

LOSAPREX

ATC: C09CA01

losartan

Da quel giorno il mon



Isaac Newton

Teoria della gravitazione universale
1687

Albert Einstein

Teoria della relatività generale
1916

do non è più lo stesso



Neil Armstrong
Primo uomo sulla luna
1969



Studio Proactive
Primo studio di outcome nel diabete
2005

Proactive è lo studio europeo per la valutazione degli effetti del pioglitazone nella **prevenzione dagli eventi cardiovascolari** nei pazienti diabetici.



ONETOUCH[®] 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 μ l - 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/2034 del 25.11.03, solo per i seguenti dispositivi: One Touch[®] UltraSoft[™] Lancette (CE 120) 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, 74 - 20126 Milano

LSAD-0124-02

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

Glucobay[®]
A10BF01acarbose

Novità!
Dosaggio da
50mg

**Riduce l'incremento
post-prandiale della glicemia***

CardioMetabolic Care



* da Scheda Tecnica

ESKIM

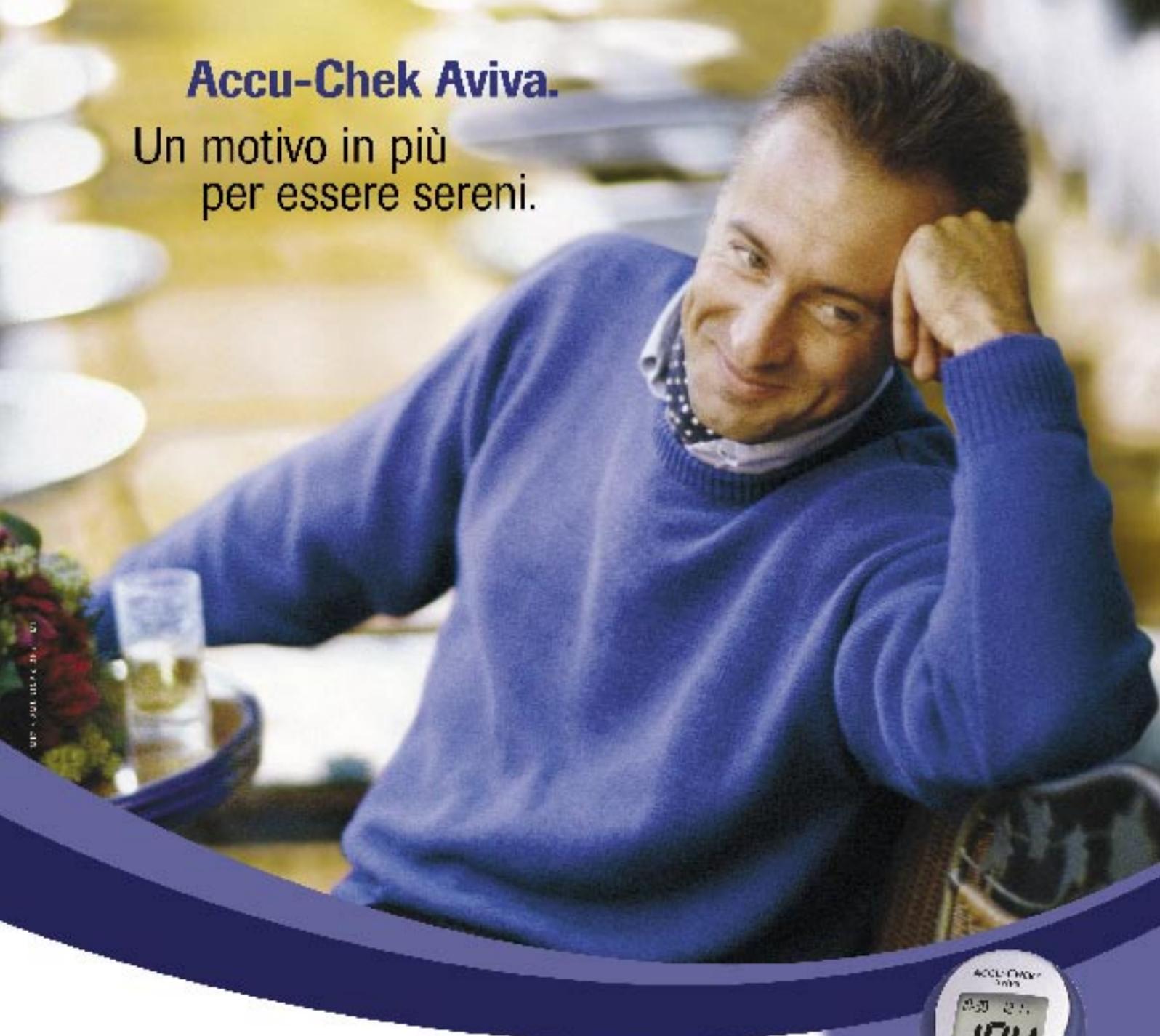
ATC: C10AX06

esteri etilici di acidi grassi poliinsaturi

 **sigma-tau** s. p. a.
industrie farmaceutiche riunite

Accu-Chek Aviva.

Un motivo in più
per essere sereni.

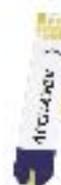


ACCU-CHEK[®] Aviva

L'autocontrollo sicuro, sempre.

Poter conoscere i propri valori glicemici in ogni situazione aiuta ad agire in modo consapevole e vivere pienamente la propria vita. Con Accu-Chek Aviva l'autocontrollo offre una sicurezza in più: l'affidabilità del risultato, sempre, in pochissimo tempo e con una inusuale goccia di sangue. Un motivo in più per essere sereni.

0,6 MICROLITRI DI SANGUE | RISULTATO IN 5 SECONDI | ANPA APES DI AERAZIONE CAPILLARE
SENSORI A TEMPERATURA, UNICITÀ, EMIOCRITICO | ALLARME INCLUSIVO | 500 VALORI IN MEMORIA | SCARICO DATI SU PC



Oltre **150**
controlli
di sicurezza
automatici



800-822139
www.accu-chek.it

ACCU-CHEK[®]
Vivi la vita. Come vuoi.

SINVACOR[®] 40

C10AA01

simvastatina • MSD

grazie
di **cuore**

28
compresse

per una **nuova**
praticità



 **MERCK SHARP & DOHME**

Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A.
via C. Galvani, 6 - 00199 Roma
www.merck.it
Tel. 06/2300498 - Dep. MFA 049/14

Per informazioni sui tempi e
sulle prescrizioni, consultare
l'archivio scheda tecnica.

Il Marchio registrato della Merck & Co., Inc.,
Whitehouse Station, N.J., USA.

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

Editoriale

Nuovo inquadramento della sindrome metabolica. Il dibattito in corso e le ricadute in Medicina Generale

C.B. Giorda 219

Sezione formativa – Articolo 1

Criteri di appropriatezza per le indagini di *imaging* vascolare non invasive

C. Barone, M. Comaschi 227

Sezione formativa – Articolo 2

Dal GISSI-Prevenzione al GISSI-HF: il razionale dell'uso degli acidi grassi omega-3 in prevenzione secondaria

M. Ceseri, G. Fabbri, A.P. Maggioni 231

Sezione formativa – Articolo 3

Terapia dell'iperglicemia e prevenzione delle complicanze cardiovascolari nel diabete di tipo 2. Nuove evidenze e nuovi quesiti dallo studio PROactive

A. De Micheli 238

Articoli di aggiornamento

La prevenzione della urolitiasi: un problema anche metabolico?

D. Fedele 245

La terapia farmacologica dell'obesità: nuove e possibili strategie di intervento in Medicina Generale

G. Medea 257

Il controllo dell'iperglicemia postprandiale: perché e come

M.A. Comaschi, A. Ceriello 263

Caso clinico

Come la sig.ra Giovanna si accorse improvvisamente di essere una malata

M. Comaschi 272

Report Congressi e Convegni

I International Meeting on physical activity and diabetes mellitus

V. Borzi 277

Nuove evidenze su efficacia e sicurezza delle statine nella prevenzione cardiovascolare dei soggetti ad alto rischio. American Heart Association Scientific Sessions 2005

G. Medea 279

Notizie dal web

Attività fisica, sport e diabete mellito

G. Corigliano 283

Pagina per il paziente

Dolcificanti

A. Cimino 285

Sezione di autovalutazione

Risposte ai precedenti questionari, vol. 5, n. 3, 2005 287

Notizie dal mondo della diagnostica

Dalla formazione alla performance: una strategia multifattoriale

per il miglioramento dell'assistenza in diabetologia 290

Accu-Chek Aviva. Altrimenti a cosa servirebbe la tecnologia? 292

Indice per titoli, vol. 5, 2005 294

Indice per autori, vol. 5, 2005 297

Direttori Scientifici

M. Comaschi, G. Medea

Comitato di Redazione

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

Presidente AMD

U. Valentini

Presidente SIMG

C. Cricelli

Direttore Responsabile

Patrizia Alma Pacini

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

Edizione

Pacini Editore S.p.A.

Via Gherardesca 1 - 56121 Ospedaletto (Pisa)

Tel. 050 313011 - Fax 050 3130300

E-mail: Pacini.Editore@pacinieditore.it

www.pacinieditore.it

Staff Marketing Pacini Editore Medicina

Andrea Tognelli

Medical Project - Marketing Director

Tel. 050 3130255

atognelli@pacinieditore.it

Fabio Poponcini

Sales Manager

Tel. 050 3130218

fpoponcini@pacinieditore.it

Manuela Mori

Customer Relationship Manager

Tel. 050 3130217

mmori@pacinieditore.it

Ufficio Editoriale

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 in italiano e in inglese; 3) riassunto in italiano e in inglese; 4) titolo e didascalie delle tabelle e delle figure.

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

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

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

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

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

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

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

Esempi di corretta citazione bibliografica per:

Articoli e riviste:

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

Libri:

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

Capitoli di libri o atti di Congressi:

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

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

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

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

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

Norme specifiche per le singole rubriche

Editoriali: sono intesi come considerazioni generali e pratiche su temi d'attualità, 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. Sono richieste le parole chiave.

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

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 e in inglese, 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. 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@pacinieditore.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 Euro 55,00; estero Euro 70,00. Questo fascicolo Euro 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@pacinieditore.it • <http://www.pacinieditore.it>

Norme per l'invio del materiale in formato elettronico

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

Testo

- Dischetti: da 31/2" in formato MS-DOS, Windows o Macintosh.
- Software: preferibilmente Microsoft Word versione 6.0 o successive. Non utilizzare in nessun caso programmi di impaginazione grafica quali Publisher, Aldus Pagemaker o Quark X-press. Non formattare il testo in alcun modo (evitare stili, bordi, ombreggiature ...)
- Nome del/i file/s: il testo e le singole tabelle devono essere salvati in files separati.
- Etichette: i dischetti devono riportare sull'apposita etichetta il nome del primo Autore, il titolo abbreviato dell'articolo, il tipo di sistema operativo (Dos o Macintosh), il programma di scrittura e la versione, il nome del/i file/s del/i documento/i.
- Copia cartacea: ogni file deve obbligatoriamente essere accompagnato dalla relativa copia cartacea.

Illustrazioni

- Dischetti: inviare le immagini in files separati dal testo e dalle tabelle. È possibile utilizzare dischetti da 31/2", Iomega Zip o CD.
- Software e formato: inviare immagini esclusivamente in formato TIFF o EPS, con risoluzione minima di 300 ppi e formato di 100 x 150 mm.
- Nome del/i file/s: inserire un'estensione che identifichi il formato del file (esempio: .tif; .eps).
- Etichette: i dischetti devono riportare sull'apposita etichetta il nome dell'Autore, il nome del/i file/s, il formato, le dimensioni e l'eventuale programma di compressione utilizzato.

In copertina: Brescia, panoramica del centro

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

La sindrome metabolica: il perché di un interesse così grande

Dal 2002 al 2005 sono comparsi in letteratura 1437 articoli, 502 revisioni e 75 editoriali sulla sindrome metabolica, a riprova di un interesse tumultuoso per questo argomento.

Per capire come si sia arrivati alla definizione della sindrome metabolica è necessario ripercorrere l'evoluzione culturale che ha subito il concetto di rischio cardiovascolare negli ultimi 15 anni; a ben vedere si tratta di un mutamento culturale così rapido che ancora non è stato del tutto assimilato da molti medici pratici. Alla fine degli anni '80 vigeva ancora il concetto di rischio relativo per cui un soggetto, caratterizzato da elevati livelli di un fattore di rischio (colesterolo, ipertensione), veniva definito a maggior rischio di malattia, ma sempre considerando un solo fattore alla volta. Un esempio di questo genere è la correlazione lineare tra milligrammi di colesterolo totale e percentili di cardiopatia ischemica dello studio MRFIT (*Multiple Risk Factor Interventional Trial*). Successivamente si è fatto strada il concetto di rischio globale, secondo cui la coesistenza di fattori multipli di rischio è in grado di aumentare nettamente il valore predittivo dei singoli fattori. In questa fase sono comparse le formule per il calcolo del rischio cardiovascolare come quella di Framingham o di Procarn (*Prospective Cardiovascular Münster*). Ci si è poi resi conto che alcune categorie di pazienti avevano un livello di rischio così elevato che era inutile il calcolo del rischio e si poteva "tout court" considerarle equivalenti di rischio cardiovascolare, ovvero assimilarle alla prevenzione secondaria. Il diabete e la presenza di lesioni aterosclerotiche in altri distretti sono esempi in tale senso. In ultimo, nella sempre più sentita necessità di individuare pazienti a rischio in un'epoca precoce, si è giunti all'attuale definizione di sindrome metabolica. Essa trova la sua ragione d'essere

Carlo B. Giorda

Servizio Dipartimentale M. Metaboliche e Diabetologia, ASL 8 Regione Piemonte; Centro Studi e Ricerche AMD

Corrispondenza diabetologia.dir@asl8.piemonte.it

Nuovo inquadramento della sindrome metabolica. Il dibattito in corso e le ricadute in Medicina Generale

nel tentativo di individuare facilmente, con il rilievo di alcune variabili cliniche di uso corrente, soggetti a elevato rischio di malattia cardiovascolare e/o di sviluppo di diabete di tipo 2 e/o aumentata mortalità generale. Va pertanto considerata uno strumento pratico da offrire al medico di famiglia e al clinico per identificare nella popolazione generale pazienti su cui concentrare l'azione di prevenzione e di trattamento precoce. Allo stesso tempo, può essere considerata la naturale evoluzione del concetto di rischio globale, dove il valore predittivo di un fattore di rischio viene superato dalla forza predittiva di un raggruppamento (*cluster*).

In realtà, l'attuale sindrome metabolica è il punto d'arrivo di quanto in passato è stato definito come sindrome plurimetabolica, sindrome X o sindrome dell'insulino-resistenza o quartetto mortale (*deadly quartet*)^{1,2,5}. Essa si presenta con diverse manifestazioni cliniche quali: ipertensione arteriosa, alterazioni del metabolismo glicidico ed insulinico, distribuzione addominale del grasso, dislipidemia, alterazioni dello stato coagulativo⁴.

Esistono attualmente quattro definizioni di sindrome metabolica, quella dell'organizzazione mondiale della sanità (*World Health Organization, WHO*), quella dell'EGIR (Gruppo di Studio dell'*European Association for the Study of Diabetes*), quella americana del NCEP-ATP III (*National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III*)⁵ e quella dell'AACE (*American Association Clinical Endocrinologist*). Nell'aprile del 2005 l'*International Diabetes Federation (IDF)* ha proposto una sua definizione (Tab. I), la quinta che, tuttavia, contiene solo alcune piccole ma sostanziali modifiche.

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

MEDIA

Tabella I. Sindrome metabolica: nuova definizione (IDF 2005).

Obesità centro-addominale: circonferenza vita > 94 cm per uomini e > 80 cm per donne europei (valori specifici in base all'etnia per gli altri gruppi)

Più altri due dei quattro fattori seguenti:

- trigliceridemia: > 150 mg/dl o cura specifica per questa alterazione lipidica
- colesterolo HDL: < 40 mg/dl negli uomini e < 50 mg/dl nelle donne o cura specifica per questa alterazione lipidica
- pressione sanguigna: pressione sistolica > 130 mmHg o pressione diastolica > 85 mmHg, o cura per precedente diagnosi di ipertensione
- glicemia a digiuno > 100 mg/dl o precedente diagnosi di diabete tipo 2

La novità fondamentale della definizione IDF sta nel dare al criterio della circonferenza addominale un valore assoluto in quanto diventa necessario, anche se non sufficiente, per la diagnosi. Non vi può pertanto essere sindrome metabolica senza obesità viscerale.

L'altra importante novità proposta da questa definizione sta nel differenziare i cut off diagnostici della circonferenza addominale, secondo l'etnia di appartenenza. Per gli europei sono proposti livelli più severi che per la popolazione americana, con un prevedibile aumento della percentuale di soggetti che rientrano nella diagnosi.

L'IDF ha cercato di discostarsi il meno possibile dalla precedente definizione dell'ATP III e di mantenere i criteri dei lipidi e dell'ipertensione invariati. Sulla base di evidenze epidemiologiche, che porterebbero a concludere che le complicanze macrovascolari iniziano per livelli superiori a 100 mg/dl, viene proposta questa soglia di glicemia.

La prevalenza della sindrome metabolica nella popolazione generale è elevata. Recenti dati epidemiologici italiani (Brunico, Lucca) ⁶ evidenziano che la prevalenza di tale sindrome risulta essere del 34,1 e del 17,8%, secondo che si adottino criteri diagnostici proposti rispettivamente dalla WHO o dal NCEP-ATP III. Il picco massimo si ha nella fascia d'età tra 65 e 74 anni. Nei diabetici di tipo 2 si arriva all'80-90% di soggetti, con ipertensione e sovrappeso viscerale quali criteri maggiormente rappresentati.

La malattia cardiovascolare e tutte le cause di mortalità sono percentualmente incrementate nel soggetto con sindrome metabolica, persino alcune neoplastiche, indipendentemente da cardiopatia ischemica o diabete mellito alla valutazione di base.

I pro e i contro della sindrome metabolica, le polemiche più recenti

Nel giugno 2005 vi è stata una importante presa di posizione congiunta dell'EASD (*European Association Study Diabetes*) e dell'ADA (*American Diabetes Association*) che ha sollevato rilevanti perplessità sul valore predittivo delle definizioni che vengono attualmente utilizzate per la sindrome metabolica (Fig. 1).

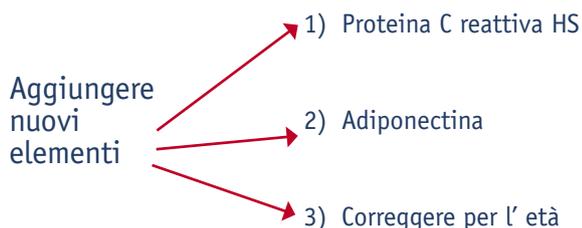
La bassa specificità della sindrome, ovvero la percentuale elevata di falsi positivi individuata, è uno dei limiti che viene evidenziato maggiormente. In alcune stime anche italiane di prevalenza nella popolazione, la definizione dell'IDF induce a considerare affetti da sindrome metabolica sino al 40% dei soggetti, con punte del 70% negli anziani. Sono state mosse critiche anche alla scelta stessa del termine sindrome che dovrebbe designare un insieme di segni o sintomi che denotano una malattia: vi è il rischio che, pur con il maggior rigore diagnostico possibile, si attribuisca un'etichetta di malattia al 25-30% della popolazione generale.

Per migliorare la specificità ovvero per individuare meglio soggetti che sono a effettivo rischio di sviluppare malattie cardiovascolari si ipotizza l'introduzione di nuovi fattori che riportiamo nella Figura 2. La proteina C reattiva HS (alta sensibilità), in particolare, è un indice di infiammazione che, se affiancato alla definizio-

Figura 1. La sindrome metabolica.

SM: IL DIBATTITO IN CORSO

- Punti di debolezza
- 1) Non vi è consenso generale sulla definizione. La specificità è bassa
 - 2) I criteri individuati e i *cut-off* sono opinioni di esperti autorevoli ma non sono al momento basati su evidenze certe
 - 3) Vi sono combinazioni di criteri più predittive di altre?
 - 4) Non esistono evidenze di nessun genere che il trattamento globale della SM sia più efficace del trattamento di uno solo dei fattori costituenti

Figura 2. La sindrome metabolica.**SM: IL DIBATTITO IN CORSO**

ne dell'IDF, raddoppierebbe la capacità predittiva della sindrome metabolica. Esiste tuttavia il limite, come per l'adiponectina, che si tratta di un dosaggio complesso, non di routine, improponibile in medicina generale. Importante è la riflessione sulla correzione per l'età, soprattutto quella geriatrica, epoca in cui la definizione di sindrome metabolica sembra perdere efficacia per la sua diffusione elevata.

L'articolo di Kahn e Ferrannini critica il ruolo attuale della sindrome metabolica, anche per una definizione poco precisa delle varie componenti che la compongono. In particolare gli autori sollevano dubbi sulla definizione di ipertensione arteriosa e su come essa debba essere valutata: diastolica e sistolica indipendenti o obbligatoriamente associate? Non è immediato se i livelli pressori, così come l'assetto lipidico, debbano essere considerati quelli precedenti l'eventuale trattamento o quelli in corso di trattamento. Inoltre non tutte le singole componenti attribuiscono all'individuo che ne è affetto lo stesso rischio. Ad esempio il colesterolo HDL (lipoproteine ad alta densità) ridotto comporta un rischio maggiore di coronaropatia, ben maggiore rispetto ai trigliceridi elevati. Infine appare senza senso includere nella definizione della sindrome metabolica l'intolleranza ai carboidrati o il diabete dal momento che la sua presenza "oscura" con la sua potenza predittiva tutte le altre componenti della sindrome. Non è poi chiaro come siano stati derivati i diversi *cut points* per le varie componenti: ad esempio non è noto se la stessa quantità di tessuto adiposo viscerale abbia intrinsecamente il medesimo rischio nell'uomo e nella donna.

