%) dei soggetti con DMT2 reclutati aveva una controindicazione all'ASA. Il 31,1 e il 74,1%, dei soggetti con DMT2 con indicazione all'ASA in prevenzione primaria e secondaria, rispettivamente, erano trattati. Il 51,9 e il 58,1%, rispettivamente in prevenzione primaria e secondaria, che, malgrado l'indicazione, al momento dell'arruolamento, non usavano l'ASA, erano, alla valutazione dopo 6 mesi, in trattamento (primaria: $p < 0,001$, secondaria: $p = 0,007$).

Il Corso è stato capace di modificare in modo statisticamente significativo il comportamento della pratica clinica relativo alla prescrizione di ASA nel DMT2 e rappresenta, quindi, una modalità di intervento atto a migliorare l'aderenza alle raccomandazioni dell'*American Diabetes Association* (ADA) relativo alle strategie terapeutiche preventive.

Marco Passamonti, Mauro Pigni, Giliola Calori*, Ennio Testolin, per il “Gruppo Varesino Ricerca Adempiere”**

Medico di Medicina Generale, Società Italiana di Medicina Generale – Sezione di Varese; * Unità di Epidemiologia, IRCCS “S. Raffaele”, Milano

** Collaborano al “Gruppo Varesino Ricerca Adempiere” i seguenti Medici di Medicina Generale: M. Androni, G. Balzarini, F. Baranzini, M. Calzolari, C. Campiglia, A. Ciani, D. Colombo, F. Colombo, V. Colombo, G. Corgatelli, G.B. Costantini, P. Crenna, F. Di Gesaro, N. Dimache, P.M. Forni, G. Ghittoni, V. Gioia, A. Guerroni, A. Luongo, D. Mauro, L. Monestier, A.M. Monti, M.L. Monticelli, M. Nidola, M. Passamonti, M. Pigni, M. Pizzi, E. Rastelli, O. Rinaldi, M. Scuri, A. Sessa, E. Testolin, G.M. Tilli, C. Torri, L. Tosi, M. Viganò

Summary

The risk of cardiovascular disease is very high among patients with type 2 diabetes mellitus (DMT2), but, despite that, the use of aspirin (ASA), as strategy to prevent cardiovascular events, in this patients, is underuse.

Aim of the article is to improve adherence to the American Diabetes Association (ADA) guidelines for prophylactic ASA therapy, in DMT2 primary care.

Methods: we used a Continuing Medical Education learning (CME) to give to General Practitioners (GPs) up-date of the subjects. GPs had to start with a clinic intervention, conducted to the first 30 DMT2 attending their practice, to recommend them ASA therapy, when appropriate.

Thirty-six GPs (mean age \pm SD: 50.3 \pm 4.5 years) took part to the study. They gave care for 49,150 patients, 2191 with known DMT2. DMT2 studied: 939, Male/Female 512/427 (mean age media \pm SD: 67.1 \pm 10.2 yrs.; duration of disease: 8.7 \pm 7.3 yrs.); macro-microangiopathy was present in 364 (38.8%) and 328 (35.5%) respectively. 376 (40.0%) were ASA users at the beginning of the study. Only 31.1% and 74.1% of DMT2 with indications for ASA therapy, according to ADA guidelines, were treated, respectively as a primary and secondary prevention strategy. After the CME, 51.9% ($p < 0.001$) and 58.1% ($p = 0.007$) of DMT2 that, despite the indications, at the beginning of the study, were not ASA users, respectively as a primary and secondary prevention strategy, became ASA users.

CME intervention increased ASA therapy in DMT2 patients and we can consider it as an easy, effective model for primary care physicians to improve ASA use in DMT2 patients.

Introduzione

È ben noto che il DMT2 è una condizione caratterizzata da un elevato rischio cardiovascolare ¹⁻³; infatti, è considerato un fattore di rischio indipendente per aterosclerosi tanto che, l'*Adult Treatment Panel III* ⁴ lo ha definito come un *Coronary Heart Disease risk equivalent*. Ancora, la mortalità per malattie cardiovascolari è responsabile di oltre l'80% della mortalità totale nei soggetti con DMT2 ⁵, con un'incidenza da 2 a 4 volte superiore ai non-diabetici.

Nella pratica clinica, i provvedimenti di prevenzione cardiovascolare in questi soggetti non sono adeguati ⁶, a prescindere dal setting di valutazione.

“Non c'è nulla di inevitabile circa le complicanze del diabete” scrive Christopher D. Saudek, presidente dell'*American Diabetes Association* (ADA) ⁷ in un articolo che pun-

tualizzava il ruolo del MMG nel trattamento del diabete mellito. Questa affermazione è da una parte confortante e rassicurante, anche per il prestigio di chi la esprime e, dall'altra, impone al MMG di agire e non trascurare nel raggiungimento degli obiettivi diagnostico-preventivi delle complicanze del diabete mellito.

L'obiettivo del *management* del DMT2 è, quindi, la prevenzione delle sue complicanze particolarmente quelle croniche.

Sulla base di queste considerazioni, tutti i soggetti con DMT2 sono candidati a diventare parte attiva e partecipe di programmi preventivi, anche senza alcuna manifestazione clinica cardiovascolare in anamnesi e devono essere sottoposti ad un aggressivo trattamento dei fattori di rischio cardiovascolari modificabili.

Fin dal 1997 l'ADA, nell'annuale *Position Statement* ^{8,9}, suggerì l'uso dell'aspirina (ASA) come provvedimento di prevenzione secondaria nella popolazione diabetica, formalizzando i dati emersi dai trial e meta-analisi di allora ¹⁰ e, successivamente ¹¹, ne raccomandò l'uso in prevenzione primaria nel diabetico con elevato rischio cardiovascolare.

In numerosi trial clinici l'ASA ha dimostrato, nel DMT2, di prevenire sia il primo evento cardiovascolare (prevenzione primaria) che i successivi (prevenzione secondaria) ¹², e dovrebbe, quindi, essere assunta quotidianamente con assoluta tranquillità eccetto in chi presenta anche solo una delle controindicazioni al suo impiego.

In Tabella I sono elencate le raccomandazioni specifiche dell'ADA ¹³ circa l'utilizzo dell'ASA nel DMT2, sia in prevenzione primaria che secondaria; dalla stessa Tabella si evince la modalità di definizione del paziente ad alto rischio cardiovascolare.

L'editoriale di John A. Colwell ¹⁴, pubblicato sulla rivista *Diabetes Care*, sottolinea che, seguendo le suddette raccomandazioni, virtualmente quasi tutti i soggetti diabetici dovrebbero fare uso della terapia con ASA. Il *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES-3) ha stimato, nel periodo 1988-1994, che solo il 20% (95% CI: 16-23) dei soggetti con DMT2 sono regolarmente in trattamento con ASA. L'Autore conclude l'editoriale con la seguente esplicita affermazione: “La terapia con basse dosi di ASA è un trattamento semplice e assai poco costoso, con un potenziale beneficio che chiaramente supera il rischio di effetti collaterali nella popolazione con DMT2”. Per concludere, è utile conoscere i “benefici” preventivi che il trattamento quotidiano con ASA realizza: riduzione dell'infarto del miocardio del 17-44%, dello stroke non-fatale del 25%, della mortalità cardiovascolare del 5-17% e di eventi cardiovascolari maggiori del 15% ¹⁵.

Tabella I. Raccomandazioni dell'American Diabetes Association.

1. Utilizzare l'ASA come strategia di *prevenzione secondaria*, nei diabetici di entrambi i sessi che presentano una malattia dei "grossi vasi". Si fa riferimento, quindi a diabetici con:
 - IMA
 - precedenti interventi di by-pass
 - stroke o TIA
 - arteriopatia obliterante periferica
 - *claudicatio*
 - angina
2. Considerare la terapia con ASA come strategia di *prevenzione primaria nel diabetico ad alto rischio cardiovascolare*. Questo include i seguenti soggetti:
 - anamnesi familiare positiva per cardiopatia ischemica
 - fumo di sigaretta
 - ipertensione arteriosa
 - obesità (BMI > 27,3 nel sesso femminile, > 27,8 nel sesso maschile)
 - albuminuria (micro o macro)
 - colesterolo totale > 200 mg/dl
 - colesterolo-LDL > 100 mg/dl
 - colesterolo-HDL < 45 mg/dl nell'uomo e < 55 mg/dl nella donna
 - trigliceridi > 200 mg/dl
3. L'uso dell'ASA non è stato studiato nei diabetico con età < 30 anni
4. Utilizzare una formulazione di ASA gastro-protetta al dosaggio compreso tra 81-325 mg/die
5. Controindicazioni assolute:
 - allergia all'ASA
 - tendenza al sanguinamento
 - trattamento anti-coagulante in atto
 - recente emorragia gastro-intestinale
 - epatopatia clinicamente attiva

IMA = Infarto miocardico acuto; TIA = Attacco ischemico transitorio; HDL = *High-density lipoprotein*; LDL = *Low-density lipoprotein*; BMI = Indice di massa corporea.

Scopo della ricerca "Adempiere"

La sorta di acronimo "Adempiere" è ricavato come segue: "ASA e Diabete Mellito tipo 2 In Medicina Generale". Lo scopo della ricerca era il verificare se un corso di aggiornamento in tema di trattamento antiaggregante piastrinico nel DMT2 fosse capace di incrementarne si-

gnificativamente l'uso, in prevenzione sia primaria che secondaria, nel setting del MMG.

Con la ricerca "Adempiere" abbiamo, quindi, raccolto l'invito della letteratura specifica circa la manifesta necessità di realizzare maggiori sforzi per incrementare, nel DMT2, l'uso dell'ASA.

In letteratura abbiamo trovato solo due lavori che riportano i risultati di interventi intrapresi con questo obiettivo, nel setting della Medicina Generale. Il primo lavoro¹⁵ valuta l'intervento in una area rurale (popolazione totale di 350 soggetti) di Altamont nello stato di New York negli USA, da parte di un team costituito da un Medico, un

DMT2 (33%), prima dell'intervento, a 70 (82%) dopo. Lo studio, invece, di maggiore interesse e rilevanza, sia per numerosità dei soggetti con DMT2 reclutati (15.343 tutti classificati con alto rischio cardiovascolare), sia perché

Tabella II. Caratteristiche dei pazienti reclutati.

<i>Variabile</i>	<i>Numero (%)</i>	<i>Media ± DS</i>
Pazienti reclutati	939	
Età		67 ± 10,2
Sesso (M)	512 (54,5)	
Sesso (F)	427 (45,5)	
Durata diabete (anni)		8,7 ± 7,3
BMI		28,4 ± 4,6
Pressione sistolica (mmHg)		138,4 ± 12,9
Pressione diastolica (mmHg)		81,4 ± 5,8
HbA _{1c} (%)		7,5 ± 1,5
Colesterolo totale (mg/dl)		210,9 ± 38,2
Colesterolo-HDL (mg/dl)		50,6 ± 13,1
Trigliceridi (mg/dl)		162 ± 80,9
Colesterolo-LDL (mg/dl)		135,8 ± 35,2
Familiarità primo grado	467 (49,7)	
Complicanze macroangiopatiche	364 (38,8)	
IMA	92 (9,8)	
Angina	Stabile: 42 (4,5) Instabile: 12 (1,3)	
Scompenso	40 (4,3)	
Stenosi asintomatica carotide	171 (18,3)	
Complicanze microangiopatiche	328 (35,5)	
Retinopatia	Proliferante: 55 (5,8) Non proliferante: 124 (13,2)	
Nefropatia	Micro: 124 (13,5) Macro: 8 (0,9) IRC: 34 (3,7)	
Neuropatia	Asintomatica: 25 (2,7) Sintomatica: 71 (7,7)	
Piede diabetico	39 (4,1)	
Deficit erettile	169 (33,0)	

(continua)

Assistente Medico, un Farmacista e una Infermiera su una popolazione di soli 85 soggetti con DMT2, utilizzando una procedura di sensibilizzazione al trattamento durante una visita di controllo e/o un consulto telefonico. Un follow-up permetteva di valutare la reale compliance al trattamento. Gli autori descrivono, dopo sei mesi di indagine, un incremento dell'uso dell'ASA: da 28 soggetti con

realizzato nella Medicina Generale Italiana¹⁶, è quello ricavato dalla banca dati di Health Search (HSD) della Società Italiana di Medicina Generale (SIMG), che dimo-

(segue)

Variabile	Numero (%)	Media \pm DS
Terapia diabete	Solo dieta: 144 (15,4) Biguanide: 173 (18,5) Sulfanilurea: 212 (22,7) Biguanidi + sulfanilurea: 298 (31,8) Inibitore alfa-glucosidasi: 5 (0,5) Insulina: 58 (6,2) Insulina + ipo: 25 (3,6) Più di un ipo: 12 (1,3)	
Ipertensione	606 (64,5)	
Trattamento ipertensione:		
Tiazidici	189 (20,1)	
Diuretici dell'ansa	74 (7,9)	
Beta-bloccanti	101 (10,7)	
ACE-inibitori	389 (41,4)	
Inibitore angio-II	108 (11,5)	
Calcio-antagonisti	224 (23,8)	
Alfalitico	41 (4,4)	
Clonidina	24 (2,5)	
Trattamento ipolipemizzante	Statine: 230 (24,5) Fibrati: 30 (3,2) Statine + fibrati: 8 (0,8) Altro: 26 (2,8)	

BMI = Indice di massa corporea; IMA = Infarto miocardico acuto; HDL = High-density lipoprotein; LDL = Low-density lipoprotein; HbA = Emoglobina glicata.

stra l'utilità di un "reminder" elettronico nel programma usato dai MMG, per cui, nel soggetto con DMT2 non in trattamento con ASA, non appena il MMG accedeva alla sua cartella, la comparsa di un avviso lo invitava a valutare l'opportunità di prescrivere il farmaco. Con questa modalità il numero dei soggetti con DMT2 trattati è stato significativamente superiore (*odds ratio* 1,99, 95% IC: 1,79-2,22) nei 7313 soggetti con DMT2 in carico ai 150 MMG dotati del reminder, rispetto agli 8030 soggetti con DMT2 in carico ai 150 MMG privi del dispositivo.