Non vengono poi considerati importanti fattori di rischio quali la familiarità, gli indici di pro infiammazione o gli indici di ridotta fibrinolisi.

Viene altresì messo in dubbio uno dei dogmi su cui poggia la definizione di sindrome metabolica: la correlazione con la resistenza insulinica, misurata con metodiche come il clamp euglicemico o l'HOMA (*homeostasis model*

assessment), non sarebbe poi così forte. Un'alta percentuale dei soggetti con sindrome metabolica in realtà non sarebbe insulino-resistente.

Molto importante è poi il valore predittivo in termini di evento della sindrome metabolica se raffrontato a quello delle carte attualmente usate, come ad esempio quella di Framingham, che includono variabili diverse. I risultati in questo senso sono assai discordanti ma sostanzialmente sembrerebbe che le carte del rischio di Framingham, come dimostrato nel *San Antonio Heart Study*, presentino una maggior sensibilità nella predizione di eventi. In particolare l'ipotetico fattore in più che attribuisce un 30% di rischio cardiovascolare ai soggetti con sindrome metabolica, proposto soprattutto dalla scuola epidemiologica finlandese, non sarebbe confermato in molte casistiche.

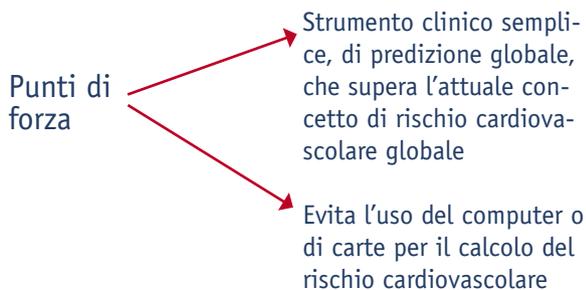
Infine l'aspetto terapeutico. Dai trial degli ultimi anni abbiamo evidenze forti che il trattamento di fattori di rischio isolati come l'iperglicemia, la pressione o la dislipidemia sia efficace nel ridurre considerevolmente il rischio dei pazienti. Non abbiamo a tutt'oggi nessuno studio che ci dimostri che trattare la sindrome metabolica "di per sé" abbia un impatto maggiore in termini di prevenzione di eventi cardiovascolari.

I punti di forza della sindrome metabolica

Le critiche sollevate dalla presa di posizione EASD ADA sono senz'altro appropriate e sicuramente costruttive per riconsiderare il senso della sindrome metabolica e il suo impatto in termini di rischio cardiovascolare, tuttavia è bene stare attenti a non passare da un estremo all'altro, ovvero non gettare via insieme all'acqua sporca anche il bambino. Vi è un razionale forte per continuare a considerare utile la sindrome metabolica, pur sforzandosi di migliorarne la specificità (Fig. 3). La sindrome metabolica offre un semplice concetto di salute pubblica e un punto di partenza facilmente identificabile per interventi clinici capaci di ridurre il rischio dell'epidemia montante di diabete tipo 2 correlato all'obesità, patologia cardiovascolare e, forse, cancro¹⁰⁻¹². Questo è un aspetto che non può non suscitare un grande interesse per il medico di famiglia. La possibilità di individuare soggetti ad alto rischio soltanto con un metro da sarto, i valori pressori e 3 esami di routine, ha (o avrebbe) dei vantaggi enormi. Un valore che non viene messo in discussione è la capacità della sindrome metabolica di predire lo sviluppo di diabete di tipo 2, infatti fino al 50% dei soggetti sviluppa il diabete nel giro di 3 anni. Non è poi così rilevante che questo sia attribuibile al fatto che molti pazienti sono affetti da stati di pre-diabete [IFG (*impaired fasting glu-*

Figura 3. La sindrome metabolica.

SM: IL DIBATTITO IN CORSO



cose) e IGT (*impaired glucose tolerance*): la possibilità di individuare il soggetto a rischio con una modalità ancora più semplice della curva da carico è un'opportunità che non va trascurata. Se da un lato ha poco senso utilizzare la sindrome metabolica nel diabete conclamato, dove non aggiunge nulla in termini di predizione cardiovascolare, è indiscutibile che il soggetto con sindrome metabolica è il principale bersaglio del medico di famiglia sensibile alla prevenzione del diabete di tipo 2.

Come uscire da questo "empasse" in cui si trova attualmente la sindrome metabolica? Vi è un modo solo, dimostrare in modo ineccepibile che alcune definizioni, al momento basate su assunti di esperti, poggiano su dati scientifici inoppugnabili. Sono necessari studi prospettici che ci confermino che questi raggruppamenti di fattori determinano nel tempo una prognosi peggiore, e studi di intervento (*clinical trial*) sui fattori di rischio multipli che ci dimostrino l'efficacia dell'intervento terapeutico su questa ampia fetta di popolazione.

Il fenomeno della memoria metabolica

Un tema emergente, di estrema attualità, correlato con patologie croniche di tipo metabolico, è quello della memoria metabolica. Con tale termine si definisce il fenomeno per cui i pazienti trattati intensivamente "ab inizio" mantengono nel tempo una prognosi migliore, rispetto ai non trattati, *anche quando non vi sono più differenze terapeutiche*. Nelle Figure 4, 5 e 6 si riportano le curve di sopravvivenza degli eventi negli studi 4S con simvastatina e Hope con ramipril, le quali ben visualizzano il fenomeno. Come risulta evidente, la forbice di divaricazione tra trattati con il farmaco e trattati con placebo dall'inizio, si mantiene anche negli anni successivi allo studio, quando tutti i pazienti sono sottoposti alla stessa terapia.

Inoltre, dato assolutamente nuovo, tale beneficio si rende ancora evidente cinque anni dopo il termine della sperimentazione e sembra estendersi anche in campo oncologico in quanto il *trend* di incidenza neoplastica è più favorevole nei trattati con statina.

Il fenomeno, che è per certi versi sorprendente, non ha attualmente ancora delle spiegazioni precise anche se verosimilmente si tratta di adattamenti biomolecolari che si mantengono nel tempo.

Il messaggio clinico che se ne ricava è che più precocemente trattiamo questi pazienti in modo intensivo, migliore sarà la prognosi. Un avvio della terapia in epoche successive sarà certamente meno efficace.

Clinica della sindrome metabolica

Non vi è dubbio che il trattamento precoce e aggressivo di tutti i fattori di rischio cardiovascolare che concorrono con la loro presenza a definire il quadro della sindrome metabolica appare una strategia obbligata nell'ottica di minimizzare l'elevato rischio di malattia cardiovascolare a essa associato¹³. Tuttavia, al di là di questa affermazione di carattere generale e come tale ampiamente condivisibile, non esiste alcuna codifica su quali siano i "target" ottimali da perseguire nel trattamento dell'ipertensione arteriosa, della dislipidemia e degli altri componenti la sindrome metabolica nei pazienti che ne risultano affetti. In realtà, il presupposto ineludibile alla stesura delle linee-guida specifiche e condivise sul trattamento della sindrome metabolica risiede nella precisa quantificazione del rischio di eventi avversi cardiovascolari ad essa associato. È oggetto di ampio dibattito se la sindrome metabolica debba o meno essere considerata una condizione equivalente alla malattia cardiovascolare documentata o al diabete mellito franco nel definire il rischio cardiovascolare globale dei pazienti e se, pertanto, la sua eventuale presenza debba indurre a perseguire obiettivi terapeutici particolarmente ambiziosi, ma purtroppo su questo punto non vi sono certezze né consenso. Ne deriva che il trattamento dei pazienti con sindrome metabolica deve fare riferimento a quelle che sono le indicazioni ufficiali per il trattamento delle sue singole componenti, in funzione di profili di rischio globale stimati e sulla base degli algoritmi attualmente in uso. Tuttavia, almeno su un punto le raccomandazioni sono chiare e l'accordo è generale: la terapia di prima linea rappresentata dall'introduzione di opportune modificazioni nello stile di vita, in considerazione del fatto che una dieta ipercalorica e/o sbilanciata, l'eccesso ponderale e la ridotta attività fisica sono le condizioni di partenza che più frequentemente predispongono al successivo sviluppo della sindrome metabolica. Per quan-

Figura 4. STUDIO 4S: follow-up a 10 anni. Risultati principali. Il fenomeno della memoria metabolica negli studi 4S e HOPE: anche dopo il termine degli studi i soggetti trattati intensivamente conservano la miglior prognosi (da Strandberg TE, Pyorala K, Cook TJ, Wilhelmsen L, Faergeman O, Thorgeirsson G, et al.; 4S Group. *Mortality and incidence of cancer during 10-year follow-up of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)*. Lancet 2004;364: 771-7).

- ✓ Durante il periodo di follow-up (10,4 anni) i decessi complessivi sono stati **414** tra i pz. originariamente allocati a simvastatina e **468** tra quelli a placebo

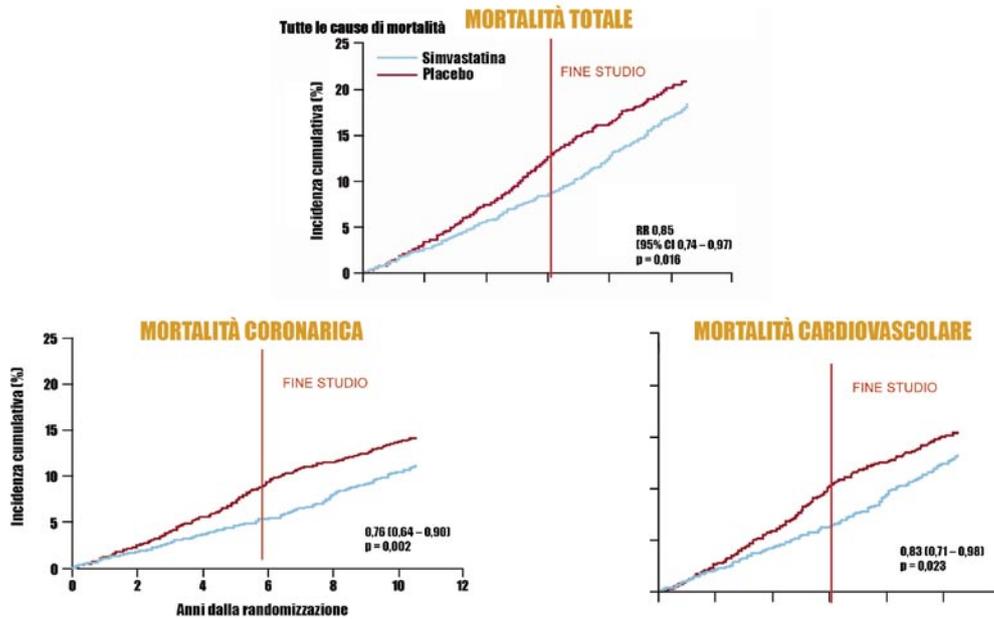
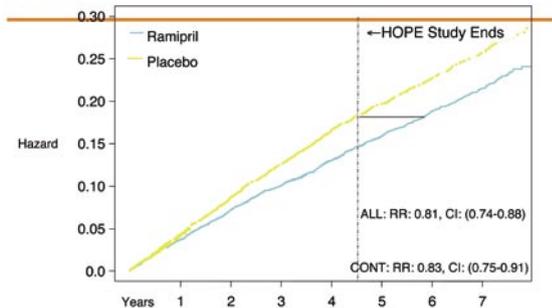


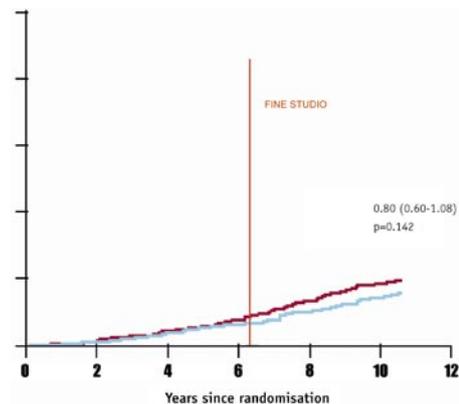
Figura 5. Fenomeno della memoria metabolica nello studio HOPE. Il fenomeno della memoria metabolica negli studi 4S e HOPE: anche dopo il termine degli studi i soggetti trattati intensivamente conservano la miglior prognosi

HOPE/HOPE-TOO: What did happen Primary outcome



Patients who started ACE inhibitor late do not reach the same Risk Reduction compared to those who started early!

Figura 6. Scandinavian Simvastatin Survival Study. Mortalità per tumori. Il fenomeno della memoria metabolica negli studi 4S e HOPE: anche dopo il termine degli studi i soggetti trattati intensivamente conservano la miglior prognosi



to riguarda i provvedimenti dietetici, la raccomandazione generale è quella di un adeguato apporto di frutta, verdura e cereali integrali; i migliori risultati si ottengono mediante una riduzione modesta dell'apporto calorico (500 calorie/die) con l'obiettivo di ottenere una riduzione del peso corporeo del 7-10% nell'arco di 6-12 mesi¹⁴⁻¹⁷. Un altro aspetto ampiamente evidenziato è la necessità di associare a un appropriato regime dietetico anche una regolare attività fisica (di tipo aerobico e di moderata intensità e durata), in quanto essa può contribuire in modo significativo al calo ponderale nelle fasi iniziali e al suo mantenimento nel lungo termine¹⁸.

Recentemente, due studi hanno evidenziato quale possa essere l'impatto prognostico e, quindi, la valenza terapeutica di interventi finalizzati a modificare lo stile di vita. Nel primo caso si tratta dello studio multicentrico europeo HALE che ha valutato l'effetto di dieta mediterranea, attività fisica, astinenza dal fumo, limitato consumo di alcol sul rischio di mortalità a 10 anni in 1507 maschi e 832 femmine di età compresa tra 70 e 90 anni. L'aderenza a questo modello di stile di vita è il risultato associato, indipendentemente da altre variabili (che includevano anche età, sesso e *body mass index*, a una riduzione altamente significativa della mortalità totale, cardiovascolare e coronarica superiore al 50%), con evidenza di beneficio anche analizzando l'effetto dei singoli componenti il "pattern". Nel secondo caso si tratta di uno studio condotto in Italia che ha randomizzato 180 pazienti affetti da sindrome metabolica ad aderire in singolo-cieco ad una dieta di tipo mediterraneo (90 pazienti) o a una dieta alternativa (90 pazienti). A 2 anni di follow-up, la dieta mediterranea è risultata associata a una riduzione dell'insulino-resistenza e a una più frequente regressione del quadro di sindrome metabolica, altamente significativa sul piano statistico.

In conclusione, possiamo in buona sostanza asserire che le modifiche dello stile di vita sono ormai riconosciute come strategia primaria per la gestione di tutte le singole componenti della sindrome metabolica. Esse, in ultima analisi, sono gli elementi che più influenzano rischio cardiovascolare e mortalità: ipertensione, iperglicemia, dislipidemia e obesità addominale. I risultati dello studio epidemiologico NHANES III mostrano che circa il 4% degli adolescenti e quasi il 30% degli adolescenti obesi negli USA soddisfano i criteri per la sindrome metabolica; nel nostro paese la situazione non è poi molto diversa. Di certo non c'è necessità di aspettare il chiarimento di tutti i fattori patogenetici in gioco per promuovere l'adozione di stili di vita salutari per tutti gli individui, affetti o meno da sindrome metabolica.

È più che sufficiente l'evidenza scientifica che disponiamo per convincersi che cambiamenti salutari degli sti-

li di vita possono non solo prevenire l'insorgenza della sindrome metabolica, ma anche contrastarla quando già instaurata. Le nostre conoscenze circa la relazione tra alimentazione e attività fisica e stato di salute sono destinate a essere continuamente perfezionate, ma quello che sappiamo oggi è già abbastanza per passare all'azione: ci sono molti dati per far pressione sull'opinione pubblica con campagne sempre più incisive che spingano i cittadini a modificare le loro abitudini quotidiane se non adeguate. Nelle società a economia avanzata, che consumano risorse economiche ingenti per il trattamento delle malattie croniche, in modo particolare quelle cardiovascolari, sarebbe di grande utilità sociale investire in misure di prevenzione primaria promuovendo uno stile di vita più sano fin dall'adolescenza.

Bibliografia

- 1 Vague J. *The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculous disease.* AM J Clin Nutr 1956;4:20-7.
- 2 Avogaro P, Crepaldi G, Enzi G, et al. *Association of hyperlipidemia, diabetes mellitus and mild obesity.* Acta Diab Lat 1967;4:572-90.
- 3 Kaplan NM. *The deadly quartet: upperbody obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension.* Arch Int Med 1989;149:1515-20.
- 4 Raven GM. *Role of insulin-resistance in human disease.* Diabetes 1988;37:1495-507.
- 5 Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). *Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III).* JAMA 2001;285:2486-97.
- 6 Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Bonadonna RC, Muggeo M. *Metabolic syndrome: epidemiology and more extensive phenotypic description. Cross-sectional data from the Bruneck Study: Bruneck Study.* Int J Obes Relat Metab Disord 2003;27:1283-9.
- 7 Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. *The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes.* Diabetes Care 2005;28:2289-304.
- 8 Lorenzo C, Okoloise M, Williams K, Stern MP, Haffner SM; San Antonio Heart Study. *The metabolic syndrome as predictor of type 2 diabetes: the San Antonio heart study.* Diabetes Care 2003;26:3153-9.
- 9 Vinicor F, Bowman B. *The metabolic syndrome: the emperor needs some consistent clothes (Letter).* Diabetes Care 2004;27:1243.

- ¹⁰ Zimmet P, Boyko EJ, Collier GR, de Courten M. *Etiology of the metabolic syndrome: potential role of insulin resistance, leptin resistance, and other players*. *Ann N Y Acad Sci* 1999;829:25-44.
- ¹¹ Meigs JB. *Epidemiology of the metabolic syndrome, 2002*. *Am J Manag Care* 2002;8(11 Suppl):S283-92.
- ¹² Eyre H, Kahn R, Robertson RM; for ACS/ADA/AHA Collaborative Writing Committee. *Preventing cancer, cardiovascular disease and diabetes. A common agenda for the American Cancer Society, the American Diabetes Association, and the American Heart Association*. *Circulation* 2004;109:3244-55.
- ¹³ Davidson MH. *Emerging therapeutic strategies for the management of dyslipidemia in patients with the metabolic syndrome*. *Am J Cardiol* 2004;93:3C-11C.
- ¹⁴ Bravata DM, Sanders L, Huang J, Krumholz HM, Olkin I, Gardner CD, et al. *Efficacy and safety of low-carbohydrate diets: a systematic review*. *JAMA* 2003;289:1837-50.
- ¹⁵ Aude YW, Mego P, Metha JL. *Metabolic syndrome: dietary interventions*. *Curr Opin Cardiol* 2004;19:473-9.
- ¹⁶ Costacou T, Mayer-Davis EJ. *Nutrition and prevention of type 2 diabetes*. *Annu Rev Nutr Metab* 2004;1:12.
- ¹⁷ Grundy SM, Abate N Chandalia M. *Diet composition and the metabolic syndrome: what is the optimal fat intake?* *Am J Med* 2002;113(Suppl 9B):25S-9S.
- ¹⁸ Carroll S, Dudfield M. *What is the relationship between exercise and metabolic abnormalities? A review of metabolic syndrome*. *Sports Med* 2004;34:371-418.