Materiali e metodi

In occasione di due distinte serate nel corso del 2003, rispettivamente il 20 marzo nell'area Nord e il 27 marzo nella Sud della Provincia di Varese, si è svolto un Corso

di aggiornamento/formazione dal titolo "La prevenzione del danno macroangiopatico nel DMT2: aspetti pratici dell'uso dell'anti-aggregante piastrinico", accreditati ECM (ref. Pratica ECM 517-39760/0, 3 Crediti Formativi e 517-40221/0, 2 Crediti Formativi). La Figura 1 mostra il programma della serata.

Cinquanta sono stati i MMG partecipanti alle due serate in cui un Diabetologo, con il ruolo di docente di formazione, ha presentato l'*update* della letteratura in tema di diabete mellito come malattia vascolare e, da parte di un MMG animatore di formazione, sono state esposte le *Clinical Practice Recommendations* dell'ADA 2003 circa l'uso dell'ASA nel diabetico. Una discussione interattiva ha tracciato una valida linea di condotta sul come affrontare e risolvere i problemi pratici, di più frequente riscontro in Medicina Generale, relativi all'uso dell'ASA in questa popolazione di pazienti. La serata si concludeva con la presentazione della ricerca "Adempiere", andando a chiarire gli aspetti pratici, gli indicatori da raccogliere e la modalità di follow-up del soggetto con DMT2 reclutato.

Figura 1. Programma della serata.

20.00	Pre-test
20.15	Obiettivi Didattici e struttura del corso
20.30	<i>Il diabete mellito tipo 2 come malattia vascolare</i>
21.00	Presentazione delle <i>Clinical Practice Recommendations</i> dell' <i>American Diabetes Association</i> (ADA) 2003
21.20	Discussione interattiva: <i>ASA e diabete mellito tipo 2: problemi pratici in Medicina Generale</i>
22.30	Presentazione Ricerca Clinica
23.15	Post-test

“Scheda DMT2 arruolato” e una “Scheda DMT2 finale”, da compilare dopo 6 mesi. La Figura 2 presenta la prima pagina della “Scheda DMT2 arruolato” a titolo esemplificativo. Trentasei MMG (72% dei MMG presenti ai Corsi) hanno aderito alla ricerca.

Ogni MMG, aveva il compito di reclutare i primi 30 soggetti con DMT2 noti che si presentavano in ambulatorio al momento di inizio dello studio.

Nella “Scheda DMT2 arruolato” le variabili richieste erano le seguenti: età, sesso, eventuale familiarità di primo grado (genitore, fratello, sorella o figlio/a) per diabete, anno di diagnosi del DMT2, BMI, presenza di complicanze macroangiopatiche [cardiopatia ischemica: infarto miocardico acuto (IMA), angina stabile o instabile, scompenso cardiocircolatorio cronico; arteriopatia obliterante periferica: sintomatica o non; ictus cerebrale, TIA (attacco ischemico transitorio), stenosi asintomatica della carotide, indicando il grado percentuale)] e microangiopatiche (retinopatia: proliferante o non-proliferante; nefropatia: microalbuminuria, macroalbuminuria, insufficienza renale cronica, eventuale trattamento dialitico; neuropatia periferica: asintomatica o sintomatica), dati clinici indicativi per piede diabetico, deficit erettile, ipertensione arterio-

Figura 2. Scheda DMT2 arruolato.

Variabili richieste:

- Iniziali paziente DMT2 _____
- Data di nascita ____ / ____ / ____
- Sesso ☐ M ☐ F
- Familiarità di primo grado (genitore, fratello, sorella o figlio/a) (☐ Sì ☐ No)
- Anno di diagnosi di DMT2 _____
- BMI _____
- Presenza di complicanze macroangiopatiche: ☐ Sì ☐ No

Se sì:

1. Cardiopatia ischemica: ☐ IMA ☐ Angina stabile ☐ Angina instabile
☐ Scompenso cardiocircolatorio cronico
2. Arteriopatia obliterante periferica: ☐ Sintomatica ☐ Asintomatica
3. Ictus cerebrale: ☐ Sì ☐ No
4. TIA: ☐ Sì ☐ No
5. Stenosi asintomatica arteria carotide: ☐ Sì ☐ No
(indicare il grado percentuale della stenosi)

- Presenza di complicanze Microangiopatiche: ☐ Sì ☐ No
 1. Retinopatia: ☐ proliferante ☐ non-proliferante
 2. Nefropatia: ☐ microalbuminuria ☐ macroproteinuria ☐ IRC ☐ dialisi
 3. Neuropatia periferica: ☐ asintomatica ☐ sintomatica
- Piede diabetico ☐ Sì ☐ No
- Deficit erettile ☐ Sì ☐ No

I MMG, partecipanti alla ricerca, per ciascun soggetto con DMT2 arruolato, dovevano completare, con i valori delle variabili richieste o biffare il relativo dato corretto, una

sa, media delle ultime tre determinazioni dell'emoglobina glicata (HbA_{1c}), della pressione arteriosa, del colesterolo totale, colesterolo-HDL, trigliceridi e colesterolo-LDL, presenza di controindicazioni all'ASA, eventuale trattamento anti-ipertensivo, ipolipemizzante e anti-diabetico in atto. Eventuale trattamento anti-aggregante in atto, specificandone il tipo e il dosaggio.

Nella "Scheda DMT2 finale" le variabili richieste erano: BMI, eventuale comparsa, nei sei mesi di indagine, di complicanze macro e/o microangiopatiche non presenti all'atto del reclutamento specificandone il tipo; modifiche del trattamento anti-diabetico intrapreso, media delle due determinazioni dell'HbA_{1c} eseguite durante lo studio, valore del colesterolo totale, colesterolo-HDL, trigliceridi e, colesterolo-LDL, determinato durante lo studio, eventuale aggiunta al trattamento di un farmaco ipolipemizzante o anti-aggregante, specificandone, per quest'ultimo, molecola, dosaggio ed effetti collaterali comparsi quando presenti.

Relativamente ai metodi statistici, le variabili continue sono presentate come medie e deviazione standard, gli intervalli di confidenza al 95% delle proporzioni sono calcolati mediante approssimazione gaussiana. Per indagare quale fattore di rischio è associato al trattamento con ASA, è stato utilizzato il test del Chi-quadrato. Il test di Mc-Nemar è stato applicato per l'indagare l'efficacia del corso sul trattamento con ASA per i soggetti idonei. Il livello di significatività è stato fissato allo 0,05. Il software statistico SAS v.8 è stato utilizzato per le elaborazioni statistiche.

Risultati

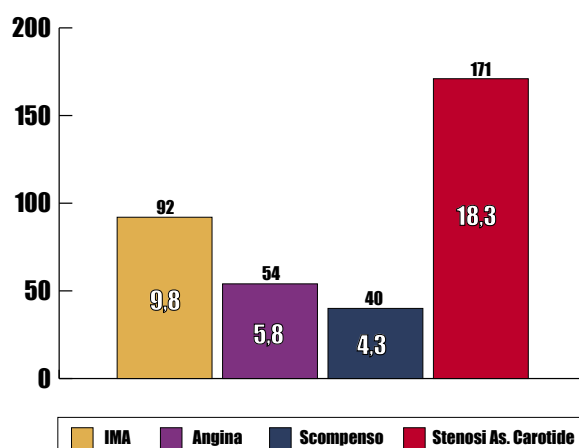
I 36 MMG (età media \pm DS: $50,3 \pm 4,5$; numero medio \pm DS di assistiti: $1365,3 \pm 244,9$; anzianità di laurea $22,9 \pm 6,1$ anni), al momento dello studio, prestavano cura a 49.150 soggetti, di cui 2191 noti con DMT2 (4,5% del totale assistiti).

I soggetti con DMT2 arruolati nello studio "Adempiere" sono stati 939 (42,9% della popolazione con DMT2 nota e 86,9% del totale arruolabile di 1080) di cui 512 maschi (54,5%) e 427 femmine (45,5%) (età media \pm DS: $67,1 \pm 10,2$; durata del DMT2: $8,7 \pm 7,3$ anni). La Tabella II mostra le caratteristiche, al momento del reclutamento, dei pazienti. Ben 364 (38,8%) presentavano una complicanza macroangiopatica e 328 (35,5%) una microangiopatica. In Figura 3 e 4, si evidenziano sia il numero che il tipo di complicanze più rilevanti, rispettivamente macro- e microangiopatiche degli arruolati.

Trecentosettantasei (40,0 – 95% CI: 37,3-43,6%) sono i soggetti con DMT2 in trattamento con ASA al momento del reclutamento (Tab. III): di questi 156 (41,5%)

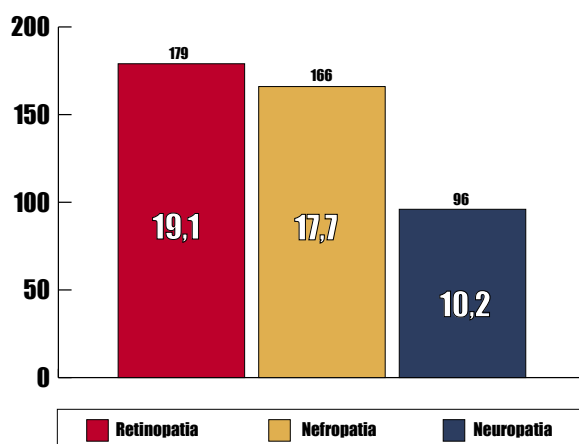


Figura 3. Caratteristiche pazienti-basali: complicanze macroangiopatiche.



come prevenzione primaria e 220 (58,5%) secondaria. Interessante sottolineare (Tab. III) che ben il 99,1% (570/575 – totale DMT2 esclusi i soggetti con indicazione alla prevenzione secondaria) erano, secondo le recenti raccomandazioni dell'ADA¹⁷, da ritenere ad alto rischio cardiovascolare e, quindi, meritevoli di trattamento in prevenzione primaria. Altro aspetto da rimarcare è che 134 (14,3%) dei soggetti con DMT2 reclutati lamentava almeno una condizione che controindicava l'uso dell'ASA. In Tabella III si specifica, per ogni variabile di controindicazione, il numero nei soggetti con DMT2 interessato. I soggetti con DMT2 con indicazione al trattamento con ASA in prevenzione primaria, esclusi sia i soggetti con controindicazioni che quelli con indicazioni alla preven-

Figura 4. Caratteristiche pazienti-basali: complicanze microangiopatiche.



l'ASA, nella stragrande maggioranza dei casi ticlopidina; questo aumenta al 46,6% i soggetti con DMT2 in trattamento anti-aggregante.

La Tabella IV mostra la distribuzione relativa al tratta-

Tabella III. Uso dell'ASA all'arruolamento.

Variabile	Numero	Numero (%)
Uso dell'ASA		376 (40,0) Prevenzione primaria: 156 (41,5) Prevenzione secondaria: 220 (58,5)
Indicazione alla prevenzione primaria:	575*	570 (99,1)
Indicazione alla prevenzione secondaria:		364 (38,8)
Controindicazioni all'ASA:	939	134 (14,3)
• allergia		24
• sanguinamento		41
• trattamento anticoagulante		25
• emorragia gastrointestinale		28
• epatopatia		16
Indicazione al trattamento corretto per le controindicazioni:	571** 936	Prevenzione primaria: 504 (88,3) Prevenzione secondaria: 297 (31,7)
Correttamente trattati		Prevenzione primaria: 156/504 (31,1%) Prevenzione secondaria: 220/297 (74,1%)
Altro antiaggregante	907	62 (6,8)

* = Esclusi i soggetti con indicazione alla prevenzione secondaria; ** = Esclusi i soggetti con controindicazioni al trattamento.