Giovedì 4 maggio	13.00	Registrazione partecipanti	
	14.30	Inaugurazione	
	15.00 - 15.20	Letture	OSDI tra passato, presente e futuro
	15.20 - 16.30	Tavola rotonda	Scuola di Formazione Permanente OSDI: - Il mandato - La certificazione ISO 9000-2000 - Il progetto
	16.30 - 17.30	Letture	Medicina narrativa
17.30 - 18.30	Assemblea dei soci		
Venerdì 5 maggio	8.30 - 10.30	Tavola rotonda	Approccio alla terapia con CSII: - Indicazioni alla terapia con CSII - Percorsi educativi - Ruolo dell'infermiere - Cosa c'è dietro l'angolo
	8.30 - 10.30	Meet the (nurse) expert	Applicazione linee guida del piede
	8.30 - 10.30	Meet the (nurse) expert	Ruolo dell'infermiere nella diagnosi della neuropatia diabetica
	10.30 - 11.00	Intervallo	
	11.00 - 13.00	Tavola rotonda	Confronto internazionale dell'assistenza infermieristica: - Realtà americana - Realtà spagnola - Realtà polacca - Realtà italiana - Il futuro della diabetologia in Italia secondo il Ministero
	13.00 - 14.30	Pausa pranzo	
	14.30 - 16.30	Tavola rotonda	La chetoacidosi nella terapia intensiva: - Aspetti biochimici - Il monitoraggio metabolico nella prevenzione della chetoacidosi nel bambino - Esercizio fisico e chetoacidosi - Counselling infermieristico
	14.30 - 16.30	Meet the (nurse) expert	Counselling alimentare
	14.30 - 16.30	Meet the (nurse) expert	Terapia insulinica intensiva
	14.30 - 16.30	Comunicazioni orali	
	16.30 - 17.00	Intervallo	
16.30 - 18.30	Tavola rotonda	Novità terapeutiche nel diabete: - Le insuline - Gli ipoglicemizzanti orali - Il trapianto - Cura dell'obesità	
16.30 - 18.30	Meet the (nurse) expert	Group care	
16.30 - 18.30	Meet the (nurse) expert	Monitoraggio in continuo della glicemia	
Sabato 6 maggio	8.30 - 10.30	Tavola rotonda	Donna e diabete: - La contraccezione - La depressione - Osteoporosi - Menopausa e rischio CV
	8.30 - 10.30	Meet the (nurse) expert	Nursing del microinfusore
	8.30 - 10.30	Meet the (nurse) expert	Screening della retinopatia
	10.30 - 11.00	Intervallo	
	11.00 - 12.30	Tavola rotonda	La ricerca infermieristica
	12.30	Chiusura del congresso Comunicazione votazioni CD	

Segreteria Scientifica
Maria Teresa Branca
Marco Comaschi
Domenico Fedele
Rosangela Ghidelli
Valerio Miselli
Rosanna Toniato
Anna Velotti

Segreteria Organizzativa
Planning Congressi Srl
Via Santo Stefano, 97
40125 Bologna
tel. 051 300100
fax 051 309477
v.grotti@planning.it
www.osdi.it

Parole chiave*Imaging vascolare • Appropriatezza***Key words***Vascular ultrasonic imaging • Properness***Riassunto**

Le indagini strumentali non invasive dell'apparato vascolare periferico hanno avuto in questi ultimi anni un notevolissimo sviluppo, grazie al miglioramento sensibile della tecnologia ultrasonografica, che consente di visualizzare con grande precisione alterazioni anche iniziali delle pareti arteriose. L'indagine fondamentale è l'ecografia ultrasonica eco-color-doppler ad onda pulsata, che consente di valutare, grazie a sonde a frequenza diversa, sia i grandi vasi del collo e gli intracranici, che i tronchi aortici, renali, iliaci e femoropoplitei. La grande diffusione di tali indagini e la relativa facilità e rapidità di esecuzione ha tuttavia creato un problema di eccesso di domanda, che si è tradotta in lunghe liste di attesa per i pazienti. Il presente articolo passa in rassegna le indicazioni delle linee guida internazionali relativamente all'efficacia delle indagini in varie situazioni patologiche e di screening, e quindi dell'appropriatezza corretta delle indagini stesse, allo scopo di ottenere il massimo rapporto di *cost/effectiveness* e di ridurre in modo sensibile le liste di attesa.

Summary

The ultrasonic imaging techniques of the peripheral vascular system have been greatly developed in last decade, mainly for a better technology of imaging itself, that actually allows to visualize in a very sharp way even initial lesions of the arterial walls. By echocolor doppler technique we're able to examine the neck vessels and intracranial branches, the abdominal aorta, the renal arteries, the iliac and femoropopliteus vessels. The great diffusion, the relative availability and the short time necessary for this

Criteri di appropriatezza per le indagini di *imaging* vascolare non invasive

exams provoked anyway a great excess of demands from general population and from GPs, with the result of long waiting list for the candidates. This paper review the main indications of international guidelines about the effectiveness of this exams in several pathological conditions and in screening settings, in order to get the maximum properness of the demand.

Appropriatezza delle richieste di indagini vascolari non invasive

L'appropriatezza delle richieste di prestazioni mediche strumentali non invasive rappresenta un problema di estrema rilevanza per le conseguenze pratiche che determina.

La richiesta inappropriata di esami strumentali da una parte determina l'erogazione di una prestazione non necessaria e poco o per nulla utile e dall'altra ritarda e rende difficoltosa la prestazione a pazienti che ne hanno effettiva necessità ed urgenza.

In secondo luogo, ma non meno importante, rappresenta un costo inutile con uno spreco di risorse.

Se affrontiamo questo problema per indagini diagnostiche volte a studiare in maniera non invasiva il danno vascolare, considerando che le malattie cardiovascolari nei paesi sviluppati ad oggi rappresentano la maggior causa di morte e di morbidità, ci troviamo di fronte un problema davvero rilevante per i numeri di prestazioni e per i costi che ne conseguono.

Cesare Barone, Marco Comaschi

Dipartimento di Medicina Interna,
P.O. di Genova Ponente, Ospedale
"La Colletta", ASL 3 Genova

Corrispondenza m.comaschi.usl3@libero.it

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

MEDIA



Sembra quindi opportuno definire quali sono ad oggi le indicazioni all'esecuzione delle principali diagnostiche vascolari non invasive, riferendoci in maniera più precisa all'eco-color-doppler dei tronchi sopraortici ed all'eco-color-doppler aorto-iliaco e degli arti inferiori.

L'eco-color-doppler dei tronchi sopra-aortici

Eco-color-doppler dei tronchi sopra-aortici rappresenta in maniera indiscussa l'esame di scelta per lo *screening* della patologia cerebrovascolare. In Italia lo *stroke* è la terza causa di morte con il 12% di tutti i decessi per anno ed è la causa principale di invalidità. L'eco-color-doppler dei TSA è un'indagine non invasiva con elevata sensibilità e specificità ed è in grado di valutare in maniera precisa la parete arteriosa, differenziare la placca ateromasica in lipidica, fibrosa o calcifica e quantificare il grado di stenosi.

Lo studio eco-color-doppler dei tronchi sopra-aortici è indicato nello studio dell'ictus recente e dell'attacco ischemico transitorio.

È un accertamento indicato nella valutazione quantitativa della stenosi carotidea ai fini di una scelta terapeutica anche chirurgica e nei pazienti asintomatici con riscontro occasionale di soffio laterocervicale a genesi non cardiaca; è inoltre indicato nei pazienti ad alto rischio di prevalenza di ateromatosi carotidea, ossia nei soggetti con arteriopatia periferica, nei pazienti con aneurisma aortico, nei coronaropatici, nei soggetti con età > 65 anni con multipli fattori di rischio, nei pazienti giovani con vasculopatia ed in tutti i pazienti candidati ad interventi di chirurgia cardiovascolare maggiore. Infine è uno strumento indispensabile nel follow-up delle stenosi carotidee dopo l'intervento sia percutaneo che chirurgico.

La Tabella I riassume le principali indicazioni all'esecuzione appropriata dell'eco-color-doppler dei TSA.

L'eco-color-doppler dell'Aorta addominale e delle arterie iliache

Nello studio dell'aorta addominale, l'eco-color-doppler rappresenta la prima valutazione strumentale appropriata dopo un attento esame clinico ed è un esame attendibile sia per la valutazione della patologia aneurismatica che ostruttiva.

L'eco-color-doppler consente di evidenziare in maniera non invasiva le caratteristiche della parete aortica, di misurare con precisione il diametro del vaso, fornisce informazioni sull'origine dei principali rami di derivazione e valuta l'estensione sopra o sotto-renale dell'aneurisma.

Tabella I. Indicazioni all'esecuzione dell'eco-color-doppler dei TSA.

Eco-doppler TSA:

- l'esame di scelta per la diagnosi delle malattie cerebrovascolari e per lo *screening* è l'eco-color-doppler
- nei casi in cui il reperto eco-doppler della carotide interna sia incerto (per esempio per la presenza di forti calcificazioni della placca, biforcazione alta, collo tozzo, ecc.) un *ophthalmic doppler test* negativo o positivo è indicativo, con alto grado di probabilità, di assenza e rispettivamente di presenza di stenosi emodinamica della carotide interna
- l'eco-doppler dei TSA è indicato nei pazienti con TIA o ictus recente
- l'eco-doppler dei TSA è indicato come accertamento integrativo nei pazienti con soffio laterocervicale, con arteriopatia periferica, con aneurisma aortico, nei coronaropatici, nei soggetti con età superiore a 65 anni con fattori di rischio multipli e nei pazienti candidati ad un intervento di chirurgia vascolare maggiore

Infine è in grado di valutare la presenza di trombi endoluminali o dissecazione della parete.

L'eco-doppler è anche indicato nello studio periodico dei pazienti operati di rivascolarizzazione aortica o aorto-iliaco-femorale.

L'eco-color-doppler degli arti inferiori

Più controverso ed improprio è l'utilizzo dell'eco-color-doppler degli arti inferiori.

Infatti nell'ambito delle linee guida come prima valutazione dell'arteriopatia periferica, dopo l'esame clinico, viene indicata la valutazione emodinamica con il rapporto pressorio caviglia-braccio. Nella pratica clinica spesso questo primo step viene superato ed il paziente viene direttamente sottoposto all'eco-color-doppler.

Lo studio con l'eco-color-doppler degli arti inferiori consente un accurato studio dell'arteria femorale comune, della biforcazione femorale, del primo tratto dell'aorta femorale profonda e di gran parte del decorso della aorta femorale superficiale consentendo una valutazione delle caratteristiche della parete e delle placche ateromasiche e la valutazione dell'entità delle stenosi o delle ostruzioni consentendo nella maggior parte dei casi di definire la strategia terapeutica più appropriata.



Alcuni limiti dell'indagine riguardano il circolo sottopopliteo, attualmente esplorabile più agevolmente e con più accuratezza per il miglioramento tecnico delle strumentazioni ma che comunque spesso per la presenza di circoli collaterali presenta dei limiti di precisione.

La Tabella II riassume le principali indicazioni all'esecuzione appropriata dell'eco-color-doppler degli arti inferiori.

Dopo aver esaminato le indicazioni alla diagnostica con eco-color-doppler dei principali distretti arteriosi con lo scopo di sensibilizzare ad un utilizzo più appropriato di questa metodica, meritano alcuni cenni i costi e le indagini statistiche sull'appropriatezza dell'impiego di questa metodica.

Un lavoro, particolarmente interessante in quanto eseguito nella realtà italiana da Zanatta et al., ha mostrato

Tabella II. Indicazioni all'esecuzione dell'eco-color-doppler degli arti inferiori.

Eco-doppler arti inferiori:

- il primo accertamento, oltre alla valutazione clinica è rappresentato dalla determinazione della pressione sistolica alla caviglia e dalla determinazione del rapporto pressorio caviglia-braccio
- la determinazione degli indici pressori dopo sforzo (Treadmill test) e la claudicometria in piano (esami di secondo livello), sono indicati solo negli studi clinici e nei casi con sintomatologia dubbia
- l'eco-color-doppler viene utilizzato per lo studio morfologico di segmenti arteriosi inferiori. È particolarmente indicato per lo studio della biforcazione femorale e delle arterie femorali superficiale e profonda
- l'eco-color-doppler è spesso un esame complementare all'angiografia nei pazienti con ischemia critica necessitanti rivascolarizzazioni infrapoplitee
- l'esame ultrasonoro, permette di dimostrare un reflusso, identificarne la origine e seguirne l'asse cranio-distale
- per lo studio del reflusso venoso superficiale si può usare il doppler C.W.
- lo studio della trombosi venosa profonda si effettua con l'eco-color-doppler; non con il doppler C.W. o la pletismografia
- la manovra di compressione ultrasonora per la identificazione di una trombosi venosa profonda è l'unica validata a livello internazionale

Figura 1. Carotide Interna con placche fibrose e fibrocalcifiche.



che su 980 richieste il 60% secondo le linee guida erano inappropriate. A confermare il fatto che spesso gli esami inappropriati sono poco utili, i ricercatori hanno riscontrato che gli esami appropriati erano negativi nel 30% dei casi, mentre gli esami inappropriati erano negativi nel 50% dei casi. Gli Autori concludevano considerando che una grande parte delle richieste inappropriate a loro giudizio conseguiva ad una superficiale valutazione del paziente con una scarsa attenzione all'esame clinico.

Il costo dell'inappropriatezza è piuttosto elevato; in un lavoro frutto della collaborazione tra Agenzia sanitaria regionale, Assessorato alla sanità ed alcune Aziende sanitarie dell'Emilia Romagna il costo delle prestazioni inappropriate per l'eco-color-doppler è stato stimato a livello regionale in circa 783.000 euro.

A nostro parere l'alta inappropriatezza delle richieste di eco-color-doppler vascolari consegue principalmente alle caratteristiche stesse della metodica; ci troviamo infatti di fronte a una metodica dalle caratteristiche eccezionali:

1. assoluta non invasività e ripetibilità senza limiti;
2. alta sensibilità e specificità;
3. nessuna controindicazione con alta compliance da parte del paziente;
4. ricchezza delle informazioni che è in grado di fornire;
5. basso costo che per la grande diffusione diventa però rilevante.

Risulta quindi facile abusare anche nei pazienti con indicazione incerta di questa metodica idonea in prevenzione primaria, secondaria e nel *follow-up*.

È però necessaria da parte nostra una più appropriata prescrizione al fine di utilizzarla in maniera oculata in modo da limitare i costi ed evitare di saturare le strutture diagnostiche rendendo le liste di attesa impronubilmente lunghe ai pazienti che ne hanno effettiva necessità.

Bibliografia

- ¹ Rothwell PM, Slattery J, Warlow C. *Making sense of the measurement of carotid stenosis*. *Cerebrovasc Dis* 1996;6:54-8.
- ² *SPREAD Stroke Prevention and Educational Awareness Diffusion*. Stesura del 23-2-1999. Milano: Ed. Health Alliance srl 1999.
- ³ Consiglio direttivo della Società Italiana Diagnostica Vascolare, a cura di. *Procedure operative per indagini diagnostiche vascolari*. G.I.U.V. 1999.
- ⁴ Berens ES, Kouchoukos NT, Murphy SF, Wareing TH. *Preoperative carotid artery screening in elderly patients undergoing cardiac surgery*. *J Vasc Surg* 1992;15:313-21.
- ⁵ Alexandrov AV, Vital D, Brodie DS, Hamilton P, Grotta JC. *Grading carotid stenosis with ultrasound. An interlaboratory comparison*. *Stroke* 1997;28:1208-10.
- ⁶ Zwiebel WJ. *Introduction to vascular ultrasonography*. Philadelphia: Ed. Saunders WB Company, Harcourt Brace Jovanovich Inc. 1992:123-32.
- ⁷ Golledge J, Cumming R, Ellis M, Davies AH, Greenhalgh RM. *Carotid plaque characteristic and presenting symptom*. *Br J Surg* 1997;84:1697-701.
- ⁸ Hatsukami TS, Ferguson MS, Beach KW, Gordon D, Detmer P, Burns D, et al. *Carotid plaque morphology and clinical events*. *Stroke* 1997;28:95-100.
- ⁹ Turnipseed WD. *Diagnosis of carotid stenosis*. In: Yao JST, Pearce WH, eds. *Progress in vascular surgery*. Stamford: Appleton Lange 1997, pp. 63-73.
- ¹⁰ Chimowitz MI, Weiss DG, Cohen SL. *Cardiac prognosis of patients with carotid stenosis and history of coronary artery disease*. *Stroke* 1994;25:759-65.
- ¹¹ Faggioli GL, Curl GR, Ricotta JJ. *The role of carotid screening before coronary artery bypass*. *J Vasc Surg* 1990;12:722-9.
- ¹² Zanatta N, Cioffi A, Brocco E, Mogno D, Santonastaso M. *Appropriateness of requests of echo-color-Doppler tests*. *Recenti Prog Med* 2002;93:294-7.

Sezione di autovalutazione

1. L'eco-color-doppler dei vasi del collo è corretto in caso di:

- a. vertigini soggettive
- b. diplopia
- c. recente ischemia transitoria cerebrale (TIA)
- d. in tutti i casi precedenti

2. L'eco-color-doppler dell'aorta addominale è indicato in caso di:

- a. ipertensione arteriosa
- b. *claudicatio intermittens*
- c. sospetto aneurisma aortico
- d. nessuno dei precedenti

3. L'eco-color-doppler dei tronchi iliaco-femoropoplitei è indicato in caso di:

- a. edemi declivi
- b. indice caviglia/braccio < 0,9
- c. porpora degli arti
- d. tutti i precedenti

4. La valutazione della IMT della carotide con eco-color-doppler è indicata in:

- a. un paziente > 65 anni con alto rischio cardiovascolare globale
- b. un diabetico di tipo 2
- c. un paziente con arteriopatia periferica
- d. in tutti i precedenti

Paole chiave

n-3 PUFA • Prevenzione secondaria • GISSI

Key words

n-3 PUFA • Secondary prevention • GISSI

Riassunto

Le prime osservazioni riguardo il ruolo cardioprotettivo di una dieta ricca di pesce risalgono agli anni '70. Da allora numerose indagini epidemiologiche ed alcuni studi clinici randomizzati hanno permesso di identificare negli acidi grassi omega 3 i responsabili dell'effetto benefico sul sistema cardiovascolare del pesce assunto con la dieta, ed, in successione, delle stesse molecole in forma di supplemento farmacologico.

Lo studio GISSI-Prevenzione è sicuramente il primo grande *trial* randomizzato che ha dato forza alle numerose osservazioni epidemiologiche precedenti: in pazienti con recente infarto del miocardio, l'assunzione di n-3 PUFA ha prodotto una riduzione del rischio relativo di un *end point* combinato di mortalità cardiovascolare, infarto e *stroke* non fatali; si è osservata, inoltre, una riduzione della mortalità totale strettamente correlata alla riduzione della morte improvvisa.

Una *post hoc* analisi dei dati del GISSI-Prevenzione ha dimostrato che gli effetti benefici degli n-3 PUFA sono evidenti anche in pazienti scompensati, e che l'azione benefica sulla morte improvvisa è tanto più marcata quanto più basso è il valore della FE. Questo è il razionale dello studio clinico randomizzato GISSI-Heart Failure, tuttora in corso, nel quale gli omega 3 sono testati in una popolazione di pazienti scompensati di qualsiasi eziologia e livello di funzione sistolica del ventricolo sinistro.

I campi di interesse nei quali gli n-3 PUFA sono attualmente testati sono molteplici: fibrillazione atriale,

Dal GISSI-Prevenzione al GISSI-HF: il razionale dell'uso degli acidi grassi omega-3 in prevenzione secondaria

Sezione formativa - Articolo 2

aritmie ventricolari, diabete. Anche i dati inseriti nel Osservatorio Nazionale delle Sperimentazioni Cliniche confermano che vari sono gli studi in corso con queste molecole, che permetteranno di accumulare nei prossimi anni un maggior numero di informazioni sul loro ruolo, ad oggi, ancora piuttosto contrastante.

Summary

Since the '70s observational studies have given rise to the hypothesis that fish intake may be protective against coronary heart disease. Afterwards, a large number of epidemiological studies have been conducted in order to identify the responsible molecules of this beneficial effects of fish: n-3 PUFA fatty acids, either from dietary or pharmacological sources, seem to be involved in this process.

The GISSI-Prevenzione was the first large randomized trial which strongly convalidated data previously observed: n-3 PUFA assumption reduced the composite end-point of cardiovascular mortality, non fatal stroke and infarct in patient with recent acute infarct; a reduction in total mortality, strictly dependent on reduction of sudden death, was observed, too.

A post hoc analysis of GISSI-Prevenzione data gives evidence that the antiarrhythmic effect of n-3 PUFA is significant in patients with Heart Failure, and that this effect is stronger in patients with progressively decreasing of Left Ventricular Function: this is the rational basis of GISSI-Heart Failure study, an ongoing randomized, large scale, clinical trial testing n-3 PUFA in patients with Heart Failure of any etiology and Ejection Fraction level.

Martina Ceseri

Gianna Fabbri

Aldo P. Maggioni

Centro Studi ANMCO, Firenze

Corrispondenza

maggioni@anmco.it

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

MEDIA

Omega 3 fatty acids are nowadays studied in many other fields: Atrial Fibrillation, Ventricular Arrhythmia, Diabetes; a huge number of ongoing clinical trials investigating n-3 PUFA roles is recorded in the Italian National Observatory of Clinical Studies, and all data obtained from these randomized studies will certainly help explaining what now seems to be conflicting.

Le prime osservazioni di tipo epidemiologico relative ad una ridotta incidenza di eventi cardiovascolari in popolazioni che assumevano con la dieta elevate quantità di pesce, rispetto a popolazioni con identico profilo genetico ma con diversa dieta, risalgono alla fine degli anni '70^{1,2}. Da allora sono stati condotti numerosi studi volti ad identificare quali acidi grassi fossero responsabili delle proprietà osservate, e attraverso quali meccanismi la loro azione preventiva fosse esplicitata³⁻⁵. Le componenti di maggiore interesse sono risultate quelle derivate dall'acido α -linolenico dal quale, attraverso modifiche enzimatiche, prendono origine molecole quali l'acido docosaesanoico (DHA) e l'acido ecosapentanoico (EPA), detti acidi grassi omega 3 (n-3 PUFA).

Ad oggi esistono in letteratura numerosi dati che suggeriscono che l'assunzione degli acidi grassi polinsaturi omega 3, con la dieta o attraverso supplementi farmacologici, può avere un importante ruolo nella prevenzione della malattia coronarica⁶⁻⁸. Queste molecole interagiscono con le membrane cellulari con effetti molteplici: riduzione della sintesi di acido arachidonico e trombosano A2, inibizione dell'aggregazione piastrinica, stabilizzazione dell'attività elettrica dei cardiomiociti attraverso l'interazione con i canali ionici del sarcolemma; aumento dei livelli plasmatici di fattori ad azione cardioprotettiva come le prostacicline, l'induttore tissutale del plasminogeno, il colesterolo HDL. Tutta questa serie di azioni, nel suo insieme, può essere responsabile degli effetti protettivi sul sistema cardiovascolare. Gli omega-3 hanno inoltre la peculiarità di ridurre i livelli ematici di trigliceridi attraverso l'inibizione, a livello epatico, della produzione di lipoproteine ricche di trigliceridi (VLDL). Queste molecole sono state, negli ultimi anni, oggetto di numerosi studi sia di tipo epidemiologico che prospettico, randomizzato, con disegno e conduzione tali da fornire informazioni rilevanti ed affidabili sull'effetto degli n-3 PUFA, in particolare nell'ambito della prevenzione secondaria.