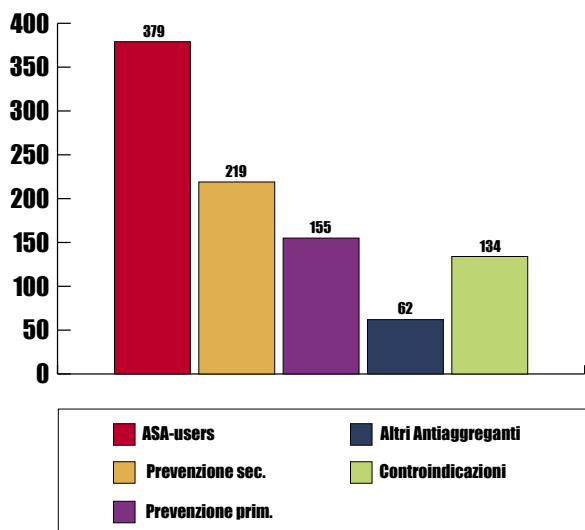
Tabella IV. Distribuzione del trattamento con ASA per variabili indicative di trattamento tra i pazienti idonei per sola prevenzione primaria (escluso pazienti con indicazione al trattamento per prevenzione secondaria).

Variabile	Trattati con ASA N = 156 N(%)**	Non trattati con ASA N = 345 N (%)**	p*
BMI alto	87 (34,8)	163 (65,2)	0,07
Fam 1° grado	83 (32,4)	173 (67,6)	0,56
Fumo	35 (38,0)	67 (62,0)	0,13
Ipertensione	109 (38,4)	175 (61,6)	< 0,0001
Nefropatia	28 (45,9)	33 (54,1)	0,008
Colesterolo alto	113 (32,9)	230 (67,1)	0,19
Colesterolo-LDL alto	125 (33,7)	246 (66,3)	0,6
Colesterolo-HDL basso	76 (32,9)	155 (67,1)	0,59
Trigliceridi alti	32 (32,0)	68 (68,0)	0,84

* = Chi quadrato; ** = Percentuale dei pazienti trattati o non trattati tra quelli con l'indicazione specifica.

zione secondaria, erano 504 e 156 di questi erano correttamente trattati (31,1%). Dei 297 soggetti con DMT2 con indicazione al trattamento in prevenzione secondaria, 220 (74,1%) (Tab. III) erano già trattati. La Figura 5 ha un "effetto" maggiormente chiarificatore e si vince che 62 soggetti con DMT2 erano, comunque, in trattamento anti-aggregante con una molecola diversa dal-

mento con ASA per ogni variabile indicativa di suo uso per i soggetti con DMT2 idonei alla prevenzione primaria.

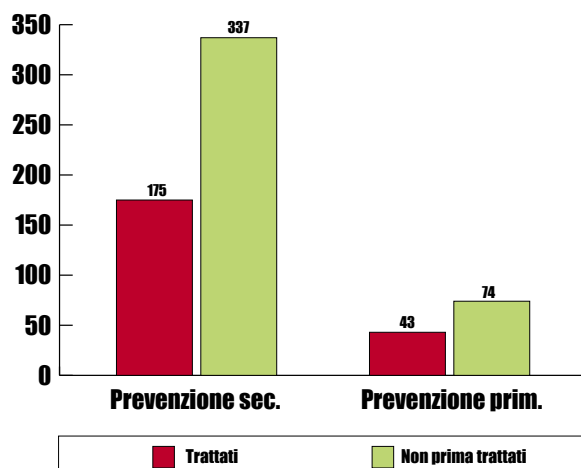
Figura 5. Trattamento anti-aggregante basale.

Raggiungevano la significatività statistica l'ipertensione arteriosa ($p < 0,0001$) e la nefropatia ($p = 0,008$).

La Tabella V espone la distribuzione del trattamento per le variabili indicative di uso dell'ASA per i soggetti con DMT2 idonei alla prevenzione secondaria.

La Figura 6 mette in evidenza gli effetti del corso di aggiornamento intrapreso, circa il trattamento con ASA, nei soggetti con DMT2 che pur presentando l'indica-

30

Figura 6. Risultati del corso (uso dell'ASA, dopo il corso, nei soggetti prima non trattati).

zione, non erano al momento dell'arruolamento trattati. Ben 175 dei 337 soggetti con DMT2 (51,9% – 95% CI: 46,6%-57,3%), che pur presentando un'indicazione in prevenzione primaria al momento dell'arruolamento, non usavano l'ASA ed erano alla valutazione dopo 6 mesi in trattamento ($p < 0,001$). In riferimento alla prevenzione secondaria, 43 soggetti con DMT2, dei 74 (58,1%

Tabella V. Distribuzione del trattamento con ASA per variabili indicative di trattamento tra i pazienti idonei per prevenzione secondaria.

Variabile	Trattati con ASA N = 220 N(%)**	Non trattati con ASA N = 77 N(%)**	p*
IMA	63 (81,8)	14 (18,2)	0,07
Angina	36 (83,7)	7 (16,3)	0,1
Scompenso	20 (83,3)	4 (16,7)	0,3
AOP	45 (67,2)	22 (30,8)	0,2
Ictus	24 (75)	8 (25)	0,9
TIA	37 (77,1)	11 (22,9)	0,6
SAAC	100 (74,6)	34 (25,4)	0,8

* = Chi quadrato; ** = Percentuale dei pazienti trattati e non trattati tra quelli con l'indicazione specifica; IMA = Infarto miocardico acuto; AOP = Arteriopatia obliterante periferica; TIA = Attacco ischemico transitorio; SAAC = Sclerosi asintomatica dell'arteria carotide.

– 95% CI: 46,1%-69,5%) non in trattamento, assumevano l'ASA, al momento della compilazione della "Scheda DMT2 finale" ($p = 0,007$).

Conclusioni

Il DMT2, alla luce della molteplicità dei dati epidemiologici oggi disponibili, viene considerato un *Coronary Heart Disease risk equivalent*. Per questi soggetti si raccomanda l'uso, sia come strategia di prevenzione primaria che secondaria, di basse dosi di ASA (72-162 mg/die)¹⁷.

Il problema della scarsa applicazione nella pratica clinica della raccomandazione è globale, e in Medicina Generale tre recenti lavori rispettivamente in Italia, Irlanda e Grecia, con valori di uso dell'ASA rispettivamente di 40,4%, 48% e 43,3%¹⁸⁻²⁰, lo confermano.

Lo studio "Adempiere" ha valutato la capacità di migliorare il rispetto della raccomandazione circa la prescrizione dell'ASA, sia in prevenzione primaria che secondaria, nel soggetto con DMT2 mediante l'uso di un Corso accreditato ECM. La ragione della scelta del Corso, come strumento di aggiornamento/formazione, è semplice e ovvia nello stesso tempo; infatti, storicamente questa metodica è per il Medico la procedura più tradizionale atta all'acquisizione di conoscenze, capacità e abilità in un momento successivo al conseguimento della laurea, con l'obiettivo di migliorare lo standard delle prestazioni offerte nell'interesse del paziente e, più in generale, della comunità o società. Rappresenta, inoltre, non solo un dovere etico-deontologico, ma un "mezzo" per il professionista "Medico" al fine di migliorare il "sapere" e conseguentemente il suo "saper fare" e offrire al cittadino uno standard di qualità di cure più alto.

Al momento del reclutamento della popolazione di soggetti con DMT2, nel nostro studio la percentuale di uso dell'ASA del 40% è praticamente sovrapponibile ai dati Europei in Medicina Generale¹⁸⁻²⁰ e, se facessimo una valutazione dell'uso degli anti-aggreganti piastrinici, non limitandoci all'ASA, saliremmo al 46,6%, avvicinandoci di molto al miglior dato della letteratura in Medicina Generale, quello Irlandese¹⁹. Ancora, i MMG partecipanti alla ricerca mostrano, se confrontati con gli studi più rilevanti di recente pubblicazione nel setting della Medicina Generale¹²⁻¹⁶, una maggiore sensibilizzazione specifica; infatti, già all'arruolamento, l'uso dell'ASA in prevenzione secondaria era il 74,1% (Tab. III), contro il 37,3% nel lavoro ricavato da Health Search Database della SIMG¹⁶ e il 37,0% dal NHANES-3¹², mentre, in prevenzione primaria era del 31,1% (Tab. III), contro il 13,5¹⁶ e 13,0%¹² rispettivamente nei due sopracitati studi.

Queste percentuali testimoniano, comunque, il bisogno di un aggiornamento specifico con obiettivo la definizione del DMT2 a rischio cardiovascolare e quindi meritevole di una strategia di prevenzione primaria con ASA. Il

Corso ha voluto assolvere a questo bisogno.

Il Corso svolto, ed era questo l'obiettivo principale, è stato capace di modificare in modo statisticamente significativo il comportamento della pratica clinica relativo alla prevenzione delle complicanze macroangiopatiche (Fig. 6), essendo in grado di porre in trattamento, per la strategia di prevenzione primaria il 51,9% ($p < 0,001$) dei soggetti con DMT2 che pur con indicazione non erano ancora trattati e, per la prevenzione secondaria, il 58,1% ($p = 0,007$). Indirettamente, possiamo aggiungere, che il Corso ha permesso di sgretolare il dato aneddotico circa la pericolosità dell'uso cronico dell'ASA.

La terapia con ASA è giudicata di semplice attuazione nella pratica clinica, di estrema facile compliance per il paziente (singola posologia/die), conveniente da un punto di vista economico, efficace per ridurre il "peso individuale e sociale" delle complicanze del DMT2, ma ancora il suo uso non è adeguato. Questo studio rappresenta una modalità di intervento atto a migliorare l'aderenza alle raccomandazioni dell'ADA relativo alle strategie terapeutico-preventive mediante trattamento con ASA.

Bibliografia

- 1 Williams B. *Diabetes is a vascular disease*. Acta Diabetol 1999;36:S1-3.
- 2 Gu K, Cowie CC, Harris MI. *Mortality in adults with or without diabetes in a national cohort of the U.S. population, 1971-1993*. Diabetes Care 1998;21:1138-45.
- 3 American Diabetes Association. *Position Statement – Standards of Medical Care in Diabetes*. Diabetes Care 2005;28(Suppl 1):S4-36.
- 4 *Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report*. Circulation 2002;106:3143-21.
- 5 Hall LML, Jung RT, Leese GP. *Controlled trial of effect of documented cardiovascular risk scores on prescribing*. Br Med J 2003;326:251-2.
- 6 Persell SD, Baker DW. *Aspirin use among adults with diabetes*. Arch Intern Med 2004;164:2492-9.
- 7 Saudek CD. *The role of primary care professionals in managing diabetes*. Clin Diabetes 2002;20:65-6.
- 8 American Diabetes Association. *Aspirin therapy in diabetes (Position Statement)*. Diabetes Care 1997;20:1772-3.
- 9 Colwell MA. *Aspirin therapy in diabetes (Technical Review)*. Diabetes Care 1997;20:1767-71.
- 10 Antiplatelets Trialists' Collaboration. *Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients*. Br Med J 1994;308:81-106.

- ¹¹ American Diabetes Association. *Position Statement – Clinical Practice Recommendations 2001. Aspirin Therapy in Diabetes*. Diabetes Care 2001;24(Suppl 1):S62-3.
- ¹² Rolka DB, Fagot-Campagna A, Venkat Narayan KM. *Aspirin use among adults with diabetes. Estimates from the Third National Health and Nutrition Examination Survey*. Diabetes Care 2001;24:197-201.
- ¹³ Passamonti M. *La buona pratica del Medico di Medicina Generale in tema di: aspirina e paziente diabetico tipo 2*. MeDia 2001;1:116-22.
- ¹⁴ Colwell JA. *Aspirin therapy in diabetes is underutilized*. Diabetes Care 2001;24:195-6.
- ¹⁵ Faragon JJ, Waite NM, Hobson EH, Seoldo N, VanAmburgh JA, Migden H. *Improving aspirin prophylaxis in a primary care diabetic population*. Pharmacotherapy 2003;23:73-9.
- ¹⁶ Filippi A, Sabatini A, Badioli L, Samani F, Mazzaglia G, Catapano A, et al. *Effects of an automated electronic reminder in changing the antiplatelet drug-prescribing behavior among Italian General Practitioners in diabetic patients. An intervention trial*. Diabetes Care 2003;26:1497-1500.
- ¹⁷ American Diabetes Association. *Position Statement – Clinical Practice Recommendations 2004. Aspirin Therapy in Diabetes*. Diabetes Care 2004;27(Suppl 1):S72-3.
- ¹⁸ Passamonti M, Pigni M, Testolin E. *Aspirin therapy in type 2 diabetes in a general practice in Italy*. Eur J Gen Pract 2003;9:99-100.
- ¹⁹ Bennet KE, Williams D, Feely J. *Under-prescribing of cardiovascular therapies for diabetes in primary care*. Eur J Clin Pharmacol 2003;58:835-41.
- ²⁰ Gikas A, Sotiropoulos A. *Underuse of aspirin therapy among patients with type 2 diabetes mellitus attending primary care in Greece*. Eur J Gen Pract 2004;10:108-8.



Con la nuova
striscia
ancora più
veloce.

ACCU-CHEK® Compact

L'autocontrollo diventa automatico.

Basta premere un solo pulsante per eseguire il test della glicemia.
Grazie al cilindro caricatore, con 17 strisce reattive incorporate,
non è più necessario inserire e togliere la striscia manualmente.
Accu-Chek Compact: fare l'autocontrollo diventa semplice ed automatico.

CODIFICA AUTOMATICA | 1,5 MICROLITRI DI SANGUE | RISULTATO IN 8" | ASPIRAZIONE CAPILLARE DEL CAMPIONE
ELIMINAZIONE AUTOMATICA DELLA STRISCIA | 100 VALORI IN MEMORIA | PORTA AD INFRAROSSI PER SCARICO DATI SU PC



Numero Verde
800-822189
www.accu-chek.it

ACCU-CHEK®
Vivi la vita. Come vuoi.

Interazioni e reazioni avverse dei più comuni farmaci antidiabetici orali

Parole chiave

Antidiabetici orali • Reazioni avverse • Interazioni farmacologiche

Key words

Oral antidiabetic drugs • Adverse drug reactions • Drug interactions

Riassunto

Per il trattamento del diabete mellito di tipo 2 sono disponibili diverse classi di farmaci. La scelta di un farmaco rispetto ad un altro viene operata in base alle esigenze del paziente, alle sue caratteristiche cliniche ed all'eventuale assunzione di altri farmaci. Il presente articolo si propone di fare una disamina di vari tipi di antidiabetici per uso orale, con particolare riferimento al profilo di sicurezza (reazioni avverse, interazioni, patologie concomitanti, condizioni parafisiologiche come gravidanza ed allattamento).

Summary

Many pharmacological agents are available to treat type-2 diabetes. The choice of drugs depends on different variables, such as patient, intercurrent diseases, polipharmacotherapy. This article will examine oral antidiabetic drugs, focusing on their safety profile.

Gli antidiabetici orali sono impiegati nel trattamento del diabete mellito di tipo 2, a seguito del fallimento dei provvedimenti dietetici e dell'aumento dell'attività fisica. Essi infatti vengono somministrati allo scopo di incrementare gli effetti delle modifiche dello stile di vita del paziente. Se è dunque indubbio il beneficio che i pazienti possono trarre dalla terapia farmacologica, bisogna anche prendere in considerazione l'insorgenza di eventuali effetti avversi legati al trattamento antidiabetico in sé o alla concomitante assunzione di altri farmaci: evenienza non infrequente nei soggetti colpiti da una patologia complessa e multiorgano come il diabete mellito. Al fine di chiarire meglio i problemi cui potrebbero andare incontro i pazienti in trattamento con antidiabetici orali, viene di seguito illustrata una panoramica su reazioni avverse ed interazioni dei farmaci di maggiore impiego clinico.

Sulfaniluree

Tutte le sulfaniluree aumentano la secrezione e l'attività dell'insulina, ne riducono la *clearance* epatica, aumentandone la concentrazione ematica. Questo si ripercuote sulla produzione epatica di glucosio, che risulta soppressa¹. Il più importante effetto collaterale da sulfaniluree è l'ipoglicemia. Fattori che aumentano il rischio di un episodio ipoglicemico sono: età avanzata, scarsa alimentazione, consumo di alcol, patologie epatiche e renali e polifarmacoterapia. L'ipoglicemia da sulfaniluree può persistere per molte ore e richiede sempre l'ospedalizzazione. Le sulfaniluree devono essere prese

Maria Antonietta Catania,
Umberto Alecci*, Achille P. Caputi

Dipartimento di Farmacologia,
Università di Messina;

* Medico Medicina Generale,
Società Italiana di Medicina Generale,
Messina

Maria Antonietta Catania
acatania@unime.it

Umberto Alecci
umalecci@tin.it

Achille P. Caputi
achille.caputi@unime.it

Corrispondenza

in considerazione per i pazienti non in sovrappeso (per i quali è da preferire la metformina, a meno che non sia controindicata o non tollerata), perché possono causare aumento ponderale. Esistono diverse sulfaniluree e la scelta di una molecola piuttosto che di un'altra dipende dagli effetti collaterali, dalla durata d'azione, dall'età del paziente e dalla funzionalità renale. I farmaci a lunga durata d'azione, come clorpropamide e glibenclamide, si associano ad un rischio maggiore di ipoglicemia, quindi è bene evitarli nel paziente geriatrico e considerare le alternative a più breve durata, come glicazide e tolbutamide. Gli altri effetti collaterali delle sulfaniluree sono di solito di modesta entità e rappresentati soprattutto da disturbi gastrointestinali. La clorpropamide può stimolare la secrezione di ormone antidiuretico e causare iponatriemia (possibile anche con glimepiride e glipizide). È possibile l'insorgenza di disturbi della funzionalità epatica, anche se raramente di grave entità, reazioni di ipersensibilità (nelle prime 6-8 settimane di terapia) ed alterazioni della crasi ematica (leucopenia, trombocitopenia, agranulocitosi, pancitopenia, anemia emolitica ed anemia aplastica). In presenza di patologie intercorrenti (es. infarto miocardico, coma, infezioni, traumi) o di interventi chirurgici, è bene sospendere le sulfaniluree ed iniziare il trattamento con insulina. Oltre che nei pazienti anziani, bisogna agire con cautela anche nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata e con danno renale. In caso di disfunzione renale potrebbero essere assunte la tolbutamide o la glicazide, che sono metabolizzate a livello epatico; è necessario comunque usare le dosi più basse e monitorare la glicemia. Le sulfaniluree dovrebbero essere evitate in caso di gravi patologie renali ed epatiche, in presenza di porfiria e di chetoacidosi ². L'uso in gravidanza dovrebbe essere evitato in quanto questi farmaci afferiscono al gruppo C della classificazione della *Food and Drug Administration* (FDA) (farmaci tossici o teratogeni sull'animale, ma di cui non è conosciuto l'effetto sull'uomo) iniziando il trattamento con insulina. Da evitare l'assunzione anche durante l'allattamento, perché è possibile l'insorgenza di ipoglicemia nel bambino.

Inibitori della α -glicosidasi: acarbosio

L'acarbosio non agisce su nessuna delle alterazioni fisiopatologiche del diabete mellito e non viene impiegato in monoterapia nel trattamento del tipo 1, né è efficace nella gestione della chetoacidosi diabetica ². Inibisce in maniera competitiva e reversibile l' α -glicosidasi, un'idrolasi dell'orletto a spazzola intestinale. Questo porta ad una riduzione dell'assorbimento dei polisaccaridi in quanto non vengono scissi in monosaccaridi as-

sorbibili. Gli inibitori dell' α -glicosidasi non prevengono, ma ritardano l'assorbimento dei carboidrati. Ne risulta una riduzione dell'iperinsulinemia e della sintesi epatica di trigliceridi. L'assorbimento del lattosio non è inficiato poiché la lattasi è una α -galattosidasi ³. Il meccanismo d'azione di questo farmaco si ripercuote sul trattamento dell'ipoglicemia: qualora si sviluppasse infatti, il semplice sucrosio (zollette di zucchero) non sarebbe efficace perché non potrebbe essere scisso, ma dovrebbe essere somministrato direttamente del glucosio al fine di risolvere i livelli di glicemia ³. In caso di ipoglicemia grave bisognerebbe procedere alla somministrazione per via endovenosa di destrosio o glucagone.

I principali effetti avversi sono di tipo gastroenterico, poiché l'assorbimento del farmaco è limitato. Gli zuccheri non digeriti possono causare gonfiore, flatulenza, diarrea e dolore addominale. Gli effetti collaterali possono ridursi in 1-2 mesi e l'aumento graduale della dose può essere utile a ridimensionarli ³. Nei trial clinici l'uso di antiacidi o di fibre per modificare gli effetti avversi di tipo gastroenterico non è stato efficace.

In condizioni di stress (traumi, febbre, infezioni od interventi chirurgici), il controllo della glicemia potrebbe non essere adeguato, rendendo necessario il temporaneo ricorso all'insulina ². Alte dosi di acarbosio potrebbero causare un aumento transitorio ed asintomatico delle transaminasi (specie nelle donne e nei pazienti di peso \leq a 60 kg). Tuttavia, in rari casi è possibile l'insorgenza di ittero ed epatite. Le ditte produttrici hanno allora controindicato il farmaco nei pazienti cirrotici, raccomandando la valutazione della funzionalità epatica prima di iniziare il trattamento e l'esecuzione di controlli periodici. In caso di persistente ipertransaminasemia, ittero o epatite, si consiglia di ridurre il dosaggio del farmaco o di sospenderlo del tutto ². Un eccessivo calo ponderale non è consueto in terapia con acarbosio, ma è stato riscontrato in studi condotti su animali di laboratorio. La perdita di peso è di solito di modesta entità (es. circa 0,8-1,4 kg in un anno nell'ambito di studi clinici). È possibile il riscontro di una moderata ipocalcemia e di un abbassamento dei livelli plasmatici di vitamina B durante il trattamento con acarbosio, ma queste alterazioni non sembrano avere una rilevanza clinica. L'acarbosio può ridurre l'assorbimento del ferro, con possibilità di una lieve anemia ³.

Controindicazioni all'uso sono: cirrosi, malattie infiammatorie intestinali, predisposizione all'ostruzione intestinale e sindrome da malassorbimento, danno epatico, danno renale grave; ernia iatale; anamnesi di interventi chirurgici addominali. Per quanto concerne l'uso in gravidanza, secondo la classificazione della FDA, il farmaco rientra nella categoria B (farmaci che non inducono

effetti tossici o teratogeni sugli animali, ma di cui non è conosciuto l'effetto sull'uomo) e dovrebbe essere assunto dalle gravide solo se strettamente necessario. Gli esperti raccomandano l'uso di insulina. Piccole quantità di acarbosio e dei suoi metaboliti vengono escrete nel latte degli animali. Poiché meno del 2% di una dose di acarbosio è assorbito a livello sistemico, la quantità di farmaco che potrebbe raggiungere il bambino probabilmente è irrilevante sotto il profilo clinico. Tuttavia è sconsigliata l'assunzione del farmaco durante l'allattamento, specie se associato ad altri antidiabetici. La sicurezza e l'efficacia dell'acarbosio nei bambini non sono state stabilite.

Metformina

La metformina, unica rappresentante delle biguanidi in commercio in Italia, è impiegata sia in associazione con sulfaniluree che in monoterapia ⁴. Agisce riducendo la gluconeogenesi epatica e l'assorbimento enterico di glucosio in aggiunta ad una ridotta ossidazione di acidi grassi. Inoltre, incrementa la sensibilità all'insulina a livello muscolare. Affinché questo farmaco possa assolvere ai suoi compiti è necessaria la presenza di isole pancreatiche funzionanti. A differenza delle sulfaniluree, la metformina non comporta un aumento ponderale ed è considerata il farmaco di prima scelta nei pazienti obesi, che, con una dieta ristretta, non riescono ad ottenere un adeguato controllo della glicemia ². L'evento avverso più importante che si possa associare alle biguanidi è l'acidosi lattica. L'incidenza di questa reazione avversa, caratterizzata da squilibri elettrolitici, aumento dei livelli serici di acido lattico, aumento del gap anionico e riduzione del pH ematico, è molto bassa (1 caso per 33.000 pazienti-anno) ⁵. L'acidosi lattica mette a repentaglio la vita dei pazienti in 1-5 casi su 100.000 ⁶, con una mortalità del 50% ⁴. Segni e sintomi non sono specifici: nausea, vomito, diarrea, sonnolenza, dolore epigastrico, anoressia, tachipnea e letargia. L'accumulo del farmaco sembra essere alla base del meccanismo patogenetico. La metformina è escreta immodificata attraverso l'emuntorio renale, quindi un'alterazione della funzionalità renale (danno renale cronico, disidratazione, shock, somministrazione endovenosa di mezzi di contrasto iodati) potrebbe ridurre l'eliminazione del farmaco. Inoltre, condizioni responsabili di ipossia tissutale, come sepsi, infarto miocardico acuto, embolia polmonare, insufficienza cardiaca ed epatopatie croniche, potrebbero agire da fattori scatenanti. In presenza di queste condizioni patologiche, la metformina dovrebbe essere ridotta o sospesa fino alla risoluzione delle condizioni cliniche concomitanti.