Gli studi epidemiologici

I dati ottenuti dagli studi epidemiologici sono a favore di una relazione inversa tra assunzione di n-3 PUFA e mortalità per malattia coronarica. Recentemente è stata



pubblicata una metanalisi di studi osservazionali condotti per valutare l'effetto della frequenza del consumo di pesce (almeno 1 volta alla settimana rispetto a meno di una volta al mese) sull'incidenza di mortalità per cause cardiovascolari⁹. In questo lavoro l'associazione inversa fra consumo di pesce e mortalità risulta statisticamente significativa (RR 0,85, 95% IC 0,76-0,96), con una significatività che aumenta progressivamente con la durata del *follow-up*.

Nel 2004 una *Cochrane Review* è stata condotta sui dati di 48 studi clinici randomizzati (RCT) e 41 studi di coorte, tutti con durata di almeno 6 mesi, al fine di valutare gli effetti degli n-3 PUFA assunti con la dieta o come supplementi farmacologici sulla mortalità totale, sugli eventi cardiovascolari e sulla carcinogenesi. I risultati non evidenziano, in questo caso, un chiaro effetto favorevole degli n-3 PUFA e gli Autori del lavoro concludono affermando che la conferma dell'effetto protettivo di queste sostanze può derivare solo da studi clinici disegnati in maniera appropriata¹⁰.

Gli studi clinici controllati

Gli studi di intervento che hanno testato gli n-3 PUFA in ambito di prevenzione secondaria non sono molti. Il GISSI-Prevenzione (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza Cardiaca), fra questi, costituisce una pietra miliare sia per dimensioni che per disegno ed ha fornito la dimostrazione più convincente circa la capacità degli omega 3 di ridurre la mortalità, soprattutto quella improvvisa, in pazienti coronaropatici¹¹. Nello studio, randomizzato, in aperto, multicentrico, 11.324 pazienti con infarto miocardico recente, sono stati randomizzati al trattamento con n-3 PUFA (865 mg/die), vitamina E (300 mg/die) o la combinazione dei due in aggiunta alle terapie raccomandate. L'efficacia del trattamento è stata valutata su due *end point* primari costituiti da: a) mortalità per ogni causa, IMA non fatale ed ictus non fatale; b) mortalità per causa cardiovascolare, IMA non fatale ed ictus non fatale. Dopo un *follow-up* medio di 42 mesi si è avuta una riduzione del 15% del rischio relativo di mortalità cardiovascolare, infarto e *stroke* non fatali. La riduzione della mortalità per ogni causa è stata del 20% e quella della mortalità per cause cardiovascolari del 30%. Il 45% della riduzione della mortalità totale è risultato legato alla riduzione della morte improvvisa. La mortalità totale dei pazienti randomizzati a n-3 PUFA risulta significativamente minore già dopo 3 mesi di trattamento (1,1% vs. 1,6%; RR 0,79, 95% IC 0,66-0,93). La riduzione del rischio di morte improvvisa diviene significativa dopo 4 mesi (0,5% vs.

Tabella I. Effetto del trattamento con n-3 PUFA sulla mortalità totale e sulla morte improvvisa in pazienti con progressivo deterioramento della funzione contrattile ventricolare.

Mortalità totale			
Frazione di Eiezione	n-3 PUFA (n. decessi/ n. pz)	Placebo (n. decessi/ n. pz)	HR (95% IC)
≤ 40%	116/677	143/643	0,70 (0,49-1,00)
41-45%	45/563	69/568	0,63 (0,38-1,02)
46-50%	78/954	80/919	0,86 (0,56-1,32)
> 50%	152/2627	167/2679	0,81 (0,59-1,10)
Totale	391/4821	459/4809	0,76 (0,63-0,92)

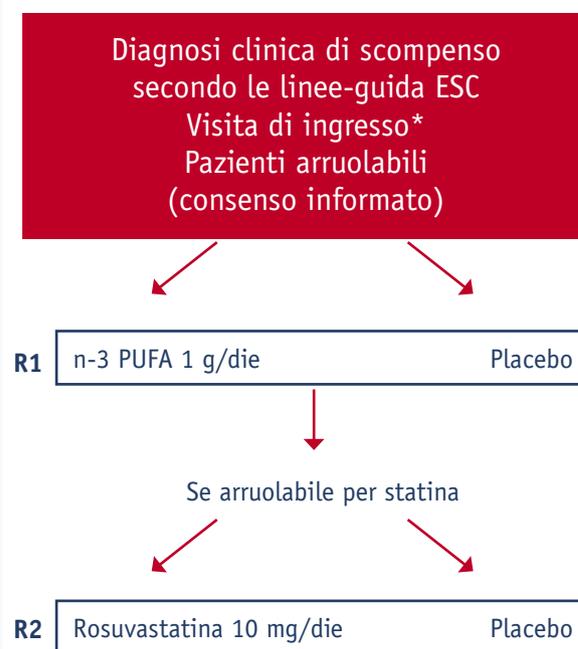
Morte improvvisa			
Frazione di Eiezione	n-3 PUFA (n. decessi/ n. pz)	Placebo (n. decessi/ n. pz)	HR (95% IC)
≤ 40%	28/677	46/643	0,55 (0,29-1,04)
41-45%	6/563	24/568	0,19 (0,06-0,56)
46-50%	16/594	25/919	0,39 (0,15-1,02)
> 50%	38/2627	37/2679	0,89 (0,46-1,69)
Totale	88/4821	133/4809	0,53 (0,36-0,76)

0,7%; RR 0,47; 95% IC 0,22-0,99) e mantiene una forte significatività alla fine del trial (2,0% vs. 2,7%; RR 0,55; 95% IC 0,39-0,77). La riduzione del rischio di morte per altre cause di tipo cardiovascolare si evidenziava più tardi rispetto a quella della morte improvvisa: a 6 mesi la morte cardiaca (1,2% vs. 1,7%; RR 0,61; 95% IC 0,38-0,97), a 8 mesi la morte coronarica (1,3% vs. 1,8%; RR 0,62; 95% IC 0,40-0,98) e quella cardiovascolare (1,8% vs. 2,4%; RR 0,64; 95% IC 0,44-0,95).

Dopo 9 mesi di trattamento entrambi i principali *end-point* dello studio risultavano significativamente ridotti,

anche se durante tutto il primo anno di *follow-up* la significatività statistica non ha raggiunto i livelli, predefiniti nel protocollo, per poter determinare una chiusura prematura dello studio. Non si è avuta al termine del *fol-*

Fig. 1. Disegno dello studio GISSI-HF.



Visite cliniche a 1**, 3*, 6*, 12*, 18, 24*, 30, 36* mesi
* Test di laboratorio da eseguire: Hb, globuli bianchi, colesterolo totale, HDL, LDL, trigliceridi, uricemia, glicemia, CK, ALT, AST, creatinina, potassio, sodio
** Gli stessi esami e una misurazione della frazione di eiezione devono essere eseguiti per i pazienti arruolati alla dimissione dopo un ricovero per scompenso cardiaco

low-up, invece, una riduzione significativa del rischio di infarto miocardico non fatale.

Durante i primi sei mesi di trattamento si è evidenziato un aumento del rischio di ictus non fatale, nei pazienti trattati con n-3 PUFA (0,4% vs. 0,3%), ma ciò non è stato confermato alla fine dello studio quando il numero di eventi ha raggiunto un livello adeguato per un'analisi statistica più affidabile (1,6% vs. 1,4%, RR 1,22; 95% IC 0,81-1,85). Il GISSI-Prevenzione è, rispetto agli studi precedenti, uno studio clinico in cui l'effetto di queste molecole è stato valutato con un approccio di tipo farmacologico, piuttosto che alimentare.



Altri *trial*, quali il DART¹² ed il *Lyon Diet Heart Study*¹³ nei quali gli effetti degli n-3 PUFA venivano testati con un approccio dietetico, piuttosto che attraverso la somministrazione di un farmaco, hanno fornito dati in accordo con quelli del GISSI-Prevenzione. Il *Lyon Diet Heart Study*, in particolare, è stato interrotto prematuramente, dopo 27 mesi di *follow-up*, per un chiaro effetto protettivo dimostrato dalla Dieta Mediterranea nella prevenzione del reinfarto.

n-3 PUFA e disfunzione ventricolare

Un'analisi a posteriori condotta sul database del GISSI-Prevenzione e pubblicata recentemente ha evidenziato un effetto benefico degli acidi grassi polinsaturi nel sottogruppo di pazienti con disfunzione sistolica del ventricolo sinistro¹⁴.

Tale condizione clinica rende i pazienti a rischio elevato di morte improvvisa che, in questa popolazione, arriva ad essere circa il 50% della mortalità totale. Da questa analisi, nella quale la disfunzione sistolica del ventricolo sinistro risulta essere un predittore indipendente di mortalità, appare evidente che l'effetto benefico degli n-3 sulla mortalità è tanto più marcato quanto più la frazione di eiezione è ridotta (Tab. I).

Il gruppo di ricerca GISSI ha intrapreso, sulla base di questi dati, un *trial* clinico randomizzato, in doppio cieco, il cui acronimo è GISSI-HF (*Heart Failure*), disegnato al fine di verificare se la somministrazione di n-3 PUFA 1 g/die vs. placebo, in aggiunta alle terapie raccomandate, è in grado di migliorare la prognosi di pazienti affetti da scompenso cardiaco di qualsiasi eziologia e gravità, senza limiti di età ed indipendentemente dal livello di funzione ventricolare sinistra. Come tutti gli altri studi GISSI, anche questo studio è di tipo pragmatico e riproduce quanto più possibile le condizioni che si riscontrano nel mondo reale. La popolazione di questo studio è composta da 7.057 pazienti, arruolati sulla base di criteri di inclusione molto ampi. Si tratta quindi di una popolazione poco selezionata e seguita da ben 364 centri cardiologici italiani. In questo modo, i risultati, attesi per fine 2007, potranno essere facilmente trasferibili nella pratica clinica quotidiana (Fig. 1)¹⁵.

n-3 PUFA e aritmie

Nell'ambito dello studio GISSI-HF, per meglio verificare l'effetto degli n-3 PUFA sui meccanismi che portano alla morte improvvisa, viene condotta una specifica osservazione nei pazienti portatori di defibrillatore impiantato (*Implantable Cardioverter Defibrillator*, ICD). L'intento è

quello di valutare se il trattamento con n-3 PUFA sia in grado di ridurre il numero di scariche appropriate dell'ICD e quindi l'incidenza di aritmie ventricolari maligne.

Recentemente sono stati presentati i dati preliminari di uno studio (SOFA)¹⁶ che sembrano essere in contrasto con quanto rilevato dagli studi epidemiologici e *trial* clinici fino a qui citati. Nella popolazione di 546 pazienti portatori di ICD, trattata per 12 mesi con 2 g di n-3 PUFA die, non si sono riscontrate differenze rispetto al gruppo controllo in termini di mortalità per ogni causa né di incidenza di eventi di tachicardia ventricolare o fibrillazione ventricolare.

Nello stessa direzione sembrano andare i risultati di un altro studio di recente pubblicazione¹⁷ nel quale 200 pazienti portatori di ICD sono stati randomizzati a n-3 PUFA 1,8 g/die vs. placebo e seguiti per un *follow-up* medio di 718 giorni. Non si è registrata nel gruppo in trattamento attivo alcuna diminuzione del rischio di episodi di tachicardia ventricolare o fibrillazione ventricolare.

Se il ruolo degli n-3 PUFA in precoce fase post-ischemica è ormai definito, lo stesso non si può dire quindi per il sottogruppo di pazienti portatori di ICD.

Un altro campo nel quale sono in corso studi con gli n-3 PUFA è quello della fibrillazione atriale (FA) che rappresenta la più comune aritmia sostenuta riscontrata nella pratica clinica, con una incidenza che aumenta progressivamente con l'età e con un carico assistenziale tale da rendere un eventuale intervento preventivo estremamente interessante.

La possibilità che l'effetto antifibrillatorio di queste sostanze possa estrinsecarsi anche per la FA è emersa da uno studio prospettico di coorte i cui risultati sono stati recentemente pubblicati. In questo studio 4815 soggetti adulti sono stati seguiti per 12 anni per valutare l'incidenza di FA¹⁸. Nell'arco di 12 anni sono stati registrati 980 eventi con un'incidenza inversamente proporzionale all'assunzione di n-3 PUFA e si è avuta una riduzione del rischio del 28% in coloro che consumavano pesce lesso o affumicato 1-4 volte a settimana ($p = 0,005$), del 31% se i pasti così composti erano più di 5 ($p = 0,008$), rispetto a chi consumava pesce meno di una volta al mese. Emerge, da questo studio, un altro aspetto interessante: la riduzione di incidenza di FA si è avuta solo nei pazienti che assumevano pesce lesso o affumicato e non in quelli che consumavano pesce fritto, dimostrando che anche le modalità di cottura del pesce possono avere un significato.

In un altro studio, i cui dati sono stati da poco pubblicati, 65 pazienti con aritmie atriali, senza malattia coronarica o scompenso cardiaco, sono stati randomizzati a 3 g di olio di pesce al giorno, o placebo, per un periodo di 6 mesi. I pazienti trattati con n-3 PUFA avevano un



Glucose (IFG), Impaired Glucose Tolerance (IGT) o diabete] e rischio cardiovascolare elevato.

numero significativamente minore di episodi di FA anche se il beneficio veniva completamente perso dopo 6 mesi dall'interruzione del trattamento¹⁹.

Poiché l'effetto antiaritmico di queste molecole è sempre più discusso, e le complicanze di natura aritmica sono assai frequenti in pazienti rivascolarizzati, risultano interessanti i dati di uno studio che ha testato l'efficacia del trattamento con 2 g/die di n-3 PUFA in fase pre- e post-operatoria (almeno 5 giorni prima dell'intervento, e fino alla dimissione) nel prevenire episodi di FA in pazienti sottoposti a by-pass aortocoronarico²⁰. Si è osservata una riduzione degli eventi di FA in fase postoperatoria nel gruppo in trattamento con olio di pesce rispetto al controllo (15,2% vs. 33,3%, $p = ,013$). Non si sono registrate differenze nell'incidenza di complicanze non fatali e la mortalità postoperatoria si è mantenuta simile nei due gruppi, la durata del ricovero era però più breve per il gruppo randomizzato ad n-3 PUFA ($7,3 \pm 2,1$ gg vs. $8,2 \pm 2,6$ gg, $p = ,017$).

n-3 PUFA e diabete

Un altro campo nel quale le proprietà farmacologiche degli acidi grassi polinsaturi appaiono interessanti è quello della malattia diabetica. L'associazione diretta e continua tra rischio di malattia coronarica e concentrazioni di colesterolo LDL è presente sia nei pazienti diabetici che nei non diabetici, ma il rischio assoluto di mortalità coronarica, a parità di livelli di colesterolo, è risultato da 3 a 5 volte più elevato in presenza del diabete. Le nuove linee guida del *National Cholesterol Education Program* (NCEP) sottolineano come il diabete possa essere considerato più che un fattore di rischio, una vera e propria malattia cardiovascolare dal momento che la prognosi in pazienti affetti da questa malattia è sovrapponibile a quella di pazienti che hanno già avuto un infarto miocardico²¹. L'implicazione derivante da questa affermazione è che tutti i pazienti diabetici dovrebbero essere trattati in ambito di prevenzione come i pazienti che hanno già avuto un evento cardiovascolare.

Da queste premesse nasce, nel 2002, lo studio ORIGIN, uno studio internazionale, randomizzato che si pone un duplice obiettivo:

- valutare se il controllo della glicemia, attraverso insulina glargina, sia in grado di ridurre la mortalità e morbilità cardiovascolare;
- valutare nella stessa popolazione, trattata in doppio cieco con n-3 PUFA, se queste molecole siano in grado di ridurre la mortalità cardiovascolare.

La popolazione oggetto di studio è caratterizzata da pazienti con alterati livelli di glicemia [*Impaired Fasting*

n-3 PUFA e linee guida

L'interesse crescente sugli aspetti nutrizionali, e sulle loro ripercussioni sulla salute pubblica, ha portato negli ultimi anni allo sviluppo, da parte sia di alcune società scientifiche che di organismi governativi, di apposite linee guida con l'obiettivo di migliorare gli standard nutrizivi secondo le evidenze scientifiche emerse.

L'*American Heart Association* ha prodotto linee guida in cui vengono messi in evidenza i benefici dell'assunzione tramite la dieta di elevate quantità di n-3 PUFA anche in ambito di prevenzione primaria²². Va segnalato a questo proposito però che una particolare attenzione deve essere rivolta alla possibilità che il mercurio contenuto in alcuni pesci possa svolgere un effetto tossico ed aterogeno e contrastare così l'effetto benefico degli n-3 PUFA²³.

Il rischio di danni tossici da mercurio sembra particolarmente rilevante per le donne in gravidanza, in allattamento o per i bambini, categorie nella quali il rischio cardiovascolare è molto limitato; mentre nelle popolazioni a rischio cardiovascolare più elevato (donne in post-menopausa e uomini oltre i 50 anni), il contenuto di mercurio può contrastare solo in minima parte l'effetto cardioprotettivo degli n-3 PUFA.

Le linee guida europee per il trattamento dell'infarto miocardico raccomandano, sulla base principalmente dei risultati del GISSI-Prevenzione, l'utilizzo a lungo termine di 1 g di n-3 PUFA nei pazienti sopravvissuti ad infarto miocardico²⁴.

Conclusioni

L'attuale interesse scientifico rivolto agli n-3 PUFA è chiaramente dimostrato dall'analisi dei dati inseriti nell'osservatorio Nazionale della Sperimentazione Clinica, che raccoglie informazioni relative a tutte le sperimentazioni cliniche dei medicinali condotte in Italia dal 2000 ad oggi.

Gli n-3 PUFA sono tra i principi attivi più studiati nell'ambito della ricerca cardiovascolare. Nel periodo 2000-2003 sono stati valutati ed autorizzati dalle autorità competenti 10 trial clinici con n-3 PUFA volti ad approfondire il ruolo degli acidi grassi polienoici in ambito di aritmie, aterosclerosi, scompenso cardiaco e ipertensione²⁵.

Gli studi condotti nel nostro Paese e in ambito internazionale ci serviranno per definire meglio il profilo di efficacia e sicurezza degli n-3 PUFA in nuove indicazioni

cliniche, quali lo scompenso cardiaco e la fibrillazione atriale, e per chiarire il ruolo ancora controverso di queste sostanze nella prevenzione di eventi cardiovascolari non fatali, quali infarto miocardico e ictus.

Bibliografia

- 1 Bang HO, Dyerberg J. *Lipid metabolism and ischemic heart disease in Greenland Eskimos*. Adv Nutr Res 1980.
- 2 Simopoulos AP. *Omega-3 fatty acids in the prevention-management of cardiovascular disease*. Can J Physiol Pharmacol 1997;75:234-9.
- 3 Albert CM, Hennekens CH, O'Donnel CJ, Ajani UA, Carey VJ, Willet WC, et al. *Fish consumption and risk of sudden cardiac death*. JAMA 1998;279:23-8.
- 4 Billman GE, Kang JX, Leaf A. *Prevention of ischemia-induced cardiac sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids in dogs*. Lipids 1997;32:1161-8.
- 5 de Lorgeril M, Salen P, Defaye P, Mabo P, Paillard F. *Dietary prevention of sudden cardiac death*. Eur Heart J 2002;23:277-85.
- 6 Siguel E. *n-3 fatty acids and the risk of sudden death*. N Engl J Med 2002;347:531-3.
- 7 Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Meier G. *N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Am J Med 2002;112:298-304.
- 8 Albert CM, Ma J, Rifai N, Stampfer MJ, Ridker PM. *Prospective study of C-reactive protein, homocysteine, and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death*. Circulation 2002;105:2595-9.
- 9 He K, Song Y, Daviglius ML, Liu K, Van Horn L, Dyer AR, et al. *Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of cohort studies*. Circulation 2004;109:2705-11.
- 10 Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, Summerbell CD, Moore H, Worthington HV, et al. *Omega 3 fatty acids for prevention and treatment of cardiovascular disease (Cochrane Review)*. The Cochrane Library, Issue 4, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- 11 Gruppo Italiano per lo studio della sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. *Dietary supplementation with n-3 PUFA polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione Trial*. Lancet 1999;354:447-55.
- 12 Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RM, Sweetnam PM, et al. *Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART)*. Lancet 1989;2:757-61.
- 13 de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Marmelle N. *Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study*. Circulation 1999;99:779-85.
- 14 Macchia A, Levantesi G, Franzosi MG, Geraci E, Maggioni AP, Marfisi MR, et al. on behalf of the GISSI-Prevenzione Investigators. *Left ventricular systolic dysfunction, total mortality and sudden death in patients with myocardial infarction treated with n-3 polyunsaturated fatty acids*. Eur J Heart Fail 2005;7:904-9.
- 15 Tavazzi L, Tognoni G, Franzosi MG, Latini R, Maggioni AP, Marchioli R, et al. on behalf of GISSI-HF Investigators. *Rationale and design of the GISSI Heart Failure Trial: a large trial to assess the effects of n-3 polyunsaturated fatty acids and rosuvastatin in symptomatic congestive heart failure*. Eur J Heart Fail 2004;6:635-41.
- 16 *Study on Omega-3 fatty Acids and Ventricular Arrhythmia (SOFA)*. Press conference, ESC Congress 2005.
- 17 Raitt MH, Connor WE, Morris C, Kron J, Halperin B, Chugh SS, et al. *Fish oil supplementation and risk of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in patients with implantable defibrillators*. JAMA 2005;293:2884-91.
- 18 Mozaffarian D, Psaty BM, Rimm EB, Lemaitre RN, Burke GL, Lyles MF, et al. *Fish intake and risk of incident atrial fibrillation*. Circulation 2004;110:368-73.
- 19 Singer P, Wirth M. *Can n-3 PUFA reduce cardiac arrhythmias? Results of a clinical trial*. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2004;71:153-9.
- 20 Calo L, Bianconi L, Colivicchi F, Lamberti F, Loricchio ML, de Ruvo E, et al. *N-3 fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, controlled trial*. J Am Coll Cardiol 2005;45:1723-8.
- 21 Grundy SM, Cleeman JI, Baery Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. *Implications of recent clinical trials for the National Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines*. Circulation 2004;110:227-39.
- 22 Krauss RM, Eckel RH, Howard B, Appel LJ, Daniels SR, Deckelbaum RJ, et al. *AHA Dietary Guidelines: revision 2000. A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association*. Circulation 2000;102:2284-99.
- 23 Yoshizawa K, Rimm EB, Morris JS, Spate VL, Hsieh CC, Spiegelman D, et al. *Mercury and the risk of coronary heart disease in men*. N Engl J Med 2002;347:1755-60.
- 24 Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KAA, et al. for the Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation*. Eur Heart J 2003;24:28-66.
- 25 Osservatorio Nazionale sulla sperimentazione del Farmaco; Agenzia Italiana del Farmaco.