Per quanto riguarda i mezzi di contrasto, la metformina dovrebbe essere evitata nelle 24-48 ore precedenti la procedura e risomministrata 48 ore dopo e solo in presenza di una normale funzionalità renale ⁷. Altre condizioni predisponenti sono l'alcolismo ⁴, l'età avanzata e l'assunzione di dosi > 2 g/die ⁸. È necessario monitorare periodicamente i livelli di creatinemia e sospendere il farmaco qualora la creatinina superasse 1,4 mg/dl nelle donne e 1,5 mg/dl negli uomini. Strategie alternative per trattare il diabete in questa situazione includono l'utilizzo di insulina, tiazolidindioni e sulfaniluree. Altri effetti avversi associati alla metformina sono soprattutto di tipo gastroenterico: nausea, vomito, sapore metallico, diarrea, anoressia, discomfort addominale; sono di solito di lieve entità, dose-dipendenti ed osservati all'inizio della terapia ⁴; possono persistere in alcuni pazienti, soprattutto quando vengono somministrate dosi alte, come 3 g al giorno. Questi effetti possono essere limitati iniziando il trattamento a basse dosi ed aumentandole gradualmente. L'ipoglicemia raramente insorge in seguito a monoterapia con metformina, ma potrebbe essere il risultato di interazioni farmacologiche (vedi *Interazioni*). Un malassorbimento di vitamina B₁₂ e folati si verifica a seguito di un trattamento a lungo termine, sebbene di solito non porti ad anemia perniciosa ⁴. La gravità clinica di tale reazione avversa è moderata, tuttavia, c'è stato un caso di anemia sintomatica che ha richiesto una trasfusione. Inoltre, la riduzione dei livelli di vitamina B12 da metformina è associata ad un aumento dei livelli serici di omocisteina, un potenziale fattore di rischio di vasculopatia che può giocare un ruolo nella patogenesi dell'ateromatosi nel diabete mellito di tipo 2 ⁹. Il deficit sembra essere reversibile a seguito della sospensione del farmaco o della supplementazione vitaminica ². La metformina dovrebbe essere sostituita con l'insulina nei casi di emergenza clinica e prima di un intervento chirurgico. Ovviamente, la metformina è controindicata in tutte quelle condizioni che precipitano l'insorgenza di acidosi lattica (insufficienza epatica, cardiaca, respiratoria e renale, chetoacidosi, infezioni, shock, traumi gravi, disidratazione, patologie cardiovascolari, alcolismo, impiego di mezzi di contrasto per indagini radiografiche). È stato osservato, in donne in premenopausa con cicli anovulatori e resistenza all'insulina, una ripresa dell'ovulazione a seguito della terapia con metformina. Infatti, in alcuni casi, questo farmaco può essere somministrato nelle pazienti con sindrome dell'ovaio policistico al fine di regolare il ciclo mestruale. La metformina è classificata tra i farmaci di gruppo B e non è raccomandata di routine durante la gravidanza. Dati epidemiologici suggeriscono che l'assunzione di metformina da parte di donne di-

venute gravide non incrementi la frequenza di difetti attesi alla nascita ¹⁰. Questo farmaco è stato studiato durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza: la mortalità neonatale è apparsa più bassa nelle pazienti che assumevano metformina rispetto a controlli con diabete moderato, ma era leggermente più alta l'incidenza di policitemia ed enterocolite necrotizzante nel gruppo metformina. I problemi più frequentemente riscontrati nei bambini sono stati ittero, policitemia ed ipoglicemia. La maggior parte degli esperti raccomanda l'insulina come terapia di scelta per mantenere un controllo glicemico quanto più possibile adeguato durante la gravidanza in pazienti con diabete di tipo I o II e nelle pazienti con diabete gestazionale, qualora la dieta da sola non fosse sufficiente. Dati su animali di laboratorio hanno mostrato che la metformina è escreta nel latte materno e questo, probabilmente, può verificarsi anche negli umani, con possibile ipoglicemia od altri effetti nel neonato. Dunque, bisogna scegliere tra la sospensione dell'allattamento e la sospensione del farmaco, considerando quanto il farmaco possa essere importante per la madre. Se si sospende il trattamento e la glicemia non è adeguatamente controllata con la sola dieta, dovrebbe essere presa in considerazione la terapia insulinica.

Derivati dell'acido benzoico: repaglinide

La repaglinide è indicata sia in monoterapia che in associazione con metformina per il trattamento del diabete di tipo II, ma non per quello di tipo I, né per la chetoacidosi diabetica. Per motivi di ordine farmacocinetico, il farmaco dovrebbe essere assunto in concomitanza coi pasti (l'ideale è entro i 30 minuti); in seguito all'assunzione si assiste ad una profonda riduzione dell'iperglicemia postprandiale ¹¹. La capacità della repaglinide, ma anche di altri antidiabetici, di ridurre la glicemia può diminuire nel tempo, forse per progressione della patologia o per ridotta risposta al farmaco.

Trial clinici comparativi hanno dimostrato che una ipoglicemia lieve-moderata insorge in circa il 16% dei pazienti in terapia con repaglinide, rispetto al 20% della gliburide ed al 19% della glipizide ¹¹.

Reazioni avverse comuni sono le infezioni delle alte vie respiratorie e la cefalea, seguite da sinusite, artralgia e disturbi gastroenterici (nausea, vomito, diarrea, stipsi, dispepsia). Una piccola percentuale di pazienti può lamentare dolore toracico e alla schiena.

In trial clinici controllati, la repaglinide, rispetto alle sulfaniluree, ha dimostrato una più alta incidenza di eventi cardiovascolari gravi, ma un altro studio non ha

evidenziato un aumento della mortalità rispetto agli altri antidiabetici. Meno frequentemente è possibile riscontrare aumento delle transaminasi, trombocitopenia e leucopenia. Segnalazioni postmarketing hanno evidenziato eventi avversi rari: alopecia, anemia emolitica, pancreatite, Sindrome di Stevens-Johnson, severa disfunzione epatica, reazione anafilattoide ².

Nel luglio 2003, il Ministero della Salute Canadese ha emanato un avviso ¹² sull'uso concomitante di repaglinide e gemfibrozil, perché tale associazione può favorire l'insorgenza di un'ipoglicemia grave e prolungata. Nel settembre dello stesso anno, la FDA ha notificato le modifiche apportate al foglietto illustrativo della repaglinide ¹³. Infatti la ditta produttrice del farmaco, basandosi sui risultati di uno studio pubblicato dal gruppo di Niemi ¹⁴, ha reso noto che associare la repaglinide al gemfibrozil ed all'itraconazolo può determinare un aumento della concentrazione dell'antidiabetico per inibizione dell'isoenzima CYP3A4, responsabile del suo metabolismo.

In caso di patologie intercorrenti, di interventi chirurgici o di insufficienza renale, è bene sostituire la repaglinide con l'insulina. L'anziano debilitato o malnutrito potrebbe andare incontro più facilmente ad ipoglicemia e quindi la repaglinide dovrebbe essere somministrata con cautela.

La repaglinide è controindicata nei pazienti con riconosciuta ipersensibilità al farmaco. Le patologie epatiche possono causare un aumento delle concentrazioni ematiche del farmaco, ponendo il paziente a rischio di ipoglicemia e rendendo indispensabile aggiustare la dose. Nei pazienti con danno renale da lieve a moderato non sembrano necessarie modifiche del dosaggio; se però la funzionalità renale dovesse peggiorare, è bene ridurre il dosaggio del farmaco e monitorarne i livelli. Non sono disponibili dati in pazienti con insufficienza renale o dializzati.

Per quanto riguarda l'uso in gravidanza, la repaglinide afferisce al gruppo C. Difetti scheletrici postnatali sono stati evidenziati in alcuni studi condotti sugli animali, mentre non ci sono studi adeguati nell'uomo, per cui si sconsiglia l'assunzione in gravidanza.

Non si sa se la repaglinide venga escreta nel latte, ma, a fronte di un rischio di ipoglicemia nel neonato e di difetti scheletrici riscontrati nei cuccioli di animali trattati, è meglio evitare il farmaco durante l'allattamento. Il profilo di efficacia e sicurezza della repaglinide nel bambino non è stato stabilito. Infatti, non esistono studi sugli antidiabetici orali nell'infanzia, raramente interessata dal diabete mellito di tipo II. La repaglinide è anche controindicata nel trattamento del diabete di tipo I ad esordio giovanile ².

Tiazolidindioni (glitazoni)

I farmaci appartenenti a questa classe, attualmente in commercio, sono rosiglitazone e pioglitazone. Il troglitazone, capostipite dei glitazoni, è stato ritirato all'inizio del 2000 perché associato a diversi casi di disfunzione epatica grave e, a volte, fatale. I glitazoni stimolano l'effetto dell'insulina nel tessuto muscolare, adiposo ed epatico senza aumentare la secrezione pancreatica dell'ormone. Oltre ad abbassare la glicemia, questi farmaci esercitano degli effetti benefici su parametri cardiovascolari, come il profilo lipidico, la pressione arteriosa, i biomarkers flogistici, la funzione endoteliale e lo status fibrinolitico^{15 16}. È possibile un incremento dei livelli di colesterolo totale. A differenza degli altri antidiabetici, i tiazolidindioni hanno bisogno di tempo per svolgere il loro effetto terapeutico. Sebbene gli effetti comincino ad essere apprezzati entro le 2 settimane dall'inizio della terapia, i benefici maggiori non vengono evidenziati prima di 3 mesi¹⁷. Quando vengono associati ad insulina o sulfaniluree, il picco terapeutico viene raggiunto più rapidamente, forse entro le 4 settimane^{18 19}. Sia i pazienti in trattamento con metformina che quelli in trattamento con sulfaniluree assistono ad una graduale perdita dell'efficacia terapeutica (*secondary failure*), mentre i glitazoni sembrano mantenere i loro effetti per periodi prolungati. È bene, comunque, che questi farmaci vengano prescritti da esperti. Per quanto riguarda gli effetti collaterali, i glitazoni possono causare disturbi gastroenterici, alterazioni della crasi ematica, affaticamento, disturbi visivi, cefalea, artralgie, ipoglicemia (più frequente in associazione con sulfaniluree ed insulina), ecc.²⁰. Studi preclinici hanno evidenziato che il troglitazone produce linfoangiosarcoma nei topi, mentre il pioglitazone è stato associato a neoplasie vescicali nei ratti. Discorso a parte meritano i problemi cardiaci ed epatici connessi all'uso dei glitazoni. Infatti, alle agenzie internazionali che vigilano su efficacia e sicurezza dei farmaci sono pervenute diverse segnalazioni di reazioni avverse, in particolare edema, anemia da emodiluizione ed insufficienza cardiaca²¹. Inoltre sono pervenute segnalazioni di danno epatico associato all'uso sia del pioglitazone che del rosiglitazone^{22 23}. Per quanto concerne il problema cardiologico, i pazienti diabetici hanno un rischio maggiore di andare incontro a patologie cardiovascolari e molti hanno delle cardiopatie preesistenti, quindi l'edema, che a volte si accompagna all'uso di tiazolidindioni (specie se in associazione all'insulina), potrebbe creare problemi di diagnosi differenziale. Un'analisi dei pazienti ospedalizzati con diagnosi di diabete e scompenso cardiaco congestizio ha indicato che il numero di questi pazienti dimessi in terapia con tiazolidindioni è aumentato dal

7,2 al 16,2% nel giro di tre anni²⁴. Seguendo le indicazioni dell'*American Diabetes Association* e dell'*American Heart Association*, prima di iniziare il trattamento con tiazolidindioni, è necessario accertarsi che il paziente abbia o meno una cardiopatia sottostante, se è in trattamento con farmaci che possono causare ritenzione di liquidi [es. vasodilatatori, farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS)] o edema pretibiale (es. Ca^{++} -antagonisti), valutare il quadro clinico iniziale e provvedere a controlli periodici, rivedere eventuali esami ECG. In pazienti senza una patologia cardiaca diagnosticata, i tiazolidindioni dovrebbero essere prescritti in accordo con il loro foglietto illustrativo. In un paziente senza diagnosi di patologia cardiaca, ma con fattori di rischio per scompenso cardiaco congestizio, la terapia con glitazoni dovrebbe essere iniziata a basse dosi con incremento graduale del dosaggio fino ad ottimizzare il controllo glicemico, prestando attenzione a segni come aumento di peso, edema periferico o scompenso cardiaco. In pazienti con una ridotta frazione di eiezione (es. < 40%), i glitazoni dovrebbero essere utilizzati al dosaggio più basso, con eventuali aggiustamenti della dose, tenendo sotto controllo il paziente. In pazienti diabetici con cardiopatia sintomatica in I e II classe NYHA (*New York Heart Association*) dello scompenso cardiaco (nessuna o lieve limitazione dell'attività fisica), i glitazoni dovrebbero essere utilizzati con cautela, iniziando il trattamento al dosaggio più basso, monitorando il paziente parallelamente all'aumento del dosaggio. Al momento, si sconsiglia di impiegare questi farmaci nei pazienti in III e IV classe NYHA (marcata limitazione dell'attività fisica o impossibilità ad effettuarla). Una volta iniziato il trattamento, i pazienti dovrebbero essere educati a valutare un eventuale guadagno ponderale o la presenza di edema pretibiale. Qualora si sviluppasse edema, specie nei primi mesi di terapia, il medico dovrebbe sospettare la presenza dello scompenso. Anche in assenza di una patologia cardiaca preesistente, dovrebbe essere effettuata una valutazione cardiaca comprensiva di ECG ed ecocardiogramma. In caso di diagnosi *ex novo* di scompenso cardiaco congestizio, bisogna rivalutare l'uso dei glitazoni. Nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra accertata che hanno sviluppato un'insufficienza cardiaca congestizia durante il trattamento con tiazolidindioni, il farmaco dovrebbe essere sospeso e dovrebbe essere presa in considerazione una terapia in base alla severità delle condizioni del paziente ed alle linee guida esistenti per lo scompenso²⁵. Per quanto riguarda la tossicità epatica, si consiglia di valutare la funzionalità del fegato prima di iniziare il trattamento con questi farmaci e provvedere a controlli ogni 2 mesi per il primo anno e periodicamente in seguito. Il paziente deve essere inol-

tre invitato a riferire al proprio medico l'eventuale insorgenza di sintomi quali nausea, vomito, dolori addominali, affaticamento, emissione di urine scure. Qualora si manifestasse ittero, è necessario sospendere il farmaco. Controindicazioni all'uso dei glitazoni sono dunque l'insufficienza epatica, lo scompenso cardiaco, l'associazione con l'insulina, la gravidanza e l'allattamento²⁰.