Sezione di autovalutazione

1. **L'obiettivo primario dello studio GISSI-HF è di migliorare nei pazienti con scompenso cardiaco cronico:**
 - a. la funzione ventricolare sinistra
 - b. la capacità di esercizio
 - c. il profilo aritmico
 - d. la sopravvivenza

2. **Per quale di questi eventi clinici gli studi epidemiologici non hanno mai evidenziato un'associazione favorevole con un'elevata introduzione di n-3 PUFA con la dieta?**
 - a. infarto miocardico
 - b. ictus fatale
 - c. morte cardiaca improvvisa
 - d. mortalità coronarica

3. **Lo studio DART ha testato:**
 - a. suggerimenti dietetici
 - b. una statina
 - c. un fibrato
 - d. un grammo di n-3 PUFA in associazione a una statina

Terapia dell'iperglicemia e prevenzione delle complicanze cardiovascolari nel diabete di tipo 2

Nuove evidenze e nuovi quesiti dallo studio PROactive

Parole chiave

Ipoglicemizzanti orali • Tiazolidinedioni • Malattie cardiovascolari • Diabete mellito tipo 2

Key words

Hypoglycemic agents • Thiazolidinediones • Cardiovascular diseases • Diabetes mellitus type 2

Riassunto

La malattia cardiovascolare colpisce il 30% dei diabetici di tipo 2, l'ictus cerebrale globalmente il 12%, con un rischio relativo da 2 a 4 rispetto ai non diabetici; la cardiopatia ischemica è la prima causa di morte nei diabetici (40% dei decessi).

Numerosi studi hanno dimostrato l'efficacia del trattamento antidislipidemico ed ipotensivo nella prevenzione delle complicanze macroangiopatiche del diabete, mentre non è ancora del tutto chiarito il ruolo della terapia ipoglicemizzante. La terapia del diabete con farmaci che possano ridurre l'insulino resistenza appare un approccio molto razionale alla luce della fisiopatologia della malattia e dei risultati clinici negli studi che hanno utilizzato la metformina. Gli studi sui farmaci insulino-sensibilizzanti del gruppo dei tiazolidinedioni hanno dimostrato che questa classe di farmaci riduce la insulino-resistenza sia a livello epatico che a livello del tessuto adiposo,



23

con possibili benefiche azioni indirette anche sulla insulino-resistenza a livello di altri tessuti e sulla secrezione insulinica.

Lo studio PROactive è uno studio randomizzato controllato che ha valutato l'efficacia del pioglitazone nella prevenzione secondaria delle complicanze cardiovascolari del diabete. Sono stati studiati 5.238 pazienti, di età fra 35 e 75 anni, affetti da diabete di tipo 2, che presentavano segni clinici di pregressa patologia cardiovascolare. I risultati di questo studio indicano che l'aggiunta di pioglitazone alla terapia antidiabetica in corso in diabetici con pregressa patologia cardiovascolare riduce l'end point composto da morte per qualunque causa, infarto miocardico non fatale (escluso il silente), *ictus cerebri*.

Summary

About 30% of type 2 diabetic patients have cardiovascular disease, 12% of them have stroke. There is a two-fold to four-fold increased risk of a macrovascular event in patients with, compared with those without, diabetes. Coronary heart disease is the first cause of death between diabetic patients and it causes 40% of deaths.

Studies have shown that lipid disorders and high blood pressure treatment can prevent cardiovascular disease in diabetic patients. Instead intensive control of glycaemia prevent microvascular complications, but has no great effect on macrovascular complications or all cause mortality. As insulin resistance is very important in type 2 diabetes pathogenesis and some studies have shown the metformin efficacy, insulin resistance treatment can be a good option in diabetes and its complication treatment. Thiazolidinediones can reduce insulin resistance in liver and adipose tissue and can indirectly reduce insulin resistance in other tissues and also have a beneficial effect on insulin secretion.

PROactive is a prospective, randomised controlled trial in 5,238 patients (aged 35-75 years) with type 2 diabetes who had evidence of macrovascular disease. Patients

Alberto De Micheli

Servizio di Diabetologia, Dipartimento Trapianti d'Organo, Azienda Ospedaliera Universitaria "San Martino", Genova

were assigned to oral pioglitazone or placebo, to be taken in addition to their glucose-lowering drugs and other medications. The end points were macrovascular diabetes complications. Pioglitazone reduces the composite of all-cause mortality, non-fatal myocardial infarction and stroke in patients with type 2 diabetes who have evidence of macrovascular disease.

Introduzione

La prevenzione delle malattie cardiovascolari nel diabete mellito è di grandissimo rilievo clinico. Infatti esse sono estremamente frequenti: la malattia cardiovascolare colpisce il 30% dei diabetici di tipo 2, l'ictus cerebrale globalmente il 12%, con un rischio relativo da 2 a 4 rispetto ai non diabetici¹. Inoltre la cardiopatia ischemica è la prima causa di morte nei diabetici (40% dei decessi) e la malattia cerebrovascolare è responsabile del 10% di essi². I dati dello studio MRFIT indicano con chiarezza come la compresenza di diabete aumenti di circa tre volte la mortalità determinata da fattori di rischio quali l'ipertensione arteriosa o l'ipercolesterolemia³.

Nell'ambito del *cluster* dei fattori di rischio identificato come sindrome metabolica (WHO) la presenza del diabete comporta un nettissimo aumento del rischio cardiovascolare⁴.

Numerosi studi hanno dimostrato l'efficacia preventiva del trattamento dell'ipercolesterolemia nei diabetici in prevenzione secondaria e primaria⁵⁻⁷ e del trattamento dell'ipertensione arteriosa⁸⁻⁹. Lo *Steno study*, seppur eseguito su piccoli numeri, indica che il trattamento combinato ottimizzato dei fattori di rischio maggiori nel diabetico riduce l'incidenza anche delle complicanze macroangiopatiche¹⁰.

In questo ambito il ruolo specifico dell'efficacia preventiva del trattamento ipoglicemizzante è tuttora poco chiaro, nonostante studi osservazionali abbiamo chiaramente dimostrato una relazione diretta fra valori di Hb A_{1c} e rischio cardiovascolare¹¹⁻¹².

Terapia ipoglicemizzante e prevenzione delle complicanze del diabete

L'UKPDS ha dimostrato che il trattamento ipoglicemizzante riduce significativamente l'incidenza delle complicanze microangiopatiche del diabete del 25%¹³. Uno studio più piccolo, il *Kumamoto Study*, conferma questi risultati, dimostrando come il trattamento insulinico intensivo nel diabete di tipo 2 sia più efficace del trattamento con una o due iniezioni di insulina al dì¹⁴.

Più problematica è l'efficacia del trattamento ipoglicemizzante sulla prevenzione delle complicanze cardiovascolari. In estrema sintesi i dati dell'UKPDS indicano che l'incidenza di infarto del miocardio è ridotta del 16% (al limite della significatività statistica, IC 0-29%, p = 0,052); che nel raggiungimento di tale risultato è ininfluente se il compenso sia stato ottenuto con insulina o sulfoniluree; che soltanto la metformina e solo nei soggetti in sovrappeso riduce significativamente l'incidenza di infarto del miocardio¹⁵.

In questo contesto appare evidente che esista ampio spazio per nuove sperimentazioni volte a chiarire se l'utilizzo più intensivo di mezzi terapeutici tradizionali o l'utilizzo di nuove molecole ipoglicemizzanti possano determinare una significativa riduzione degli eventi cardiovascolari nei diabetici, sia per una migliore azione nell'ottimizzazione dell'equilibrio glicemico, sia per peculiarità del loro meccanismo d'azione, sia per effetti pleiotropici.

Di particolare rilievo appare l'interrogativo se farmaci capaci di ridurre l'insulino-resistenza possano ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari.

La problematica dell'insulino-resistenza e del suo trattamento

L'insulino-resistenza è una delle componenti patogenetiche del diabete di tipo 2¹⁶ e viene ridotta dalle misure igienico-dietetiche abitualmente applicate nella sua cura, quali la riduzione dell'apporto calorico e l'aumento dell'esercizio fisico. Esiste oggi un acceso dibattito sul ruolo patogenetico unificante dell'insulino resistenza rispetto al cluster di fattori di rischio cardiovascolare che accompagnano il diabete e l'ipotolleranza ai carboidrati¹⁷, tuttavia la terapia del diabete con farmaci che possano ridurre l'insulino-resistenza appare un approccio molto razionale alla luce della fisiopatologia della malattia e dei risultati clinici negli studi che hanno utilizzato la metformina.

Numerosi studi sui farmaci insulino-sensibilizzanti del gruppo dei tiazolidinedioni¹⁸, dei quali sono attualmente in commercio il pioglitazone ed il rosiglitazone, hanno dimostrato che questa classe di farmaci riduce la insulino resistenza sia a livello epatico che a livello del tessuto adiposo, con possibili benefiche azioni indirette anche sulla insulino resistenza a livello di altri tessuti e sulla secrezione insulinica. Dati sperimentali suggeriscono che questi farmaci abbiano altri effetti positivi al di là dell'azione sull'insulino-resistenza. Essi riducono l'escrezione urinaria di albumina, aumentano i livelli di colesterolo HDL, riducono la pressione arteriosa, riduco-

no i livelli del PAI-1, aumentano i livelli di adiponectina circolante, riducono i livelli della metalloproteinasi di matrice 9, della proteina C reattiva e dell'interleukina 6, migliorano la vasodilatazione endotelio mediata. Alcuni studi hanno anche dimostrato effetti su marcatori surrogate della aterosclerosi, come lo spessore della intima-media carotidea e la proliferazione neointimale dopo angioplastica.

Su queste basi teoriche sono stati progettati diversi studi randomizzati controllati, volti ad esplorare la possibile efficacia dei tiazolidinedioni su *end points* cardiovascolari solidi nei pazienti diabetici.

Recentemente è stato pubblicato il PROactive (*PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events*)¹⁹, uno studio randomizzato controllato sulla prevenzione secondaria degli eventi cardiovascolari nel diabete di tipo 2, che di seguito verrà sinteticamente riassunto e commentato.

Lo studio PROactive

Il disegno dello studio²⁰

I pazienti

Sono stati studiati 5.238 pazienti, di età fra 35 e 75 anni, affetti da diabete di tipo 2, che presentavano segni clinici di patologia cardiovascolare (pregresso infarto del miocardio o *ictus cerebri*, pregressa angioplastica coronarica o by-pass coronarico, pregressa sindrome coronarica acuta o segni obiettivi di coronaropatia (test da sforzo, scintigrafia o coronarografia) o arteriopatia periferica (amputazione o claudicatio con indice pressorio < 0,9). I pazienti potevano essere trattati con dieta, ipoglicemizzanti orali o associazione di terapia insulinica ed orale e la loro HbA_{1c} doveva essere > 6,5% (con riferimento alla metodica del DCCT).

Le procedure

I pazienti sono stati randomizzati a pioglitazone o placebo in aggiunta alla loro abituale terapia.

Il pioglitazone è stato somministrato a dosi crescenti fino alla massima dose tollerata (dose massima comunque 45 mg/dl, come previsto dalle schede tecniche del farmaco).

I pazienti sono stati tutti trattati con l'obiettivo di raggiungere una HbA_{1c} < 6,5% ed hanno tutti ricevuto terapia antiaggregante, ipotensiva ed antidislipidemica secondo le linee guida correnti in prevenzione secondaria.

Gli end points

L'*end point* principale è stato il tempo dalla randomizzazione a: mortalità per qualunque causa, infarto miocar-



dico non fatale (compreso l'infarto silente), *ictus cerebri*, sindrome coronarica acuta, intervento endovascolare o chirurgico sulle coronarie o le arterie degli arti inferiori, amputazione al di sopra della caviglia.

Gli *end point* secondari sono stati i singoli componenti dell'*end point* principale e la mortalità cardiovascolare. Fra i possibili eventi avversi si è rivolta particolare attenzione all'ipoglicemia, allo scompenso di circolo ed all'edema in assenza di scompenso di circolo, in considerazione di quanto noto da studi precedenti e valutazioni osservazionali.

Analisi statistiche

Lo studio aveva la potenza del 91% di rilevare una riduzione del rischio del 20%, con un errore di tipo 1 di 0,05. Per mantenere la potenza i pazienti dovevano essere seguiti finché almeno 760 raggiungevano un *end point*.

Lo studio è stato registrato nel registro internazionale dei trials randomizzati controllati.

I risultati

Risultati principali

Il tempo medio di osservazione è stato di 34,5 mesi, soltanto due pazienti sono stati persi al *follow-up*; il codice di trattamento è stato aperto solo per 3 pazienti (tutti trattati con placebo). L'analisi è stata eseguita secondo il criterio della *intention-to-treat*.

Il pioglitazone è stato ben tollerato ed il 93% dei pazienti ha potuto essere trattato con la dose massimale. Il pioglitazone ha ridotto in modo non significativo il rischio dell'*end point* composito primario (mortalità per qualunque causa, infarto miocardico non fatale, *ictus cerebri*, sindrome coronarica acuta, intervento endovascolare o chirurgico sulle coronarie o le arterie degli arti inferiori, amputazione al di sopra della caviglia): *Hazard Ratio* (HR) 0,90, Intervallo di confidenza (IC) 95%, 0,80-1,02, $p = 0,095$.

Il pioglitazone ha ridotto in modo significativo l'*end point* secondario costituito da morte per qualunque causa, infarto miocardico non fatale (escluso il silente), *ictus cerebri*: HR 0,84 (IC 95% 0,72-0,98), $p = 0,027$ (Tab. I).

Nel gruppo trattato con pioglitazone si sono ridotti in modo significativo HbA_{1c} e trigliceridi. Il colesterolo LDL è aumentato significativamente, così come il colesterolo HDL, ma il loro rapporto si è ridotto, con un risultato complessivamente positivo. Anche la pressione arteriosa sistolica si è ridotta lievemente ma significativamente. Nel gruppo trattato con pioglitazone soltanto circa la metà dei pazienti rispetto ai controlli ha avuto necessità



Lo studio ProActive indica che il trattamento con pioglitazone in aggiunta alla terapia antidiabetica già in cor-

Tabella I. Risultati dello studio ProActive sugli end points solidi.

End point	Riduzione percentuale	HR	IC 95%	p	NNT
Primario: mortalità per qualunque causa, infarto miocardico non fatale (compreso l'infarto silente), <i>ictus cerebri</i> , sindrome coronarica acuta, intervento endovascolare o chirurgico sulle coronarie o le arterie degli arti inferiori, amputazione al di sopra della caviglia	-10%	0,90	0,80-1,02	0,095	NA
Secondario composito: morte per qualunque causa, infarto miocardico non fatale (escluso il silente), <i>ictus cerebri</i>	-16%	0,84	0,72-0,98	0,027	48 pazienti per 3 anni

di trattamento insulinico HR 0,47 (IC 95% 0,39-0,56), $p = 0,027$).

I dati principali sono riassunti in Tabella II.

Eventi avversi

Globalmente si sono verificati meno eventi avversi seri nel gruppo trattato con pioglitazone che nel gruppo trattato con placebo.

Riguardo allo scompenso di circolo ed all'edema si è osservata nel gruppo trattato con pioglitazone una maggiore incidenza di scompenso di circolo di qualunque entità e di scompenso che ha causato ospedalizzazione, ma non di scompenso fatale (Tab. III).

L'edema senza scompenso di circolo si è manifestato maggiormente nei pazienti trattati con pioglitazone, che hanno anche presentato un significativo incremento ponderale.

so riduce l'incidenza complessiva di mortalità per tutte le cause, infarto miocardico non fatale ed *ictus cerebri* in prevenzione secondaria in pazienti diabetici. La terapia con pioglitazone migliora anche alcuni parametri metabolici, riduce la pressione arteriosa, determina un lieve incremento ponderale e determina un incremento significativo del numero di pazienti che manifestano insufficienza cardiaca non fatale.

Queste considerazioni riassuntive meritano, per essere comprese nel loro significato clinico e nell'impatto che possono avere sui nostri atteggiamenti terapeutici, alcune considerazioni.

Da un punto di vista strettamente metodologico la conclusione si fonda su un *end point* secondario dello studio e non sull'*end point* principale per il quale lo *Hazard ratio* (0,90; 95% IC 0,80-1,02) non raggiunge la significatività statistica. Quindi esso costituisce una solida indicazione ad un'ulteriore valutazione del problema, ma

Tabella II. Cambiamenti in parametri metabolici e clinici nei due bracci dello studio.

Parametro	Pioglitazone	Placebo	p
HbA _{1c} % (variazione assoluta)	-0,8 (-1,6 a -0,1)	-0,3 (-1,1 a 0,4)	< 0,0001
Trigliceridi (variazione %)	-11,4 (-34,4 a 18,3)	1,8 (-23,7 a 33,9)	< 0,0001
Colesterolo LDL (variazione %)	7,2 (-11,2 a 27,6)	4,9 (-13,9 a 23,8)	0,003
Colesterolo HDL (variazione %)	19,0 (6,6 a 33,3)	10,1 (-1,7 a 21,4)	< 0,0001
Pressione arteriosa sistolica (mediana della variazione, mm Hg)	3	0	0,03
Peso corporeo (media della variazione, kg)	3,6 (-30 a 29)	-0,4 (-36 a 33)	< 0,0001

non una conclusione incontestabile, per le note considerazioni statistiche legate alla interpretazione dei risultati sugli *end points* secondari degli studi ²¹.

Tabella III. Numero di pazienti che hanno presentato insufficienza cardiaca.

	Pioglitazone	Placebo	p
Totali	281 (11%)	198 (8%)	< 0,0001
Insufficienza cardiaca senza ricovero	132 (5%)	90 (3%)	0,003
Ricovero ospedaliero per insufficienza cardiaca	149 (6%)	108 (4%)	0,007
Insufficienza cardiaca fatale	25 (1%)	22 (1%)	0,634

Il risultato non totalmente positivo dell'*end point* primario può avere alcune importanti motivazioni metodologiche e cliniche:

- l'*end point* primario comprendeva variabili quali interventi chirurgici, spesso dipendenti da una scelta sufficientemente soggettiva del curante e dalla disponibilità locale di risorse, quindi meno specifici e meno sensibili. In effetti l'*end point* secondario comprende eventi clinicamente solidi e non soggetti ad interpretazioni e scelte;
- il numero degli eventi è stato molto elevato e pertanto lo studio è stato chiuso in anticipo (dopo 34,5 mesi anziché 48). Ciò può aver ridotto la possibilità di raggiungere un risultato positivo per l'*end point* primario, poiché le curve degli eventi per i due bracci continuano a divergere in funzione del tempo ²² e pertanto la differenza è in progressivo aumento;
- i pazienti erano comunque in prevenzione secondaria, tutti trattati in modo ottimizzato (antidislipidemici, ipotensivi antiaggreganti) per la prevenzione secondaria. In tale situazione clinica l'intervento sulla glicemia può avere meno valore rispetto all'intervento in fasi più precoci.

Altre riflessioni riguardano le motivazioni dell'effetto positivo del pioglitazone e gli effetti avversi.

L'effetto positivo della terapia con pioglitazone può essere determinato dai benefici effetti metabolici – riduzione significativa della HbA_{1c} e dei trigliceridi, aumento del colesterolo HDL – e sulla pressione arteriosa. Indipendentemente dal significato sugli *end points* vascolari è di rilievo clinico il fatto che ha avuto necessità di terapia insulinica meno della metà dei pazienti trattati con pioglitazone rispetto ai controlli.

Nei pazienti trattati con pioglitazone si è osservato incremento ponderale: questo potrebbe avere un significato negativo, soprattutto in relazione alla maggiore incidenza di insufficienza cardiaca.

L'incidenza di insufficienza cardiaca totale e di insufficienza cardiaca che ha determinato ricovero ospedaliero è significativamente aumentata nel gruppo trattato con pioglitazone, mentre non sono comunque aumentati i casi di insufficienza cardiaca fatale. Certamente la scelta di eseguire lo studio su pazienti che già avevano avuto un evento cardiovascolare ha determinato la selezione di pazienti a maggior rischio di scompenso cardiaco rispetto a pazienti in prevenzione primaria di patologia cardiovascolare. Lo studio non ci dà indicazioni sull'individuazione dei soggetti a maggior rischio di insufficienza cardiaca e questo resta quindi un problema da affrontare nell'utilizzo migliore di un farmaco che dà altri vantaggi.

Riguardo comunque alla ritenzione idrosalina ricordiamo che una parte dei pazienti in studio era trattata anche con insulina. Questa associazione, capace di aumentare la ritenzione, non è al momento ammessa dalla scheda tecnica italiana del farmaco.

Conclusioni

Lo studio PROactive indica che la terapia con pioglitazone riduce significativamente del 16% l'*end point* composto da incidenza di mortalità per ogni causa, infarto miocardico non fatale ed *ictus cerebri* in diabetici con preesistente patologia cardiovascolare.

Il motivo dell'azione benefica del farmaco non è del tutto chiarito, ma potrebbe essere collegato agli effetti positivi sui parametri metabolici e sulla pressione arteriosa.

I soggetti trattati con pioglitazone possono presentare più frequentemente edema, incremento ponderale e insufficienza cardiaca non fatale.

Resta da individuare quali siano i soggetti a maggior rischio di sviluppare insufficienza cardiaca fra i candidati al trattamento con pioglitazone e non è ancora del tutto chiarita la sicurezza dell'associazione fra insulina e pioglitazone ²².

Bibliografia

- 1 National Diabetes Information Clearinghouse. *Diabetes Statistics – Complications of Diabetes*. <http://www.niddk.nih.gov/health/diabetes/pubs/dmstats/dmstats.htm#comp>
- 2 *Diabetes in America, 2nd Ed.* 1995; <http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/america/pdf/chapter11.pdf>
- 3 Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. *Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial*. *Diabetes Care* 1993;16:434-44.
- 4 Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. *The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes*. *Diabetes Care* 2005;28:2289-304.
- 5 Pyorala K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G. *Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)*. *Diabetes Care* 1997;20:614-20.
- 6 Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R, Heart Protection Study Collaborative Group. *MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial*. *Lancet* 2003;361:2005-16.
- 7 Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al.; CARDS investigators. *Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial*. *Lancet* 2004;364:685-96.
- 8 UK Prospective Diabetes Study Group. *Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39*. *UK Prospective Diabetes Study Group*. *BMJ* 1998;317:713-20.
- 9 Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. *Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial*. *HOT Study Group*. *Lancet* 1998;351:1755-62.
- 10 Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. *Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes*. *N Engl J Med* 2003;348:383-93.
- 11 Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. *Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study*. *BMJ* 2000;321:405-12.
- 12 Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, et al. *Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus*. *Ann Intern Med* 2004;141:421-31.
- 13 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)*. *Lancet* 1998;352:837-53.
- 14 Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. *Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients*. *Diabetes Care* 2000;23(Suppl 2):B21-9.
- 15 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34)*. *Lancet* 1998;352:854-65.
- 16 American Diabetes Association Position Statement. *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. *Diabetes Care* 2005;28:S37-42.
- 17 Gale EA. *The myth of the metabolic syndrome*. *Diabetologia* 2005;48:1679-83.
- 18 Yki-Jarvinen H. *Thiazolidinediones*. *N Engl J Med* 2004;351:1106-18.
- 19 Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. *PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial*. *Lancet* 2005;366:1279-89.
- 20 Charbonnel B, Dormandy J, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Skene A; PROactive Study Group. *The prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events (PROactive): can pioglitazone reduce cardiovascular events in diabetes? Study design and baseline characteristics of 5,238 patients*. *Diabetes Care* 2004;27:1647-53.
- 21 Freemantle N. *How well does the evidence on pioglitazone back up researchers' claims for a reduction in macrovascular events?* *BMJ* 2005;331:836-8.
- 22 Yki-Jarvinen H. *The PROactive study: some answers, many questions*. *Lancet* 2005;366:1241-2.



Sezione di autovalutazione

1. Quale percentuale dei decessi dei diabetici è dovuta a cardiopatia ischemica?

- a. 10%
- b. 20%
- c. 40%
- d. 60%

2. Il controllo glicemico ottimizzato riduce l'incidenza di infarto del miocardio nel diabete?

- a. sempre
- b. solo se ottenuto con insulina
- c. nei soggetti magri trattati con sulfoniluree
- d. nei soggetti in sovrappeso trattati con metformina

3. Lo studio PROactive:

- a. è uno studio osservazionale di coorte
- b. è uno studio caso controllo
- c. è uno studio randomizzato controllato di prevenzione primaria delle complicanze cardiovascolari
- d. è uno studio randomizzato controllato di prevenzione secondaria delle complicanze cardiovascolari

4. Nei pazienti trattati con pioglitazone nello studio PROactive:

- a. si riduce significativamente l'incidenza di mortalità per cause vascolari.
- b. si riduce significativamente l'incidenza di insufficienza cardiaca
- c. si riduce significativamente l'*end point* composto da morte per qualunque causa, infarto miocardico non fatale, ictus cerebri
- d. si riduce significativamente l'*end point* composto da morte per qualunque causa, intervento endovascolare o chirurgico sulle coronarie o le arterie degli arti inferiori, amputazione al di sopra della caviglia

5. Nei pazienti trattati con pioglitazone nello studio PROactive la necessità di insulina per ottimizzare il compenso glicemico:

- a. raddoppia rispetto ai controlli
- b. si riduce di un terzo rispetto ai controlli
- c. si dimezza rispetto ai controlli
- d. non è mai necessario somministrare insulina

Parole chiave

Urolitiasi • Sindrome metabolica • Calcolosi renale

Key words

Urolithiasis • Metabolic syndrome • Nephrolithiasis

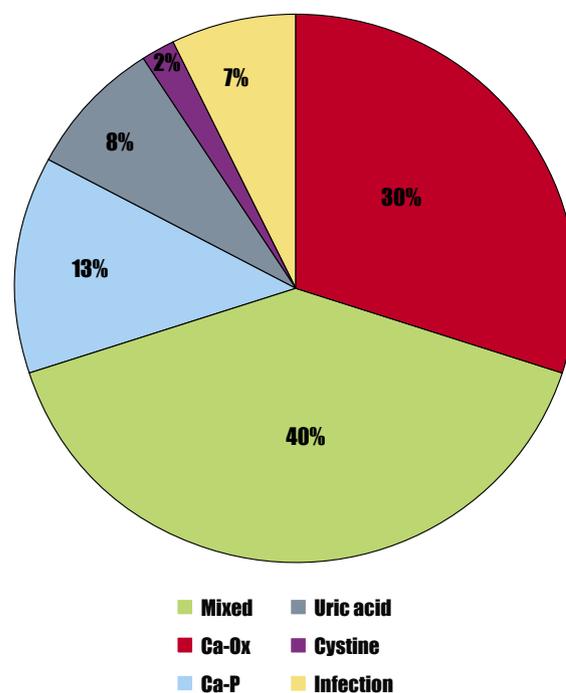
In questi ultimi anni numerose sono state le segnalazioni di un costante incremento della calcolosi renale in particolare nei paesi occidentali. Di recente il confronto tra il NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) III (1988-1994) ed il NHANES II (1976-1980) ha evidenziato che la prevalenza della urolitiasi tra i soggetti USA di età compresa tra 20 e 74 anni è passata dal 3,8% al 5,2%, con un incremento più sensibile nel sesso maschile e nelle classi di età più avanzate¹. Allo stato attuale si può affermare che la calcolosi renale affligge tra il 5 ed il 10% dei soggetti europei e statunitensi². In Italia i dati dell'ISTAT del 1993 segnalano una prevalenza del 17,2/1.000 abitanti ed una incidenza annua dell'1,7/1.000³.

La composizione chimica dei calcoli renali (Fig. 1), anche se spesso molto variabile in rapporto al paese di origine e al tipo di alimentazione, depone per una netta prevalenza dei calcoli composti di misture di Ossalato di calcio (CaOx) e fosfato di calcio (CaP), rispetto a quelli di CaOx, urato, cistina e da infezione².

In tema di prevenzione bisogna distinguere tra *prevenzione primaria*, generalmente ristretta ai, fortunatamente, non molti soggetti affetti da disordini genetici, quali la cistinuria, l'iperossaluria primaria, l'acidosi tubulare renale tipo 1 e la sindrome di Lesch-Nyhan, da quella *secondaria*, che va invece attuata, al fine di evitare le frequenti recidive, nei numerosi soggetti che accusano il primo episodio di calcolosi. Entro i successivi 25 anni dal primo episodio infatti quasi la totalità dei soggetti ha almeno un secondo episodio (Tab. I). In realtà più del 50% dei soggetti che fanno calcoli hanno solo

La prevenzione della urolitiasi: un problema anche metabolico?

Figura 1. Composizione chimica dei calcoli².



una recidiva nel corso della loro vita⁴. In questi soggetti pertanto sono sufficienti, per una prevenzione efficace, unicamente una adeguata idratazione associata eventualmente a consigli pratici sull'alimentazione. Se

Domenico Fedele

Cattedra di Malattie del Metabolismo
Università di Padova,
UOC di Diabetologia e Dietetica
ULSS 16 - Padova

Tabella I. Frequenza delle recidive.

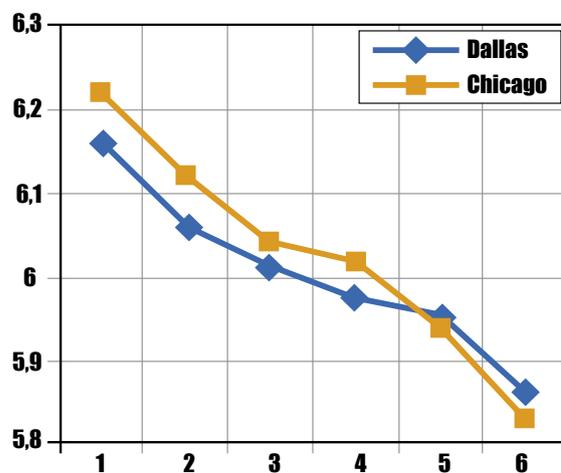
Recidiva	Soggetti (%)
Entro 3 anni	40
Entro 10 anni	74
Entro 25 anni	98

invece la calcolosi è ricorrente e fastidiosa si impongono misure preventive specifiche e, a volte, anche farmacologiche. Secondo la *First International Consultation on Stone Disease*⁵ circa il 15% dei soggetti con litiasi renale necessiterebbero di una prevenzione specificamente rivolta alle disfunzioni metaboliche frequentemente associate alla litiasi.

Il rischio di formazione dei calcoli urinari è particolarmente legato ad alcune condizioni molto frequenti tra le nostre popolazioni, spesso strettamente legate al nostro attuale stile di vita. Il bere poco e poco frequentemente, il consumare cibi particolarmente ricchi in calorie ed in sale, ma poveri in fibre e sostanze alcalinizzanti, il non praticare routinaria attività fisica hanno come conseguenza, da un lato, la formazione di urine sovrassature di agenti litogeni e povere di sostanze con potere inibitorio sulla cristallizzazione e, dall'altro, l'aumento progressivo dell'incidenza di varie patologie metaboliche, in particolare il sovrappeso/obesità⁶, la malattia diabetica tipo 2, le dislipidemie e l'iperuricemia/gotta, forme morbose caratterizzate tutte da una frequente incidenza di urolitiasi. Tra l'altro obesità, diabete, dislipidemie, iperuricemia ed ipertensione arteriosa si riscontrano frequentemente associate nella sindrome metabolica o da insulino-resistenza, che colpisce una percentuale crescente (dal 10 al 30%) della nostra popolazione⁷. Numerose sono le segnalazioni che l'obesità si associa non solo ad una aumentata escrezione urinaria di calcio, citrato, solfato, fosfato, ossalato, urato e cistina⁸, ma anche ad una maggiore frequenza di recidive della calcolosi⁹ e ad una riduzione del pH urinario strettamente correlata all'incremento del peso corporeo¹⁰. Un'indagine recente¹¹, eseguita su 1.021 pazienti affetti da urolitiasi, dei quali 140 obesi (BMI > 30 kg/m²), ha documentato (Tab. II) una maggiore frequenza negli obesi di diatesi gottosa (54%), ipocitraturia (54%), iperuricosuria (43%), iperossaluria (31%). Inoltre ben il 50% dei soggetti affetti da calcolosi CaOx sono in sovrappeso¹², mentre l'indice di massa corporea (BMI) è stato dimostrato correlare positivamente con l'escrezione urinaria di urato, sodio, fosfato e ammonio¹² e negativamente con il pH urinario (Fig. 2)^{10 11}. Pertanto nei soggetti in sovrappeso o obesi il rischio relativo di calcolosi renale è significativamente

Tabella II. Prevalenza delle anomalie metaboliche in obesi e controlli affetti da calcolosi¹⁰.

Anomalie	Pazienti (%)	
	Controlli	Obesi
Diatesi gottosa	18	54
Iperuricosuria	20	43
Ipercalciuria	48	59
Ipocitraturia	63	54
Iperossaluria	10	31
Solfaturia	24	70
Basso volume urinario	70	58

Figura 2. Correlazione inversa tra pH urinario e peso corporeo in due studi di popolazione¹¹.

elevato se confrontato con quello di soggetti in normopeso¹³, per cui una delle prime misure da rendere in tali soggetti sarà la normalizzazione del peso.

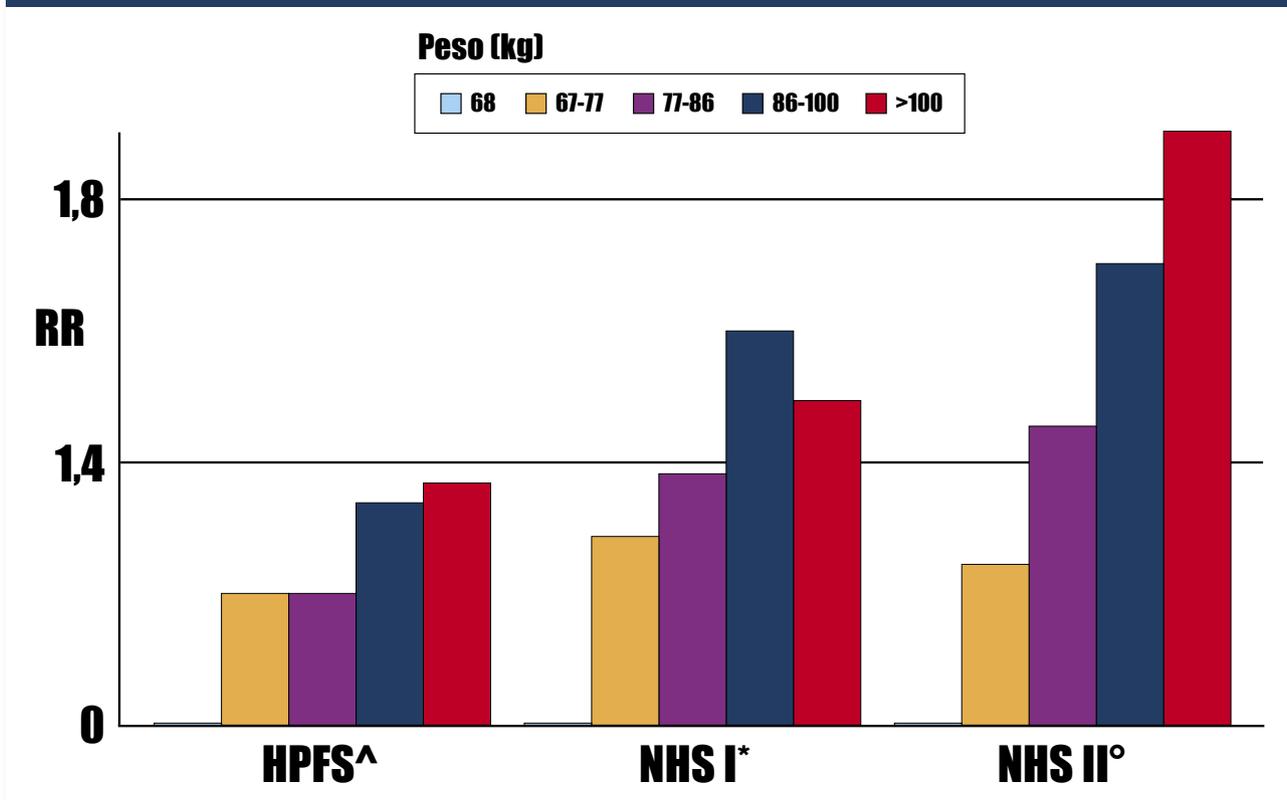
Uno studio prospettico eseguito (Fig. 3), con un *follow-up* di 46 anni, su tre coorti di soggetti, *Health Professional Follow-up Study* (45.988 uomini), *Nurses' Health Study I* (93.758 donne anziane) e *Nurses' Health Study II* (101.877 donne giovani) ha recentemente confermato che il rischio di formazione di calcoli renali è strettamente correlato, dopo aggiustamento per tutti gli altri fattori di rischio, al BMI, all'incremento ponderale e alla circonferenza dell'addome¹⁴.

Non solo l'obesità è frequente nei soggetti con urolitiasi, anche altre anomalie metaboliche sono state segnalate essere associate a tale quadro morboso. Una recente indagine¹⁵ di popolazione ha infatti evidenziato



zione che ha suggerito la possibilità che un'alterazione dello stato lipidico possa facilitare una maggiore escrezione urinaria di sostanze litogene. Un maggior apporto

Figura 3. Rischio relativo di urolitiasi in rapporto al peso corporeo in kg in tre studi: HPFS[^] (Health Professional Follow-up Study, 1986), NHS (Nurses Health Study) I^{*} (1976) e II[°] (1989)¹⁴.



una elevata frequenza, nei soggetti con calcoli renali, non solo di obesità (89%), ma anche di ipercolesterolemia (44%), ipertensione arteriosa (32%), diabete (4%), oltre che di ridotta attività fisica (14%); tutte condizioni caratteristiche della sindrome metabolica oltre che dei ben documentati fattori di rischio di aterosclerosi e mortalità cardiovascolare. La associazione di ipertensione e calcolosi è stata segnalata alcuni anni or sono da uno studio¹⁶ che ha evidenziato, nelle urine dei soggetti ipertesi, specie se associata ad obesità, livelli più elevati di calcio, magnesio, urato e ossalato ed una maggiore sovrassaturazione sia di CaOx (8,1 vs. 6,1) che di CaP (1,39 vs. 0,74). I determinanti più importanti del rischio litogeno erano l'ipercalcemia, l'iperossaluria e la sovrassaturazione di CaOx e di urato, ma giocavano un ruolo anche il sovrappeso ed il consumo sia di sale che di proteine animali. Una conferma successiva sulla correlazione tra urolitiasi ed ipertensione è stata data dall'*Olivetti Prospective Heart Study*¹⁷ che ha segnalato come circa il 33% dei soggetti con urolitiasi sviluppino una ipertensione arteriosa. Sia l'ipercolesterolemia che l'ipertrigliceridemia sono state associate alla urolitiasi¹⁵, associa-

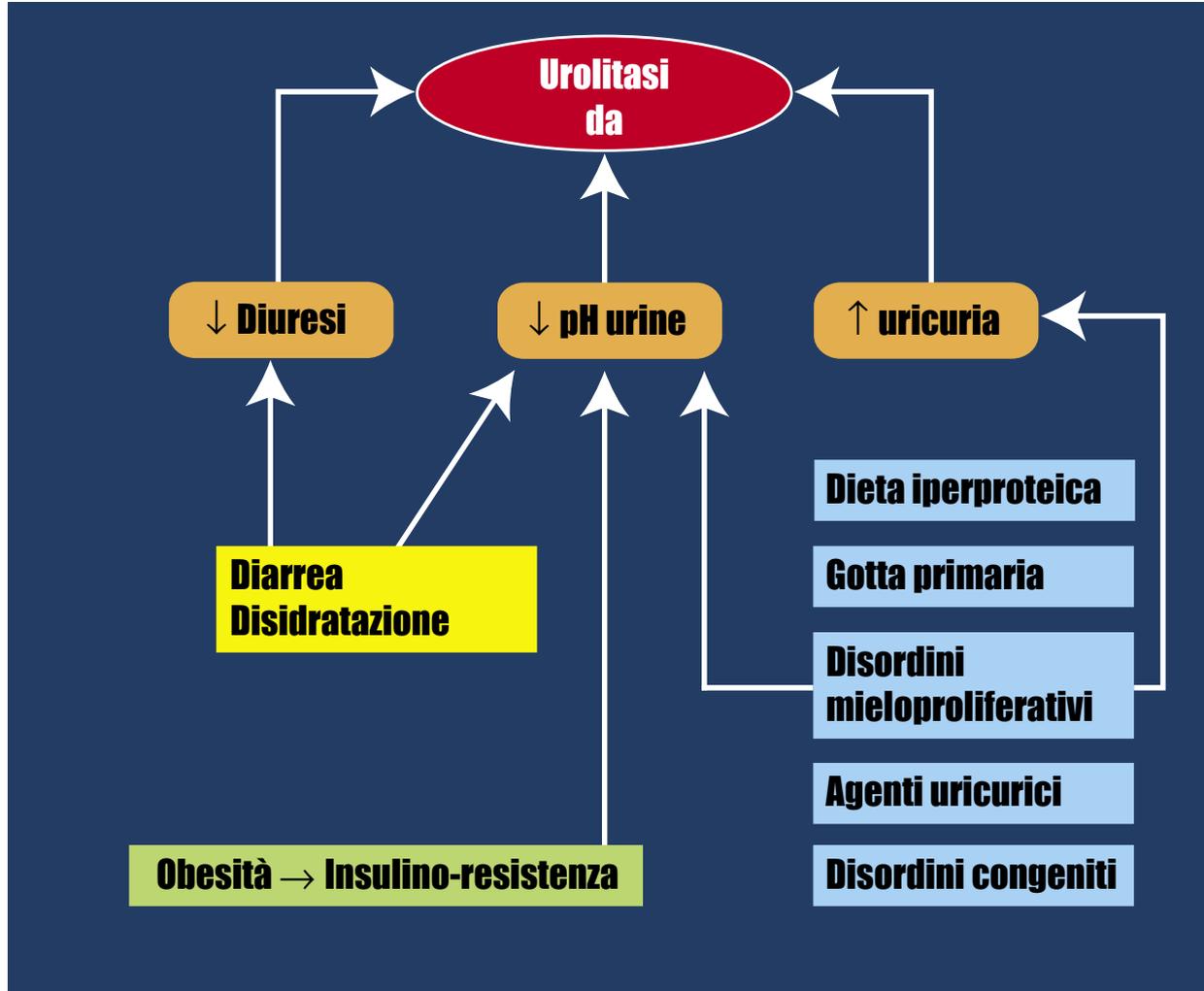
alimentare di acido arachidonico è stato correlato positivamente con l'escrezione urinaria di ossalato, suggerendo che l'acido arachidonico aumenti l'assorbimento intestinale e la clearance renale di ossalato^{18,19}. Sulla base di tali dati è stata proposta una possibile prevenzione mediante la supplementazione dietetica di grassi polinsaturi²⁰. Infine, il diabete tipo 2²¹ e la sindrome metabolica, che comprende tutte le anomalie prima descritte²², sono associate frequentemente a calcolosi, in particolare uratica, attraverso il meccanismo della insulino-resistenza e iperinsulinismo²³. I soggetti affetti da urolitiasi sono caratterizzati infatti da una ridotta insulino-sensibilità²² e da aumentati livelli di insulina. Nel rene l'insulina influenza l'ammoniogenesi e la secrezione di protoni attraverso la NHE3 (Na⁺/H⁺ exchanger 3), riducendo l'escrezione sia di ammonio che di citrato e abbassando il pH²⁴. La Figura 4 schematizza i vari fattori pa-



togeneticamente importanti nella urolitiasi da urato. Sia l'obesità che l'insulino-resistenza riducono il pH urinario favorendo in tal modo la precipitazione dei calcoli.