Interazioni²

Come tutti i farmaci, anche gli antidiabetici sono suscettibili a modifiche della loro efficacia o della loro sicurezza a seguito dell'assunzione concomitante di altre molecole farmacologiche.

L'assunzione di alcol, testosterone e steroidi anabolizzanti, inibitori della monoaminoossidasi (MAO) può aumentare l'effetto ipoglicemizzante degli antidiabetici, mentre corticosteroidi, diazossido, diuretici dell'ansa, diuretici tiazidici, estrogeni e progestinici lo antagonizzano. I sintomi dell'ipoglicemia potrebbero essere mascherati dall'assunzione di β -bloccanti.

Considerando le singole classi di farmaci, l'effetto ipoglicemizzante delle sulfaniluree potrebbe essere aumentato da: ACE-inibitori, azapropazone, cloramfenicolo, cimetidina, cumarinici (possibile alterazione anche dell'effetto anticoagulante), FANS, sulfonamidi e trimetoprim. L'aminoglutetimide e la rifamicina possono invece accelerarne il metabolismo, riducendone quindi l'efficacia. Farmaci come fluconazolo, miconazolo e voriconazolo aumentano la concentrazione plasmatica delle sulfaniluree. Le fenotiazine possono antagonizzare l'effetto ipoglicemizzante. Infine, l'octreotide potrebbe ridurre il fabbisogno di sulfaniluree. La clorpropamide, quando assunta con alcol può scatenare una reazione disulfiram-simile, mentre l'associazione con diuretici risparmiatori di potassio e tiazidici può aumentare il rischio di iponatriemia. L'azione ipoglicemizzante della clorpropamide può essere aumentata dal probenecid. La glibenclamide, invece, può essere potenziata da ciprofloxacina e norfloxacina, mentre deve essere evitata l'associazione con bosentan, perché si assiste alla riduzione della concentrazione di entrambi i farmaci. Il ritonavir può aumentare la contrazione ematica della tolbutamide, la quale, a sua volta, può aumentare quella della fenitoina. La leflunamide può aumentare gli effetti ipoglicemizzanti della tolbutamide.

Per quanto riguarda la metformina, gli ACE-inibitori possono aumentarne gli effetti; l'alcol può aumentare il rischio di acidosi lattica; la cimetidina ne riduce l'escrezione; l'octreotide può ridurre il fabbisogno; l'aminoglutetimide può accelerarne il metabolismo. Quando associata a ketotifene, la conta piastrinica può risultare ridotta.

La colestiramina e la neomicina possono aumentare l'effetto dell'acarbiosio, che viene invece antagonizzato dalla pancreolipasi. L'acarbiosio è in grado di ridurre le concentrazioni ematiche di digossina. Da evitare l'associazione con l'orlistat.

L'azione della repaglinide viene potenziata dalla claritromicina. L'associazione repaglinide-gemfibrozil deve essere evitata perché comporta un aumento del rischio di ipoglicemia grave. La concentrazione plasmatica di repaglinide può essere ridotta dalla rifampicina, mentre l'octreotide può ridurre il fabbisogno.

Infine, mentre per il pioglitazone non si hanno informazioni di specifiche interazioni, il metabolismo del rosiglitazone può essere inibito dal paclitaxel.

Bibliografia

- 1 DeFronzo RA. *Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus*. Ann Intern Med 1999;131:281-303.
- 2 British National Formulary (BNF n. 48). <http://www.bnf.org/bnf/bnf/current/openat/index.htm>
- 3 Yee HS, Fong NT. *A review of the safety and efficacy of acarbose in diabetes mellitus*. Pharmacotherapy 1996;16:792-805.
- 4 Bailey CJ, Turner RC. *Metformin*. N Engl J Med 1996;334:574-9.
- 5 Stang M, Wysowski DK, Butler-Jones D. *Incidence of lactic acidosis in metformin users*. Diabetes Care 1999;22:925-7.
- 6 Brown JB, Pedula K, Barzilay J, Herson MK, Latane P. *Lactic acidosis rates in type 2 diabetes*. Diabetes Care 1998;21:1659-63.
- 7 Thomsen HS, Morcos SK. *Contrast media and metformin: guidelines to diminish the risk of lactic acidosis in non-insulin-dependent diabetics after administration of contrast media*. ESUR Contrast Media Safety Committee. Eur Radiol 1999;9:738-40.
- 8 Nisbet JC, Sturtevant JM, Prins JB. *Metformin and serious adverse effects*. Med J Aust 2004;180:53-4.
- 9 Andres E, Noel E, Goichot B. *Metformin-associated vitamin B12 deficiency*. Arch Intern Med 2002;162:2251-2.
- 10 Coetzee EJ, Jackson WPU. *Metformin in management of pregnant insulin-dependent diabetics*. Diabetologia 1979;16:421-5.
- 11 Wolffenbittel BH, Nijst L, Sels JP, Menheere PP, Muller PG, Kruseman AC. *Effects of a new oral hypoglycemic agent, repaglinide, on metabolic control in sulphonylurea-treated patients with NIDDM*. Eur J Clin Pharmacol 1993;45:113-6.
- 12 Ministero della Salute Canadese. *Avviso su repaglinide e gemfibrozil (18 luglio 2003)*. <http://www.bnf.org/bnf/bnf/current/openat/index.htm>
- 13 FDA. *Aggiornamento del foglietto illustrativo della repaglinide (settembre 2003)*. <http://www.farmacovigilanza.org/servizi/csm-mca/0401-03.asp>
- 14 Niemi M, Backman JT, Neuvonen M, Neuvonen PJ. *Effects of gemfibrozil, itraconazole, and their combination on the phar-*

macokinetics and pharmacodynamics of repaglinide: potentially hazardous interaction between gemfibrozil and repaglinide. *Diabetologia* 2003;46:347-51.

- ¹⁵ Parulkar AA, Pendergrass ML, Granda-Ayala R, Lee TR, Fonseca VA. Non hypoglycemic effects of thiazolidinediones. *Ann Intern Med* 2001;134:61-71.
- ¹⁶ Haffner SM, Greenberg AS, Weston WM, Chen H, Williams K, Freed MI. Effect of rosiglitazone treatment on nontraditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2002;106:679-84.
- ¹⁷ Kumar S, Boulton AJ, Beck-Nielsen H, Berthezene F, Muggeo M, Persson B, et al. Troglitazone, an insulin action enhancer, improves metabolic control in NIDDM patients. *Troglitazone Study Group*. *Diabetologia* 1996;39:701-9.
- ¹⁸ Horton ES, Whitehouse F, Ghazzi MN, Venable TC, Whitcomb RW. Troglitazone in combination with sulfonylurea restores glycemic control in patients with type 2 diabetes. *The Troglitazone Study Group*. *Diabetes Care* 1998;21:1462-9.
- ¹⁹ Schwartz S, Raskin P, Fonseca V, Graveline JF. Effect of troglitazone in insulin-treated patients with type II diabetes mellitus. *Troglitazone and Exogenous Insulin Study Group*. *N Engl J Med* 1998;338:861-6.
- ²⁰ Guida all'uso dei farmaci. <http://www.guidausofarmaci.it/presentazione.htm>
- ²¹ Prescrire Editorial Staff. *Rosiglitazone and pioglitazone*. *Prescrire Int* 2002;21:170-6.
- ²² *The glitazones – early experience*. *Austr Adv Drug React Bull* 2003;22:6-7.
- ²³ Vu D, Murty M, McMorran M. *Rosiglitazone (Avandia) et pioglitazone (Actos): mise à jour sur les effets cardiovasculaires et hépatiques indésirables*. *Bulletin Canadien des Effets Indésirables* 2002;12:2-3.
- ²⁴ Masoudi FA, Wang Y, Inzucchi SE, Setaro JF, Havranek EP, Foody JM, et al. *Metformin and thiazolidinedione use in Medicare patients with heart failure*. *JAMA* 2003;290:81-5.
- ²⁵ Catania MA. *Uso dei tiazolidindioni: i suggerimenti dell'American Heart Association e dell'American Diabetes Association*. <http://www.farmacovigilanza.org/corsi/040229-05.asp>



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 Caso clinico

Maria anni 56:

Anamnesi familiare: 2 sorelle diabetiche di tipo 2.

Anamnesi fisiologica: non ha mai fumato, non *potus*, sovrappeso, menopausa fisiologica a 52 anni.

Anamnesi patologica remota: tiroidectomia subtotale a 47 anni per voluminoso struma tiroideo a sviluppo retrosternale con ipotiroidismo post-chirurgico in terapia sostitutiva con L-Tiroxina.

Mauro Pigni

Medico di Medicina Generale,
Società Italiana di Medicina Generale,
Varese

Obiettivi

La corretta interpretazione degli esami, anche quando sono richiesti a fini preventivi, non può prescindere, oltre che dalla conoscenza della loro sensibilità e specificità, da una scrupolosa raccolta anamnestica e dall'esame clinico del paziente al fine di evitare inutili ulteriori accertamenti e di generare allarmismi ingiustificati.

Corrispondenza

Mauro Pigni
mauropigni@tin.it

Quando aumenta l'albuminuria ...

A 48 anni, riscontro di ipertensione arteriosa (HTA) essenziale lieve-moderata in terapia con ACE-inibitori e idroclorotiazide e ipercolesterolemia non secondaria all'ipotiroidismo.

A 51 anni diagnosi di diabete mellito tipo 2 in terapia dietetica con discreto controllo metabolico ($HbA_{1c} < 7\%$) e senza evidenza, al follow-up clinico strumentale, di complicanze micro e macroangiopatiche. Da allora la Signora è in terapia con statina e aspirina.

Anamnesi patologica prossima: nel corso dell'ultimo controllo clinico riscontro di microalbuminuria superiore alla norma.

Maria è una brillante signora di 56 anni che gode di discreto benessere nonostante i sintomi vasomotori secondari alla menopausa avuta fisiologicamente a 52 anni. Ha lavorato come impiegata fino a 55 anni presso un'industria tessile. Non ha mai fumato, è in sovrappeso anche perché conduce una vita sedentaria.

La paziente è in terapia sostitutiva con Tiroxina, al dosaggio di 125 mcg/die, per gli esiti di tiroidectomia subtotale eseguita a 47 anni, per la presenza di un voluminoso struma tiroideo a sviluppo retrosternale.

È, inoltre, affetta da ipertensione arteriosa essenziale lieve-moderata sin dall'età di 48 anni (valori medi pressori: 135/80 mmHg), controllati con Enalapril (20 mg/die) e Idroclorotiazide (12,5 mg/die) e ipercolesterolemia con valori di colesterolo totale più volte confermati di 280 mg/dL, non imputabile al concomitante ipotiroidismo. Sono sempre risultati nella norma i trigliceridi e il colesterolo-HDL.

A 51 anni, in seguito ad accertamenti clinici eseguiti sia per la sua familiarità per diabete che per il controllo dello stato ipertensivo, le è stato diagnosticato un diabete mellito tipo 2, per il quale le è stata suggerita una dieta ipocalorica di 1400 calorie e raccomandata un'aumento dell'attività fisica. Per l'incremento del suo rischio cardiovascolare, indotto dalla diagnosi di diabete, il proprio Medico di Medicina Generale (MMG), le ha prescritto Simvastatina, al dosaggio di 40 mg/die, ben tollerata che ha normalizzato il quadro lipidico e ASA (100 mg/die).

La paziente si è sempre sottoposta agli esami periodici di follow-up che non ha mai evidenziato danno micro-macroangiopatico. Sempre non ideale è il controllo del peso corporeo [indice di massa corporea (BMI) attuale: 28,32] per cui, il MMG, ha programmato degli incontri con l'infermiera della Medicina di Gruppo, che svolge un'attività di educazione alimentare.

L'infermiera consegna al MMG gli esiti degli ultimi accertamenti eseguiti: glicemia a digiuno 122 mg/dl; glicemia post-prandiale 144 mg/dl; glicosuria e acetone assenti; HbA_{1c} 6,7%, colesterolo totale 189 mg/dl; HDL-colesterolo 74 mg/dl; trigliceridi 136 mg/dl; creatininemia 0,8 mg/dl e clearance creatinina 108 ml/m; TSH 1,9 microU/ml. L'unico valore alterato è la microalbuminuria (determinazione effettuata sulle urine di 24 h con metodo radioimmunologico) 97 mg/24 h (v.n. < 30 mg/24 h).

1° domanda

La paziente è affetta da nefropatia diabetica incipiente?

La microalbuminuria, definita come una escrezione urinaria di albumina compresa tra 20-200 ng/min ovvero 30-300 mg/24 h, è considerata il primo e precoce dato clinico-laboratoristico di danno renale in corso di diabete (nefropatia diabetica incipiente) ¹. Per questo la sua determinazione è raccomandata annualmente in tutti i pazienti diabetici ².