Figura 4. Meccanismi alla base della urolitiasi da acido urico.



Misure preventive

Sebbene molte delle misure atte a prevenire la comparsa o la recidiva dei calcoli urinari possono essere utili per tutti i tipi di calcoli, è comunque importante, prima di decidere il piano di intervento terapeutico, stabilire il tipo di calcolo e la diagnosi della malattia di base. Per far ciò è indispensabile un esame completo delle urine, oltre che, se possibile, un'analisi della composizione del calcolo. Tiselius consiglia di raccogliere due campioni di urine, uno relativo alle 16 ore diurne per la valutazione

di calcio, ossalato, citrato, magnesio, fosfato, creatinina, urea e volume, il secondo relativo alle 8 ore notturne per il pH ed il volume urinario della notte²⁵. Vi è l'evidenza che la valutazione dei fattori di rischio urinari sia riproducibile per cui sarebbe sufficiente un solo esame delle urine per stabilire l'eventuale rischio²⁶.

L'Advisory Board of European Urolithiasis Research (ABEUR) e l'EAU Health Care Office Working Party for Lithiasis raccomandano²⁷ un programma analitico per i soggetti con calcolosi distinti in non complicati e complicati (Tab. III). Il gruppo dei complicati comprende i soggetti con recidive frequenti, residui di calcoli nei reni, presenza di fattori di rischio di calcoli.

Il piano di intervento, sia preventivo che terapeutico, sarà poi rivolto alla correzione di tutti i fattori di rischio





strato come una diuresi più abbondante comporti una riduzione del rischio di calcoli del 29% nei maschi³² e del 39% nelle femmine³⁴. Riguardo al tipo di acqua secondo alcuni³⁵ sarebbero da preferire acque minerali ricche in

Tabella III. Analisi raccomandate nei soggetti con urolitiasi²⁷.

Analisi	Non complicati	Complicati
Calcolo	Dovrebbe essere analizzato almeno un calcolo	Idem
Sangue	Calcio, creatinina, acido urico	Idem
Urine del mattino	pH, leucociti, batteri	Idem + test per cistinuria + urine 24 ore per Ca, Ox, citrato, urato, creatinina, Mg, P, urea, NaCl, K, volume

litogeno. Le misure pertanto interesseranno lo stile di vita, il trattamento delle anomalie metaboliche associate, l'apporto/die di liquidi, l'alimentazione ed eventualmente anche farmaci (Tab. IV).

Stile di vita

Abbiamo già accennato alla stretta relazione tra sovrappeso e formazione di calcoli. In presenza pertanto di una obesità si impongono misure rivolte alla riduzione del peso, riduzione che si può ottenere unicamente abbinando ad una dieta moderatamente ipocalorica (1.550-1.880 kcal/die) una adeguata e routinaria attività fisica. L'attività da consigliare è quella esclusivamente aerobica come la passeggiata a passo svelto, il nuoto, la bicicletta ecc. È ben noto anche che 30-60 min/die di una simile attività sono in grado di prevenire molte delle anomalie metaboliche causa spesso di calcolosi²⁸⁻²⁹. Altre misure generiche sono la correzione di eventuali perdite di liquidi con la sudorazione o la diarrea in grado di provocare una ridotta diuresi con sovrassaturazione di agenti litogeni.

Apporto di liquidi

In accordo ai risultati concordati nell'ambito dell'ABEUR l'aumentato apporto di liquidi rappresenta la misura preventiva che, in rapporto all'efficacia, evidenze, tollerabilità e compliance, può annoverare il massimo punteggio (score = 8,8) tra i vari interventi antilitogeni²⁷. Una idratazione abbondante, tra i 2,5 e 3 l/die, in grado di garantire una diuresi di circa 2 l/die, causa un aumento del volume urinario con conseguenti sia riduzione della concentrazione di tutti i sali litogeni che aumento della tolleranza di un carico di ossalati, senza peraltro ridurre l'attività delle macromolecole inibitorie³⁰⁻³¹. Va consigliata una idratazione regolarmente distribuita nelle 24 ore (250 ml ogni 4 ore). Sono state riportate sia una correlazione inversa tra apporto di liquidi e urolitiasi CaOx³², sia una riduzione dal 27 al 12% delle recidive, con una idratazione in grado di garantire un volume urinario di 2 l³³. Ampi studi di popolazione hanno dimo-

Tabella IV. Misure di prevenzione primaria e secondaria della urolitiasi².

• Stile di vita

- Calo ponderale (BMI 18-25 kg/m²)
- Regolare attività fisica
- Limitazione dello stress
- Correzione di eventuale perdita di liquidi (sudorazione, diarrea)

• Trattamento delle anomalie metaboliche associate

- Obesità
- Ipertensione
- Dislipidemia
- Diabete
- Iperuricemia

• Apporto di liquidi

- Quantità: 2,5-3 l/die
- Diuresi: 2,0-2,5 l/die
- PS urine: < 1.010
- pH tra 6 e 7
- Bevande a pH neutro
- Idratazione ad intervalli regolari

• Alimentazione "bilanciata"

- Ricca in fibre naturali
- Ricca in potassio alcalino
- Normale contenuto in Ca⁺: 1.000-1.200 mg/die
- Limitati contenuto in NaCl: 4-5 g/die
- Limitato contenuto in proteine animali: 0,8-1,0 g/kg/die
- Limitato contenuto in grassi e zuccheri semplici
- Limitato apporto in ossalati



bicarbonato, che avrebbero un effetto simile a quello del Na-K-citrato. Tali acque infatti aumenterebbero sia il pH urinario che l'escrezione di acido citrico, mentre ridurrebbero sia l'escrezione dell'acido ossalico che la sovrassaturazione di ossalato e urato (Tab. V).

L'apporto di liquidi, oltre che dall'acqua, può essere garantito anche da altre bevande. Anni or sono Curhan^{34 35} aveva segnalato che, mentre il succo di pompelmo aumentava il rischio di urolitiasi, bevande quali caffè, tè, birra e vino lo riducevano sia negli uomini³⁴ che nelle donne³⁵. Studi più recenti³⁶ invece non confermerebbero l'effetto negativo del succo di pompelmo, in particolare se preparato con acqua minerale idrocarbonata³⁷. Anche altri succhi di agrumi, quali il limone³⁸ e l'arancia³⁶ sono stati documentati avere un effetto antilittogeno attraverso un aumento dell'eliminazione urinaria di citrato, così come il tè verde, che avrebbe invece un effetto antiossidativo³⁹, ed i succhi di mirtillo⁴⁰, ribes e susine⁴¹.

Alimentazione "bilanciata"

Le misure alimentari investono vari aspetti che vanno dall'introduzione del Ca, K, Mg, P, all'apporto di proteine, carboidrati, fibre ecc. Particolarmente importanti sono le misure riguardanti l'apporto di calcio e di proteine.

Le misure restrittive riguardanti l'apporto alimentare di calcio allo scopo di limitare l'iperocalciuria sono state ampiamente riviste dopo le dimostrazioni sia di Curhan⁴³ sia, in particolare, di Borghi et al.⁴⁴ testimoniando non solo la loro scarsa utilità, ma addirittura la correlazione inversa tra introduzione dietetica di calcio e rischio litogeno. Curhan già anni or sono aveva documentato come un apporto alimentare elevato di calcio era in grado di ridurre il rischio di calcoli di CaOx del 34% nel sesso maschile³² e del 35% in quello femminile³⁴. Il gruppo dei colleghi di Parma confrontando due regimi dietetici, uno a contenuto normale di calcio (30 mmol/die), ma ridotto di proteine animali (52 g/kg/die) e sali (30 mmol di NaCl/die), ed uno a contenuto tradizionale ridotto di Ca (10 mmol/die), ha concluso affermando che, negli uomini con ricorrenti episodi di calcolosi CaOx e iperocalciuria, l'apporto ristretto di proteine animali e sali,

combinato con un apporto normale di calcio, provvede una protezione maggiore rispetto alle recidive se confrontato con una dieta tradizionalmente ristretta in calcio⁴⁴. Un ridotto apporto alimentare di calcio significa un aumentato assorbimento intestinale di ossalato (ca 15%), mentre un apporto di circa 1.200 mg/die di Ca riduce l'assorbimento di ossalato sino al 2,5%⁴⁵. L'apporto dietetico di Ca causa a livello intestinale un legame tra il Ca e ossalato, che viene in tal modo eliminato, riducendone pertanto l'eliminazione urinaria. D'altronde l'escrezione urinaria di calcio dipende più dal carico acido con la dieta che dall'apporto in sé di calcio. Il carico acido è bilanciato dalle ossa attraverso il riassorbimento di Ca dallo scheletro e l'iperocalciuria. Le diete moderne sono ricche di proteine animali che aumentano di fatto, specie se associate ai grassi, il carico acido. La restrizione alimentare di calcio, associata ad un elevato consumo di proteine e grassi animali, comporterebbe in effetti un'accentuazione dell'iperocalciuria con conseguente decalcificazione ossea. L'effetto protettivo, legato all'aumentato apporto con la dieta di calcio, non è stato invece dimostrato per l'apporto supplementare di calcio³². Secondo alcuni anzi la somministrazione supplementare di calcio causerebbe un aumento del rischio litogeno probabilmente per la perdita del potere di legame tra calcio ed ossalato, possibile quando l'ossalato intestinale sia stato già ridotto dal normale apporto dietetico di calcio³⁴. Una conferma a ciò viene dal *Nurses' Health Study II*⁴⁶ che conclude che, mentre un alto apporto dietetico di calcio riduce, in giovani donne, il rischio di formazione di calcoli, l'apporto supplementare di calcio invece non risulta associato a tale rischio. Inoltre altri fattori alimentari (Tab. VI), quali in particolare i fitati e l'apporto di fluidi⁴⁶, sono in grado di ridurre il rischio rispettivamente del 37% e 32%, mentre il saccarosio lo aumenta (+ 31%). Infine sia il sodio che il potassio ed il magnesio non risultano associati in modo indipendente al rischio litogeno. Secondo alcuni l'effetto antilittogeno del calcio dietetico potrebbe anche essere legato al fatto che i soggetti con alto consumo di calcio introducono elevate quantità di liquidi, potassio, magnesio e fosfato, che contribuirebbero all'effetto antilittogeno controbilanciando l'effetto negativo dell'aumentato apporto di calcio⁴⁷. Secondo una recente segnalazione la associazione tra apporto dietetico di calcio e formazione di calcoli varierebbe con l'età, essendo favorevole, con riduzione del rischio del 31%, solo nei soggetti più giovani (< 60 anni), mentre risulta assente nei soggetti con età superiore a 60 anni⁴⁸. Un elevato consumo di Vit C (≥ 1 g/die), confrontato con un consumo ridotto (90 mg/die) si assocerebbe invece ad un aumento del rischio del 41%. Secondo gli Autori anche un elevato apporto

Tabella V. Effetti delle acque minerali ricche in bicarbonato³⁴.

- Aumento del pH urinario
- Aumento dell'escrezione di acido citrico
- Riduzione dell'escrezione di acido ossalico
- Riduzione della sovrassaturazione di ossalato e urato

Tabella VI. Rischio relativo multivariato di incidenza di calcoli renali in rapporto con alcune variabili alimentari⁴⁶.

Variabile	Apporto (Quintili)				
	1	2	3	4	5
Calcio	1,00	0,85	0,85	0,87	0,73*
Proteine animali	1,00	0,97	0,85	0,84	0,84
Saccarosio	1,00	1,01	1,25*	1,00	1,31*
Fitati	1,00	0,98	0,80*	0,73*	0,63*
Fluidi	1,00	0,88	0,79*	0,72*	0,68*

di magnesio (- 29%), potassio (- 46%) e fluidi (- 29%) comporterebbe una riduzione del rischio⁴⁸.

Allo stato attuale vi è accordo nel consigliare, con la dieta normale di calcio, un apporto corrispondente a circa 1 g/die³⁰.

Un elevato apporto in proteine animali è stato correlato ad un aumentato rischio di calcolosi^{44 47 49 50}, in quanto indurrebbe ipercalciuria, iperossaluria, iperuricuria e ipocitraturia con aumento del carico acido ed eccessiva acidificazione del pH urinario⁵¹. Tali evidenze giustificano oggi la raccomandazione di ridurre il consumo di proteine animali onde prevenire la comparsa e le recidive di calcolosi sia CaOx che uratica. Infatti recenti evidenze suggeriscono che un consumo elevato sia di carne che di pesce, cibi ad alto contenuto in purine, si associa ad un aumentato rischio di gotta, mentre un elevato apporto di prodotti caseari ad alto contenuto in caseina e lattoalbumina comporta un rischio ridotto⁵². I colleghi dell'Università di Padova alcuni anni or sono hanno documentato che in soggetti con ipercalciuria e calcolosi renale una dieta moderatamente ristretta in proteine (0,8 g/kg/die) e con normale contenuto di calcio (955 mg/die) è in grado di ridurre l'escrezione urinaria di calcio, attraverso una riduzione del riassorbimento osseo ed una caduta del calcio renale. A loro volta entrambi questi effetti sono conseguenti al ridotto carico acido esogeno⁴⁹.

L'escrezione urinaria di ossalato dipende per l'80% dal suo assorbimento intestinale e, anche se meno del 15% dell'ossalato urinario dipende da quello derivato dalla dieta, è suggerimento accettato da tutti ormai quello di limitarne l'escrezione urinaria attraverso una limitazione degli alimenti ricchi (Tab. VII) in ossalato (rabarbaro, spinaci, cioccolato, barbabietola, noci, tè nero). Tra l'altro abbiamo già ricordato come l'eliminazione urinaria di ossalato dipenda da molti altri fattori tra cui l'apporto di calcio. La Tabella VII riporta un elenco di alimenti suddivisi in base al loro contenuto (alto, medio, basso) in ossalato.

Un elevato introito di carboidrati, in particolare semplici (mono- e disaccaridi), essendo responsabili di iperinsulismo, provoca da un lato una riduzione del riassorbimento tubulare renale di calcio con ipercalciuria e dall'altro un'aumentata sintesi di ossalato con iperossaluria, in quanto precursori della sintesi endogena di ossalato⁵³. Bisogna inoltre aggiungere che anche una dieta a contenuto ridotto in carboidrati, pertanto iperproteica e iperlipidica, causando un aumento del carico acido a livello del rene, può considerarsi ad alto rischio litogeno in quanto riduce il pH e l'escrezione di citrato urinari e aumenta la calciuria⁵⁴. La correzione di tale carico acido con potassio citrato, in grado di aumentare il pH e il citrato urinari, può prevenire sia il rischio litogeno sia la decalcificazione conseguente all'ipercalciuria⁵⁵. La dieta dovrà pertanto essere a contenuto normale di carboidrati (50-55%) prevalentemente complessi, la limitazione dovendo riguardare esclusivamente gli zuccheri semplici.

Anche un eccessivo apporto con la dieta di grassi aumenta il rischio litogeno sia per il loro effetto acidificante sia soprattutto in quanto aumentano il riassorbimento intestinale di ossalato e l'ossaluria³². Tale rischio può essere corretto mediante la supplementazione di cibi ad alto contenuto in ω -3 o di olio di pesce. Ciò è possibile in quanto l'aumentato apporto di acidi grassi polinsaturi, quali l'eicosapentaenoico e il docosaesaenoico, riducono la quota di acido arachidonico e di PGE2 e quindi l'ossaluria e la calciuria²⁰.

L'incidenza della calcolosi renale è stata anche correlata inversamente all'apporto, con la dieta, di fibre. La giustificazione di ciò va ricercata nell'alto contenuto in fitati nei cereali e nella crusca in particolare⁵⁶. Tali sostanze

sarebbero in grado infatti di legare a livello dell'intestino molti minerali tra cui il calcio, di ridurre il tempo del transito intestinale, ed anche di ridurre l'introito calorico; l'effetto finale sarebbe una ridotta escrezione di ossalato,



Tabella VII. Contenuto approssimativo di ossalato di alcuni alimenti.

<i>Alto</i>	<i>Medio</i>	<i>Basso</i>
birra scura, tè, miscele liofilizzate	caffè	alcohol, birra chiara, vino
cacao, cioccolata, marmellata	sardine	latte, yogurt
fagioli, cardi, cavoli, cetrioli	asparagi, broccoli, carote, lattuga	formaggio, manzo, agnello, maiale
melanzane, porri, peperoni verdi	piselli verdi, pomodori, rape	pesce, molluschi, crostacei
senape, patate dolci, prezzemolo	albicocche, ribes, ciliege	pollame, uova
scarola, sedano, spinaci, zucca	pere, pesche, susine, prugne	cavolfiori, cipolle, funghi
mirtilli, more, fragole, lamponi	pan di Spagna, pane di mais	banane, ciliegie, mela
mandarino, arance, rabarbaro, uva nera		avocado, meloni, pesca, uva bianca
scorze di agrumi, succhi di frutta		cereali, pane, pasta, riso
crackers di soia, germi di grano		tagliatelle, pancetta
germi di crusca, mais bianco		maionese, oli vegetali, burro
noci, mandorle, carrube		
minestra di verdure		

calcio ed acido urico, oltre ad una inibizione della cristallizzazione nelle urine dei sali di calcio. In considerazione dei molti dubbi esistenti ancora su tale aspetto, la raccomandazione unica²⁹ che si può dare ai pazienti è quella di evitare il consumo di sostanze particolarmente ricche sia di fibre che di ossalato (frumento, crusca).

Un aumento nell'apporto con la dieta di Cloruro di Sodio comporta inevitabilmente un incremento dell'escrezione urinaria del calcio e una riduzione del citrato⁵⁷. La conseguenza dell'eccessivo consumo di sale è un aumentato rischio litogeno legato alla ipercalciuria ed alla ipocitraturia. Nei soggetti formatori di calcoli CaOx sarebbe pertanto consigliabile ridurre il consumo di sale dagli usuali 10-12 g/die a meno di 6 g/die. Il che è possibile limitando in particolare i cibi preconfezionati, quelli in scatola ed i salumi, oltre che riducendo la quota di sale che si aggiunge agli alimenti in fase di cottura.

Uno dei metodi più utilizzati per ridurre il rischio litogeno è il tentativo di elevare il pH urinario attraverso la somministrazione di sostanze alcalinizzanti, contenenti in particolare il citrato. Per incrementare la citraturia ed il pH sono stati utilizzati principalmente il citrato di potassio⁵⁸ ed il sodio-potassio citrato⁵⁹. Un recente studio ha evidenziato che la combinazione di KNa-Cit e Ossido

di Magnesio è più efficace del singolo supplemento delle due sostanze nell'inibire la cristallizzazione di calcoli di CaOx, essendo in grado di aumentare l'escrezione di citrato, magnesio e potassio rispettivamente del 70%, 44% e 50%⁶⁰. Un aumento significativo dell'escrezione urinaria di citrato, senza tra l'altro influenzare quella dell'ossalato, può essere ottenuta nei nostri pazienti supplementando la loro dieta con frutta e verdura. Tale accorgimento è in grado di ridurre anche la saturazione relativa di CaOx e di acido urico⁶¹. In tale lavoro gli Autori arricchivano la dieta dei loro pazienti ipocitraturici con 100 g/die di succo d'arancia, 400 g di frutta e 300 g di verdure fresche.

La conversione dell'ascorbato in ossalato giustificerebbe la limitazione, nei soggetti con calcolosi CaOx, dell'apporto di eccessive quantità di Vit C⁶². Sembra ci sia un consenso sul fatto che sia possibile assumere sino a circa 4 g/die di Vit. C senza conseguenze⁶³.