Nei diabetici, l'aumento della microalbuminuria può essere dovuto a una predisposizione genetica o secondario al sovrappeso, all'ipertensione arteriosa, allo scadente controllo glicemico, all'ipercolesterolemia ³.

La valutazione della microalbuminuria è importante perché viene oggi considerata un fattore di rischio cardiovascolare ^{4 5}. È noto inoltre che spesso si associa a retinopatia diabetica.

Per formulare la diagnosi di nefropatia diabetica inci-



piente non è sufficiente un'unica determinazione data l'elevata variabilità (40%) dell'escrezione urinaria di albumina e sono necessarie almeno tre misurazioni in un periodo di alcune settimane ⁶. Sappiamo che le seguenti condizioni possono sovrastimare il valore di microalbuminuria: infezione delle vie urinarie, scompenso cardiaco, iperglicemia marcata, esercizio fisico intenso nelle 24 ore precedenti l'esame ³.

Non si può quindi formulare la diagnosi di nefropatia diabetica incipiente sulla base di un unico valore di microalbuminuria elevato.

2° domanda

Come indagheresti la paziente, per la corretta interpretazione dell'aumento della microalbuminuria?

Sappiamo che le infezioni delle vie urinarie possono incrementare la microalbuminuria. Queste sono molto frequenti nelle pazienti diabetiche e spesso paucisintomatiche.

Maria, interrogata a proposito, conferma la presenza di pollachiuria da circa 15 giorni, da lei interpretata come conseguenza del cattivo controllo glicemico.

Il MMG richiede, allora, un esame delle urine completo con urinocoltura e antibiogramma che evidenziano un'infezione da *Escherichia Coli* con una carica batterica superiore a 100.000 colonie sensibile alla ciprofloxacina.

3° domanda

Quali ulteriori provvedimenti effettueresti?

La presenza all'urinocoltura di un germe patogeno per le vie urinarie ad alta carica associata alla durata dei sintomi da più di una settimana e al diabete, impone la diagnosi di infezione delle vie urinarie complicata per cui la durata della terapia antimicrobica deve essere di 10-14 giorni. Al termine del trattamento è indispensabile ripetere l'urinocoltura, per verificare la guarigione microbiologica al fine di prevenire ricadute ^{7 8}. È inoltre necessario controllare la microalbuminuria e, nel caso di normalità, ricontrollarla nei mesi successivi.

In effetti a Maria, il proprio MMG, prescrive la ciprofloxacina (250 mg bis/die per 10 giorni). L'urinocoltura post-trattamento risulta sterile e la microalbuminuria si normalizza e tale si mantiene ai controlli a 3 e 6 mesi.



Bibliografia

- ¹ American Diabetes Association. *Consensus development on the diagnosis and management of nephropathy in patients with diabetes mellitus*. Diabetes Care 1994;17:1357-61.
- ² American Diabetes Association. *Diabetic Nephropathy*. Diabetes Care 2003;26(Suppl.1):S3-S50.
- ³ Salomone M. *La nefropatia diabetica*. Media 2003;3:135-48.
- ⁴ Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al.; HOPE Study Investigators. *Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and non diabetic individuals*. JAMA 2001;286:421-6.
- ⁵ Diercks GF, van Boven AJ, Hillege JL, de Jong PE, Rouleau JL, van Gilst WH. *The importance of microalbuminuria as a cardiovascular risk indicator: a review*. Can J Cardiol 2002;18:525-35.
- ⁶ Viberti GC, De Cosmo SA. *La nefropatia diabetica*. Aggiornamento Medico 1988;22:122-32.
- ⁷ Stamm WE, Hooton TM. *Management of urinary tract infection in adults*. N Engl J Med 1993;329:1328-34.
- ⁸ Johnson JR, Stamm WE. *Urinary tract infections in women: diagnosis and treatment*. Ann Intern Med 1989;111:906-17.

21° Congresso Nazionale della SIMG (Sessione Area Metabolica)

Firenze,
25-27 novembre 2004,
Palazzo dei Congressi

Ai Medici di Medicina Generale (MMG) spetta il difficile compito di coordinare l'assistenza a pazienti affetti da Sindrome Metabolica, una patologia in forte espansione epidemiologica, a causa degli stili di vita non salutari (sovrappeso, obesità, sedentarietà).

Si tratta di soggetti molto "complessi", ad elevato rischio cardiovascolare (più alto anche rispetto ai soggetti diabetici, che registrano nell'85% dei casi la presenza della sindrome) ed alto impatto assistenziale.

Numerosi sono, inoltre, gli Specialisti (primi fra tutti i Diabetologi) chiamati a collaborare per la gestione di questi soggetti, a causa dei molteplici fattori di rischio associati e delle purtroppo numerose complicanze e danni d'organo che si possono sviluppare.

Partendo da queste premesse, nell'ambito del 21° Congresso Nazionale della SIMG, l'Area Metabolica ha organizzato una tavola rotonda dal titolo: *"Domande e risposte sulla sindrome metabolica: cos'è e come deve essere gestita dal Medico di Medicina Generale"*, alla quale hanno partecipato due MMG (Giuseppe Noberasco e Italo Paolini) un Diabetologo (Umberto Valentini), un Cardiologo (Franco Valagussa) e un Obesiologo (Michele Caruba).

Il nostro obiettivo era di fornire al MMG le conoscenze di base ed alcuni consigli pratici per la gestione dei pazienti con Sindrome Metabolica, in integrazione e collaborazione con gli specialisti di riferimento.

I relatori hanno risposto a domande di grande interesse per la pratica clinica quotidiana dei MMG, enfatizzando alcuni recenti dati EBM, secondo i quali "semplici e praticabili" modificazioni dello stile di vita sono in grado

sia di ridurre l'incidenza della Sindrome Metabolica (o meglio l'insulino-resistenza), sia di modificare positivamente la storia naturale della malattia.

In particolare, un'attività fisica regolare (30 minuti quotidiani di passeggiata a passo svelto) e un sia pur modico calo del peso corporeo (5-6 kg), riducono l'incidenza di diabete mellito tipo 2 nei soggetti a rischio, meglio addirittura di alcuni farmaci (metformina).

Il messaggio è stato di grande impatto per i MMG presenti in aula, poiché la prevenzione primaria (soprattutto se attuata con mezzi non farmacologici) è un compito prioritario della Medicina di Famiglia, scontato che in quest'ambito giocano un ruolo importante anche le istituzioni pubbliche e i mass-media.

Il tema degli stili di vita salutari è stato ripreso ed approfondito, sempre tenuto conto delle più recenti e solide evidenze scientifiche, in una successiva sessione organizzata dall'Area Prevenzione della SIMG (Responsabile: Luigi Canciani).

L'efficacia preventiva di una dieta equilibrata, di un normale peso corporeo e dell'attività fisica, è una solida evidenza nell'ambito delle malattie cardiovascolari, metaboliche, neoplastiche ed osteoarticolari.

La Medicina Generale deve tuttavia migliorare alcuni strumenti (la cartella clinica informatica, l'organizzazione dell'ambulatorio) e definire le strategie operative per applicare queste evidenze alla popolazione generale.

Un problema concreto che ha trovato già alcune soluzioni nelle altre interessanti sessioni di lavoro del congresso, il cui tema centrale è stato proprio "... il cambiamento, la competenza clinica, l'organizzazione sanitaria, il governo clinico ...".

Una prima verifica di questo anelito al cambiamento al prossimo Congresso Nazionale SIMG 2005.

Gerardo Medea

Area Metabolica,
Società Italiana di Medicina Generale,
Brescia

Dal 14 al 16 ottobre 2004 si è svolto a Lucca il 2° Convegno Nazionale del Centro Studi e Ricerche AMD a cui hanno partecipato oltre 300 soci dell'Associazione Medici Diabetologi (AMD).

Numerosi sono stati i temi e le attività presentate.

- **Scuola di Formazione AMD:** si occupa della formazione degli operatori sanitari in campo diabetologico (il *team diabetologico*) con una metodologia rigorosa che ha recentemente ottenuto la certificazione ISO 9001. Grazie a questa struttura AMD si pone come un valido Provider della Formazione Continua in Medicina (ECM).
- **AMD comunicazione:** i membri del gruppo hanno illustrato come sia stato sviluppato un ampio sistema di comunicazione/informazione rivolto ai Soci e "all'esterno" di AMD. Particolare attenzione si è tenuta nell'illustrare i vari siti internet sviluppati da AMD, come il sito *Infodiabetes* (www.infodiabetes.it), che si propone di fornire un'informazione scientifica in campo diabetologico costantemente aggiornata e selezionata attraverso le *news* (estratti di articoli di particolare rilievo clinico e di fresca pubblicazione), i report dai principali corsi e congressi nazionali ed internazionali e le riviste (*Diabetes Spectrum* e *Diabetes Care* tradotti in italiano; MeDia in formato elettronico). Nel sito *Thesaurus* (www.thesaurus-amd.it), vi è la raccolta e la presentazione sintetica ed esauriente dell'evidenza scientifica in tema diabetologico. È stato anche presentato anche il nuovo sito *Diabete.it* (www.diabete.it), dedicato specificamente al paziente diabetico.
- **Qualità:** è stata illustrata l'attività dell'Agenzia della qualità (organismo in staff al CDN nel quale sono confluiti numerosi gruppi di lavoro AMD) al fine di far acquisire ai team diabetologici la "filosofia del miglioramento continuo dei piani di assistenza al diabetico", indispensabile per assicurare alle persone con diabete di continuare ad avere un livello di assistenza che è considerato tra i più elevati dei paesi occidentali. In questo ambito è stata presentata una versione ag-

2° Convegno Nazionale del Centro Studi e Ricerche AMD *Lucca, 14-16 ottobre 2004*

Report Congressi e Convegni

giornata del sistema di raccolta dati clinici (denominato *File Dati AMD*) e di un software che permette di misurare numerosi indicatori capaci di descrivere oggettivamente l'attività assistenziale di una struttura diabetologica: cosa si fa, quali sono i risultati, quali sono gli effetti in termini di salute dei pazienti.

Numerosi sono gli studi scientifici avviati da AMD in collaborazione con altre società scientifiche, tra essi:

- **Studio DAI**, una ricerca svolta da più di 200 Servizi Diabetologici Italiani, che hanno raccolto i dati di quasi 20.000 persone affette da diabete. Lo studio è svolto in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità, ed ha l'ambizione di poter diventare la base per la formulazione delle carte del rischio del diabetico italiano;
- **Studio DIADEMA**: indaga la possibilità di ridurre l'incidenza di nuovi casi di diabete di tipo 2 tra i soggetti a rischio. La forte collaborazione dei Medici di famiglia della Società Italiana di Medicina Generale (SIMG) permetterà di identificare più di 10.000 cittadini che per costituzione, familiarità e stili di vita hanno un elevato rischio di contrarre il diabete;
- **Studio BSS (Bilancio Sociale Salute)**: un vasto studio svolto in collaborazione con le maggiori Società Scientifiche Italiane condotto con tecniche sociologiche rigorose, che raccoglierà dati sulla qualità di vita, sulla percezione dell'assistenza del paziente, sulla formazione della domanda di salute e sul peso dei media in tale campo. Molti di questi dati sono già stati in parte resi noti nel *Rapporto Sociale sul Diabete*, recentemente pubblicato dall'AMD, che tanto interesse ha suscitato tra clinici, politici e amministratori.

Antonio Cimino

Unità Operativa Diabetologia,
Spedali Civili Brescia

Corrispondenza

Antonio Cimino
ancim@tin.it

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

MEDIA

AMD e SID hanno recentemente costituito un consorzio denominato *Diabete Italia* con lo scopo di rappresentare con una sola voce il mondo della diabetologia presso le istituzioni, il mondo politico, la società civile. Il Congresso di Lucca è stata la platea dove il consorzio ha presentato il suo programma e le sue attività, che sono sfociate nella organizzazione della *Giornata Nazionale del Diabete*, che ha visto realizzare il 14 novembre 2004 numerose iniziative nelle piazze di centinaia di città.

Il Convegno di Lucca ha avuto l'onore di tre illustri ospiti: il prof. Jean Claude Mbaya, Camerunense, Vicepresidente Mondiale dell'*International Diabetes Federation* e membro di rilievo dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), ha efficacemente chiarito le problematiche dei Paesi in via di sviluppo, indicando con lucidità le

strade da percorrere per evitare l'esplosione dell'epidemia di diabete di tipo 2.

Il prof. David H Bell, docente all'Università dell'Alabama e a Dublino, un'autorità internazionale nel campo dell'insufficienza cardiaca, ha svolto una splendida relazione sui meccanismi biologici che legano il diabete e la patologia cardiaca e la relazione del prof. Antonio Ceriello, dell'Università di Udine e membro del Centro Studi Ricerche di AMD, che ha aggiornato in maniera approfondita e didattica sul rapporto tra stress ossidativo e diabete.

ONE TOUCH[®] Ultra[™]

Ideato per alleviare il disagio del test



Con OneTouch[®] Ultra[™]
non rinuncia più ai test
della glicemia

Juan Manuel Gómez Moreno. Diabete diagnosticato nel 1988.
Avvocato e corridore di raid.

Non sorprende che Juan, avendo il diabete ed una vita così impegnata, abbia rinunciato ad effettuare regolarmente i suoi test della glicemia. Ma OneTouch[®] Ultra[™] ha cambiato tutto questo, utilizzando il Dispositivo per l'Autoprelievo One Touch[®] UltraSoft[™] e le Lancette One Touch[®] UltraSoft[™].

Più comodo. La striscia reattiva aspira automaticamente il sangue dal sito di prelievo. Risultati accurati in soli 5 secondi.

Minimo campione di sangue. Solo 1 µl - una frazione di quanto richiesto dagli altri strumenti.

Più confortevole. Lancette molto sottili per una puntura poco profonda e meno dolorosa. Puoi anche utilizzare il braccio per far riposare le tue dita.*

Per maggiori informazioni chiama il Servizio Clienti LifeScan Italia al numero verde 800.822.000 oppure visita il sito www.LifeScan.it



One Touch[®] è un marchio registrato di LifeScan Inc. ©LifeScan Inc. 2000 Milpitas CA 95035

Sono dispositivi medici CE. Leggere attentamente le avvertenze e le istruzioni d'uso.

Utilizzare nell'ambito del controllo medico.

Autorizzazione alla pubblicità n° P/2004 del 25/11/03, solo per i seguenti dispositivi: One Touch[®] UltraSoft[™] Lancette (CE 129) e One Touch[®] UltraSoft[™] Dispositivo per autoprelievo (CE 0336). Fabbricante: LifeScan Inc. a Johnson & Johnson company - 1000 Gibraltar Drive - Milpitas, California 95035, USA. Distributore esclusivo per l'Italia: LifeScan Italia - Divisione della Johnson & Johnson Medical S.p.A. Sede operativa: Via Chiese, 14 - 20125 Milano

LSAD-9124-02

* Prima di effettuare il test sul braccio, leggere il Manuale di Istruzione e contattare il proprio Medico

La microalbuminuria: un marker a cavallo fra varie patologie

Cardio.Care (Catalogo risorse essenziali in cardiologia)

<http://www.cardiocare.it>

A cura dell'Istituto Farmacologico Mario Negri il sito include le principali risorse in cardiologia disponibili su Internet. Le risorse sono state classificate per argomento: riviste mediche, associazioni, database di immagini, liste e gruppi di discussione, sperimentazioni cliniche, congressi, linee guida.

Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa (SIIA)

<http://www.siia.it>

Illustra le principali attività dell'associazione; particolarmente interessanti e ricche di link ipertestuali sono le sezioni relative alle linee guida sull'ipertensione. con il servizio "Chiedi agli esperti", rivolto a medici e pazienti che desiderano ricevere informazioni e approfondimenti, il sito tenta di sperimentare un servizio di medicina a distanza.

National Guideline Clearinghouse (NGC)

<http://www.guideline.gov>

Questo sito istituzionale americano contiene un database di linee guida "evidence-based", sviluppate dalle principali associazioni mediche internazionali.

Società Italiana di Nefrologia (SIN)

<http://www.sin-italia.org>

Può essere considerato un punto di riferimento per la nefrologia italiana ed internazionale. Le informazioni disponibili sono veramente numerose: dalla sezione "SIN-news", dove sono segnalati gli articoli di interesse nefrologico apparsi sulle maggiori riviste internazionali accompagnate da un riassunto della redazione alle linee guida prodotte dalla SIN (e alla traduzione di quelle internazionali), fino ad una sezione di immagini e ad un nutrito elenco di link di interesse generale e nefrologico.

American Society of Nephrology (ASN)

<http://www.asn-online.org>

Il sito della Società Americana di Nefrologia illustra le attività scientifiche dell'associazione. Tra le varie informazioni disponibili, si possono segnalare i riassunti delle relazioni presentate ai congressi annuali ed il link alla rivista ufficiale *Journal of the American Society of Nephrology*, dove si può accedere gratuitamente ai riassunti degli articoli pubblicati a partire dal 1990, mentre il testo integrale è consultabile gratuitamente un anno dopo la pubblicazione.

National Kidney Foundation (NKF)

<http://www.kidney.org>

La NKF è una fondazione americana impegnata nella lotta alle malattie renali. Sul sito si possono reperire informazioni sulle malattie renali e sulle ricerche finanziate dalla fondazione. Tra i vari servizi si segnala l'accesso alle linee guida *Dialysis Outcomes Quality Initiative* (DO-QL), ad uno strumento chiamato *A to Z Guide*, che consente di fornire informazioni in maniera flessibile anche

Vito Borzì

I Divisione di Medicina, Azienda
Ospedali Vittorio Emanuele, Ferrarotto,
S. Bambino, Catania



ad un pubblico di non esperti e al *CyberNephrology website* che consente di gestire numerose liste di discussione del settore rivolte sia a medici che a pazienti. Si può pure accedere alle riviste ufficiali della fondazione.

Google – Nephrology

http://directory.google.com/Top/Health/Medicine/Medical_Specialties/Nephrology

Uno degli ultimi motori di ricerca sviluppati su internet e anche uno dei più precisi nella individuazione dei siti. La sezione corrente riguarda la nefrologia. I link alle risorse sono classificati per argomento e accompagnati da una breve descrizione del sito a cui si riferiscono.

Associazione Medici Diabetologi

<http://www.aemmedi.it>

Il sito ufficiale dell'Associazione Medici Diabetologi fornisce informazioni scientifiche sulla malattia diabetica e le sue complicanze. Segnala le linee guida dell'*International Diabetes Federation* a cui è affiliata. Presenta l'edizione italiana di *Diabetes Care* e *Diabetes Spectrum*. La sezione *Thesau-*

rus inoltre permette un completo aggiornamento su tutte le complicanze della malattia, tra cui quelle renali.

American Diabetes Association (ADA)

<http://www.diabetes.org>

Il sito ufficiale dell'associazione diabetologica americana è molto interessante. Tra le diverse informazioni a cui il medico può accedere, si possono segnalare le linee guida prodotte dall'associazione e le principali ricerche attivate. È inoltre possibile consultare le riviste dall'ADA (*Diabetes*, *Diabetes Care*, *Diabetes Reviews*, *Diabetes Spectrum*) e per i pazienti (*Diabetes Forecast*) e i riassunti presentate ai congressi degli ultimi anni. Una sezione è dedicata ai pazienti e fornisce informazioni sulla malattia, sulla sua diagnosi e cura e sulla alimentazione.

Google – Diabetes

http://directory.google.com/Top/Health/Conditions_and_Disease/Endocrine_Disorders/Pancreas/Diabetes/

Risorsa indispensabile per la individuazione dei siti, Google è uno dei motori di ricerca più precisi. La sezione corrente riguarda il diabete. I link sono classificati per argomento e accompagnati da una breve descrizione del sito a cui si riferiscono.

Microalbuminuria

La microalbuminuria è una condizione patologica caratterizzata dall'aumento dell'escrezione urinaria d'albumina al di sotto della soglia percepibile dai test dipsticks.

I test dipsticks sono le comuni strisce reattive con cui il vostro laboratorio di analisi determina con metodo semiquantitativo la presenza d'albumina nelle urine.

Tali strisce hanno la capacità di evidenziare la presenza di albumina solo quando questa supera la quantità di 200 mg/l.

Il vostro medico nel prescrivere un dosaggio della microalbuminuria, vuole sapere se nelle urine è presente una quantità di albumina che è $< 200\text{mg/l}$ ma è $> 20\text{mg/l}$.

Vi chiederete per quale motivo il vostro curante è così curioso da non accontentarsi dell'esame di urine standard, magari effettuato solo qualche mese addietro ed in cui l'albumina è risultata assente.

Ebbene dopo circa tre decenni di studi i ricercatori hanno stabilito che il rilievo di microalbuminuria è fortemente correlato con un aumentato rischio di sviluppare malattie cardiovascolari che rappresentano la maggiore causa di morbidità e mortalità nel paziente diabetico ed iperteso.

Ciò significa che praticando un esame semplice da fare, ripetibile, poco costoso ed in ogni caso esente da qualsiasi pagamento per pazienti diabetici o ipertesi, il tuo medico può evidenziare una situazione di aumentato rischio e conseguentemente attuare quella medicina di prevenzione che tutta la classe medica auspica di poter mettere in atto.

Infatti, l'esame non rimane fine a se stesso ma innescando una serie d'iniziative sulla dieta e sull'attività fisica, sul controllo più rigoroso dell'iperglicemia della pressione arteriosa e dell'ipercolesterolemia, sull'uso di farmaci, quali ACE-inibitori e sartani, che nell'insieme sono in grado di ridurre ed anche azzerare la microalbuminuria, annullando quel famoso rischio senza compromettere la tua qualità di vita.

Come si effettua la ricerca della microalbuminuria?

A livello internazionale sono riconosciute tre modalità di raccolta delle urine su cui fare il dosaggio.

Raccolta urine delle 24 ore

Scartare le prime urine della mattina e poi raccogliere tutte le urine in un unico recipiente (nelle farmacie esistono appositi contenitori).

La raccolta termina la mattina dopo raccogliendo l'ultimo campione di urina.

Durante la raccolta, le urine vanno conservate in luogo fresco (meglio se non $> 10^{\circ}\text{C}$) e non esposte ai raggi solari.

Bisogna inviare in laboratorio il contenitore con tutte le urine raccolte.

In scelta si deve misurare la quantità raccolta, agitare il contenitore per qualche secondo (esistono prove che dimostrano perdite di albumina dovute a aderenza alle pareti del contenitore) e versarne una quantità pari a mezzo bicchiere in apposito contenitore da consegnare in laboratorio indicando la quantità misurata.

Il laboratorio ti consegnerà un risultato espresso in $\text{mg}/24\text{ ore}$ (valori patologici compresi tra $30\text{ mg}/24\text{ ore}$ e $< 300\text{ mg}/24\text{ ore}$). Sotto $30\text{ mg}/24\text{ ore}$ non c'è microalbuminuria, sopra i $300\text{ mg}/24\text{ ore}$ non è più microalbuminuria ma macroalbuminuria o albuminuria clinica, condizione che manifesta un maggiore compromissione renale.

Santi Infrerrera

Medico di Medicina Generale,
Società Italiana di Medicina Generale,
Messina

Raccolta urina della notte (overnight collection)

Prima di coricarsi svuotare la vescica, raccogliere poi le urine di eventuali minzioni notturne e del mattino al risveglio (nelle farmacie esistono appositi contenitori). Durante la raccolta, le urine vanno conservate in luogo fresco (meglio se non $> 10^{\circ}\text{C}$) evitando l'esposizione alla luce.

Puoi inviare in laboratorio il contenitore con tutte le urine raccolte indicando il tempo per cui si è protratta la raccolta o in alternativa misurare la quantità raccolta, agitare il contenitore per qualche secondo (esistono prove che dimostrano perdite di albumina dovute ad aderenza alle pareti del contenitore) e versarne una quantità pari a mezzo bicchiere in apposito contenitore da consegnare in laboratorio indicando la quantità misurata.

Il laboratorio ti consegnerà un risultato espresso in mcg/min (valori patologici compresi tra 20 mcg/min e 200 mcg/min). Al di fuori di questo range valgono le considerazioni fatte sopra.

Campione urine del mattino (spot collection)

Al risveglio al mattino raccogliere un campione d'urina in un apposito contenitore reperibile in farmacia. Su questo campione si può dosare la concentrazione dell'albumina (valori patologici compresi tra 20 mg/l e 200 mg/l) o ancora meglio calcolare il rapporto albumina/creatinina o ACR (valori patologici compresi tra 30 mcg/mg creatinina e 300 mcg/mg creatinina).

Il primo metodo è più veloce e meno costoso rispetto

all'ACR ma è inficiato da un più alto numero di falsi positivi e falsi negativi.

La raccolta dell'urina delle 24 ore e la raccolta dell'urina della notte, definite anche raccolte temporizzate o pre-determinate, rappresentano le metodiche più affidabili per la diagnosi di microalbuminuria ma sono anche le meno gestibili da parte del paziente.

Per questo motivo soprattutto nella fase di screening si preferisce ricorrere al dosaggio su le urine del mattino. In caso di positività è consigliabile ripetere il test tre volte nell'arco di tre-sei mesi.

Condizioni che possono alterare l'esame

L'escrezione giornaliera d'albumina ed il suo dosaggio sulle urine possono risentire di numerose condizioni fisiologiche e patologiche che possono compromettere l'attendibilità dell'esame.

- Presenza di sangue nelle urine: periodo mestruale o ematuria di qualsiasi natura.
- Insufficienza cardiaca congestizia.
- Esercizio fisico: aerobica, partitella di calcio, escursione in montagna, lezione di ballo, ecc.
- Prolungata stazione eretta: concerto in piazza, comizio, ecc.
- Febbre.
- Diabete non.
- Infezione alle vie urinarie.
- Assunzione di farmaci anti-infiammatori non-steroidi: sono i comuni farmaci antidolorifici o antifebbrili, tanto comuni che a volte si dimentica di riferirne l'uso al medico.

Se hai qualche dubbio consulta il Medico di famiglia che conosce la tua situazione clinica e ti saprà dare i giusti consigli.