Per riassumere quali possono essere le principali misure dietetiche (Tab. VIII) da consigliare ai soggetti per una corretta prevenzione della urolitiasi, possiamo far proprie le dieci regole "d'oro" proposte da Meschi et al.³⁰. Sulla base di tali indicazioni il gruppo di colleghi di Parma³⁰ suggerisce una dieta tipo da consigliare ai pazienti con urolitiasi (Tab. IX). Una considerazione da fare è che 2.540 kcal sono probabilmente eccessive nella maggior parte dei soggetti che facciano una normale attività lavorativa spesso non integrata da una regolare attività fisica. Il che potrebbe portare ad un incremento ponderale

Tabella VIII. Dieci regole per una dieta anti-togena³⁰.

Aumenta l'apporto idrico	2,5-3 l/die
Mantieni il peso sotto controllo	BMI < 25
Limita le proteine animali	< 1 g/kg/die
Limita il consumo di zuccheri semplici	< 10%
Limita il consumo di grassi	< 30%
Mantieni normale l'apporto di calcio	1-1,2 g/die
Limita l'apporto di ossalato	< 200 mg/die
Riduci il consumo di sale	< 5 g/die
Aumenta l'apporto di potassio alcalino	
Aumenta l'apporto di fibre vegetali	35-40 g/die

Tabella IX. Dieta da raccomandare nei soggetti formatori di calcoli³⁰.

Calorie totali	2.540 kcal
Proteine totali (g)	93 (15% delle calorie)
– proteine da carni o pesce	21
– proteine da latte e latticini	31
– proteine da pane, pasta e vegetali	41
Grassi totali	93 (33% delle calorie)
Carboidrati totali	333 (52% delle calorie)
Fibre (g)	40
Cloruro di Na (mmol)	50 (= 3.000 mg)
Potassio (mmol)	120 (= 4.788 mg)
Calcio (mmol)	29,9 (= 1.200 mg)
Fosforo (mmol)	48,7 (= 1.508 mg)
Magnesio (mmol)	14,5 (= 353 mg)
Ossalato (mmol)	2,2 (= 200 mg)
Acqua nei cibi (ml)	1.550
Acqua e liquidi (ml)	2.000

che invece va assolutamente evitato. Sarà bene pertanto calcolare il fabbisogno calorico, sulla base in media delle

25-30 kcal/kg di peso corporeo ideale, tenendo ben presenti non solo il peso attuale, l'altezza ed il sesso del paziente, ma soprattutto l'entità della sua attività fisica.

Farmaci

Una metanalisi eseguita su 20 sostanze confrontate con placebo in 14 trials ha evidenziato un significativo beneficio, a seguito di trattamento farmacologico, con una riduzione del rischio di circa il 23%. Tra i vari medicinali analizzati però, tiazidici, diuretici, allopurinolo, fosfato, magnesio e citrato alcalino, la riduzione del rischio risultava significativa unicamente a seguito di trattamento con tiazidici⁶⁴. Alcuni trattamenti vanno scoraggiati, quali ad esempio l'ossido di magnesio e l'idrossido di magnesio se utilizzati in monoterapia, mentre il magnesio può risultare utile se associato ai tiazidici⁶⁵. L'azione dei tiazidici è attribuibile al fatto che essi, a livello del tubulo distale renale, inibiscono il riassorbimento del sodio mentre aumentano quello del calcio. Per tale motivo essi trovano particolare indicazione nel trattamento dell'iperparatiroidismo secondario. L'eventuale ipokaliemia secondaria, causa di acidosi intracellulare e conseguente ipocitriuria, può essere corretta mediante la associata somministrazione di potassio (circa 40 meq/die), sotto forma di K-Na-Cit che aumenta il pH urinario e mantiene i livelli urinari di citrato⁶⁶. Anche il K-Mg-Citr è stato dimostrato essere in grado di prevenire l'ipokaliemia indotta dai tiazidici attraverso l'aumento urinario di pH, citrato e magnesio⁶⁷. Si sono dimostrati efficaci nel potenziare l'ipocalciuria da tiazidici sia il bicarbonato che il cloruro di potassio⁶⁸. I tiazidici non sono considerati trattamento selettivo per l'iperparatiroidismo assorbitivo in quanto non sono in grado di influenzare l'assorbimento intestinale di calcio. Nonostante ciò vengono utilizzati ugualmente sia per la loro azione ipocalciurica sia perché le terapie alternative (sodio-cellulosa fosfato) sono ad alto costo e poco convenienti⁶⁶.

L'allopurinolo, al dosaggio di 300 mg/die o meno in presenza di insufficienza renale, trova indicazione nei soggetti con iperuricosuria (> 1.000 mg/die) associata o meno a iperuricemia⁶⁹.

Il trattamento volto a ridurre la cistinuria al di sotto del suo limite di solubilità (200-250 mg/l) consiste essenzialmente nella idratazione e nell'alcalinizzazione delle urine in grado di mantenere il pH urinario attorno a 6,5-7,9. Se tali misure non sono sufficienti si può somministrare d-penicillamina o a-mercaptopropionilglicina (1.000-2.000 mg/die), farmaci in grado di aumentare la solubilità della cistina. Pesanti però gli effetti collaterali in particolare con la d-penicillamina: nefrosi, dermatiti e pancitopenia⁶⁶.

Per i calcoli da infezione il trattamento più efficace è la loro rimozione chirurgica associata a terapia antibiotica. In caso di controindicazioni si può usare un inibitore

Tabella X. Misure farmacologiche raccomandate dall'ABEUR²⁷.

Indicazione	Trattamento raccomandato	Note
Ipercalciuria	Tiazidici, + Mg, Citrato alcalino	Eventuali supplementi di K
Iperossaluria	Citrato alcalino	
Iperossaluria enterica	Citrato alcalino, supplemento di Ca	
Iperossaluria primaria	Piridossina, citrato alcalino	Consulenza di un clinico esperto
Ipocitraturia	Citrato alcalino	
Acidosi tubulare renale	Citrato alcalino	
CaOx + Iperuricosuria	Allopurinolo	
Ridotta attività inibitoria	Citrato alcalino	
Nessuna anomalia	Citrato alcalino	Ripetere l'analisi delle urine

dell'ureasi capace di ridurre la saturazione della struvite, l'acido acetoidrossamico⁶⁶.

Nella Tabella X sono riassunte le misure farmacologiche raccomandate dall'ABEUR²⁷.

Conclusioni

In conclusione le misure più efficaci per una prevenzione della urolitiasi sono la normalizzazione del peso corporeo, una adeguata attività fisica, un apporto abbondante e regolarmente distribuito durante le 24 ore di liquidi ed una alimentazione ben bilanciata. Tali misure possono essere sufficienti in circa l'85% dei pazienti per prevenire le eventuali recidive. Tra le misure dietetiche da consigliare le più importanti sono sicuramente la restrizione dell'apporto sia delle proteine che del sale e l'incremento dell'apporto di sostanze alcalinizzanti e di potassio. La restrizione invece del calcio è attualmente non raccomandata ad eccezione per i pazienti con ipercalciuria assorbitiva. L'utilizzo dei farmaci va invece riservato ai pazienti complicati.

Bibliografia

- 1 Stamatelou KK, Francis ME, Jones CA, Nyberg LM, Curhan GC. *Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976-1994*. *Kidney Int* 2003;63:1817-23.
- 2 Tiselius HG. *Epidemiology and medical management of stones disease*. *BJU Int* 2003;91:758-67.

- 3 Amato M, Lusini M, Nelli F. *Epidemiology of nephrolithiasis today*. *Urol Int* 2004;72(Suppl 1):1-5.
- 4 Strohmaier WL. *Course of calcium stone disease without treatment. What can we expect?* *Eur Urol* 2000;37:339-44.
- 5 Esen T, Marshall VR. *Medical management of urolithiasis*. In: Segura JW, eds. *Stone disease*. Paris: Health Publications 2003, pp. 133-149.
- 6 Straub M, Hautmann R. *Developments in stone prevention*. *Curr Op Urol* 2005;15:119-26.
- 7 Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. *The metabolic syndrome*. *Lancet* 2005;365:1415-28.
- 8 Powell CR, Stoller ML, Schwartz BF, Kane C, Gentle DL, Bruce JE, et al. *Impact of body weight on urinary electrolytes in urinary stone formers*. *Urology* 2000;55:825-30.
- 9 Nishio S, Yokoyama M, Iwata H, Takeuchi M, Kamei O, Sugamoto T, et al. *Obesity as one of the risks factors for urolithiasis*. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 1998;89:573-80.
- 10 Ekeruo WO, Tan YH, Young MD, Dahm P, Maloney ME, Mathias BJ, et al. *Metabolic risk factors and the impact of medical therapy on the management of nephrolithiasis in obese patients*. *J Urol* 2004;172:159-63.
- 11 Maalouf NM, Sakhaee K, Parks JH, Coe FL, Adams-Huet B, Pak CY. *Association of urinary pH with body weight in nephrolithiasis*. *Kidney Int* 2004;65:1422-5.
- 12 Siener R, Glatz S, Nicolay C, Hesse A. *The role of overweight and obesity in calcium oxalate stone formation*. *Obes Res* 2004;12:106-13.
- 13 Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Speizer FE, Stampfer MJ. *Body size and risk of kidney stones*. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:1645-52.
- 14 Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. *Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones*. *JAMA* 2005;293:455-62.
- 15 Ramey SL, Franke WD, Shelley MC. *Relationship among risk factors for nephrolithiasis, cardiovascular disease, and ethnicity. Focus on a law enforcement cohort*. *AAOHN J* 2004;52:116-21.



- ¹⁶ Borghi L, Meschi T, Guerra A, Briganti A, Schianchi T, Allegri F, et al. *Essential arterial hypertension and stone disease*. *Kidney Int* 1999;55:2397-406.
- ¹⁷ Strazzullo P, Barba G, Vuotto P, Farinaro E, Siani A, Nunziata V, et al. *Past history of nephrolithiasis and incidence of hypertension in men: a reappraisal based on the results of the Olivetti Prospective Heart Study*. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:2232-5.
- ¹⁸ Baggio B, Priante G, Brunati AM, Clari G, Bordin L. *Specific modulatory effect of arachidonic acid on human red blood cell oxalate transport. Clinical implications in calcium oxalate nephrolithiasis*. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:S381-4.
- ¹⁹ Naya Y, Ito H, Masai M, Yamaguchi K. *Association of dietary fatty acids with urinary oxalate excretion in calcium oxalate stone-formers in their fourth decade*. *BJU Int* 2002;89:842-6.
- ²⁰ Baggio B, Budakovic A, Priante G, Gambaro G, Manzato E, Khan S. *Dietary fatty acid supplementation modulates the urinary excretion of calcium and oxalate in the rat. Insight into calcium lithogenesis*. *Nephron* 2002;91:486-91.
- ²¹ Pak CY, Sakhaee K, Moe O, Preminger GM, Poindexter JR, Peterson RD, et al. *Biochemical profile of stone-forming patients with diabetes mellitus*. *Urology* 2003;61:523-7.
- ²² Abate N, Chandalia M, Cabo-Chan AV Jr, Moe OW, Sakhaee K. *The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: novel features of renal manifestation of insulin resistance*. *Kidney Int* 2004;65:386-92.
- ²³ Vuorinen-Markkola H, Yki-Jarvinen H. *Hyperuricemia and insulin-resistance*. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:25-9.
- ²⁴ Moe OW, Abate N, Sakhaee K. *Pathophysiology of uric acid nephrolithiasis*. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002;31:895-914.
- ²⁵ Tiselius HG. *Metabolic evaluation of patients with stone disease*. *Urol Int* 1997;59:131-41.
- ²⁶ Pak CYC, Peterson R, Poindexter JR. *Adequacy of a single stone risk analysis in the medical evaluation of urolithiasis*. *J Urol* 2001;165:378-81.
- ²⁷ Tiselius HG. *Possibilities for preventing recurrent calcium stone formation: principles for the metabolic evaluation of patients with calcium stone disease*. *BJU Int* 2001;88:158-68.
- ²⁸ Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. *Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance*. *N Eng J Med* 2001;344:1343-50.
- ²⁹ Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. *Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin*. *N Eng J Med* 2002;346:393-403.
- ³⁰ Meschi T, Schianchi T, Ridolo E, Adorni G, Allegri F, Guerra A, et al. *Body weight, diet and water intake in preventing stone disease*. *Urol Int* 2004;72(Suppl 1):29-33.
- ³¹ Lewandowski S, Rodgers AL. *Idiopathic calcium oxalate urolithiasis. Risk factors and conservative treatment*. *Clin Chim Acta* 2004;345:17-34.
- ³² Curhan GC. *A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones*. *N Eng J Med* 1993;328:833-8.
- ³³ Borghi L, Meschi T, Amato F, Briganti A, Novarini A, Gianini A. *Urinary volume, water, and the recurrence in idiopathic calcium nephrolithiasis: a 5-year randomized prospective study*. *J Urol* 1996;155:839-43.
- ³⁴ Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. *Beverage use and the risk for kidney stones in women*. *Ann Intern Med* 1998;128:534-40.
- ³⁵ Keßler T, Hesse A. *Cross-over study of the influence of bicarbonate-rich mineral water on urinary composition in comparison with sodium potassium citrate in healthy male subjects*. *Br J Nutr* 2000;84:865-71.
- ³⁶ Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Spiegelman D, Stampfer MJ. *Prospective study of beverage use and the risk of kidney stones*. *Am J Epidemiol* 1996;143:240-7.
- ³⁷ Goldfarb DS, Asplin JR. *Effect of grapefruit juice on urinary lithogenicity*. *J Urol* 2001;166:263-7.
- ³⁸ Trinchieri A, Lizzano R, Bernardini P, Nicola M, Pozzoni F, Romano AL, et al. *Effect of acute load of grapefruit juice on urinary excretion of citrate and urinary risk factors for renal stone formation*. *Digest Liver Dis* 2002;34(Suppl 2):160-3.
- ³⁹ Seltzer MA, Low RK, McDonald M, Shami GS, Stoller ML. *Dietary manipulation with lemonade to treat hypocitraturia calcium nephrolithiasis*. *J Urol* 1996;156:907-9.
- ⁴⁰ Itoh Y, Yasui T, Okada A, Tozawa K, Hayashi Y, Kohri K. *Preventive effects of green tea on renal stone formation and the role of oxidative stress in nephrolithiasis*. *J Urol* 2005;173:271-5.
- ⁴¹ McHarg T, Rodgers A, Charlton K. *Influence of cranberry juice on the urinary risk factors for calcium oxalate kidney stone formation*. *BJU Int* 2003;92:765-8.
- ⁴² Keßler T, Jansen B, Hesse A. *Effect of blackcurrant, cranberry, and plum juice consumption on risk factors associated with kidney stone formation*. *Eur J Clin Nutr* 2002;56:1020-2.
- ⁴³ Curhan GC. *Dietary calcium, dietary protein, and kidney stone formation*. *Miner Electrolyte Metab* 1997;23:261-4.
- ⁴⁴ Borghi L, Schianchi T, Meschi T, Guerra A, Allegri F, Maggione U, et al. *Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria*. *N Eng J Med* 2002;346:77-84.
- ⁴⁵ von Unruh GE, Voss S, Sauerbruch T, Hesse A. *Dependence of oxalate absorption on the daily calcium intake*. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1567-73.
- ⁴⁶ Curhan GC, Willett WC, Knight EL, Stampfer MJ. *Dietary factors and the risk of incident kidney stones in younger women. Nurses' health Study II*. *Arch Intern Med* 2004;164:885-91.
- ⁴⁷ Heller HJ. *The role of calcium in the prevention of kidney stone*. *J Am Coll Nutr* 1999;18:S373-8.
- ⁴⁸ Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. *Dietary factors and the risk of incident kidney stones men. New insights after 14 years of follow-up*. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:3225-32.

- ⁴⁹ Hiatt RA, Ettinger B, Caan B, Quesenberry CP Jr, Duncan D, Citron JT. *Randomized controlled trial of low animal protein, high fiber diet in the prevention of recurrent calcium oxalate kidney stones.* Am J Epidemiol 1996;144:25-33.
- ⁵⁰ Giannini S, Nobile M, Sartori L, Dalle Carbonare L, Ciuffreda M, Corro P, et al. *Acute effects of moderate dietary protein restriction in patients with idiopathic hypercalciuria and calcium nephrolithiasis.* Am J Clin Nutr 1999;69:267-71.
- ⁵¹ Martini LA, Wood RJ. *Should dietary calcium and protein be restricted in patients with nephrolithiasis?* Nutr Rev 2000;58:111-7.
- ⁵² Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G. *Purine-rich foods, dairy and protein intake, and risk of gout in men.* N Eng J Med 2004;350:1093-103.
- ⁵³ Lemann J, Piering WF, Lennon EJ. *Possible role of carbohydrate-induced calciuria in calcium oxalate kidney-stone formation.* N Eng J Med 1969;280:232-7.
- ⁵⁴ Reddy ST, Wang CY, Sakhaee K, Brinkley L, Pak CY. *Effect of low-carbohydrate high-protein diets on acid-base balance, stone-forming propensity, and calcium metabolism.* Am J Kidney Dis 2002;40:265-74.
- ⁵⁵ Pak CV, Peterson RD, Poindexter J. *Prevention of spinal bone loss by potassium citrate in cases of calcium urolithiasis.* J Urol 2002;168:31-4.
- ⁵⁶ Siener R, Heynck H, Hesse A. *Calcium-binding capacities of different brans under simulated gastrointestinal pH conditions. In vivo study with ⁴⁵Ca.* J Agric Food Chem 2000;49:594-9.
- ⁵⁷ Sakhaee K, Harvey JA, Padalino PK, Whitson P, Pak CY. *The role of salt abuse on the risk for kidney stone formation.* J Urol 1993;150:310-2.
- ⁵⁸ Abdulhadi MH, Hall PM, Stroom SB. *Can citrate therapy prevent nephrolithiasis?* Urology 1993;41:221-4.
- ⁵⁹ Berg C, Larsson L, Tiselius HG. *Effects of different doses of alkaline citrate on urinae composition and crystallization of calcium oxalate.* Urol Res 1990;18:13-6.
- ⁶⁰ Kato Y, Yamaguchi S, Yachiku S, Nakazono S, Hori J, Wada N, et al. *Changes in urinary parameters after oral administration of potassium-sodium citrate and magnesium oxide to prevent urolithiasis.* Urology 2004;63:7-12.
- ⁶¹ Meschi T, Maggiore U, Fiaccadori E, Schianchi T, Bosi S, Adorni G, et al. *The effect of fruits and vegetables on urinary stone risk factors.* Kidney Int 2004;66:2402-10.
- ⁶² Menon M, Mahle CJ. *Oxalate metabolism and renal calculi.* J Urol 1982;127:148-51.
- ⁶³ Auer BL, Auer D, Rodgers AL. *The effect of ascorbic acid ingestion on the biochemical and physico-chemical risk factors associated with calcium oxalate kidney stone formation.* Clin Chem Lab Med 1998;36:143-7.
- ⁶⁴ Pearle MS, Roehrborn CG, Pak CY. *Meta-analysis of randomized trials for medical prevention of calcium oxalate nephrolithiasis.* J Endourol 1999;13:679-85.
- ⁶⁵ Ahlstrand C, Sandvall K, Tiselius HG. *Prophylactic treatment of calcium stone formers with hydrochlorothiazide and magnesium.* In: Tiselius HG, ed. *Renal stones-aspects on their formation, removal and prevention.* Proceedings of the Sixth European Symposium on Urolithiasis. Stockholm: Linköping University 1995, pp. 195-197.
- ⁶⁶ Delvecchio DC, Preminger GM. *Medical management of stone disease.* Curr Opin Urol 2003;13:229-33.
- ⁶⁷ Ruml LA, Pak CY. *Effect of potassium magnesium citrate on thiazide-induced hypokalemia and magnesium loss.* Am J Kidney Dis 1999;34:107-13.
- ⁶⁸ Frassetto LA, Nash E, Morris RC Jr, Sebastian A. *Comparative effects of potassium chloride and bicarbonate on thiazide-induced reduction in urinary calcium excretion.* Kidney Int 2000;58:748-52.
- ⁶⁹ Ettinger B, Tang A, Citron JT, Livermore B, Williams T. *Randomised trial of allopurinol in the prevention of calcium oxalate calculi.* NEJM 1986;315:1386-9.

Parole chiave

Obesità • Rischio cardiovascolare • Prevenzione

Key words

Obesity • Cardiovascular risk • Prevention

Introduzione**Obesità e Medicina Generale**

L'obesità è una malattia cronica, ad elevato rischio di morbilità e mortalità, socialmente stigmatizzata e molto costosa: è, inoltre, difficilmente curabile e questo favorisce il chiaro aumento della sua prevalenza in tutto il mondo.

L'argomento è di forte interesse e pertinenza per il Medico di Medicina Generale (MMG) per molteplici ragioni:

- l'obesità è un problema oramai epidemico nei Paesi industrializzati. In Italia la rilevazione ISTAT (2000) indica che la prevalenza del sovrappeso è passata al 33,1% (41% negli uomini e 25,7% nelle donne), mentre quella dell'obesità al 9,7% (9,5% negli uomini e 9,9% nelle donne). È da rilevare che questi dati possono sottostimare la reale prevalenza dell'obesità in Italia, in quanto il peso e l'altezza dei partecipanti allo studio non sono stati misurati, ma riferiti dai soggetti. Si sa che con questo metodo si può avere una sottostima del 50% della prevalenza dell'obesità perché le persone tendono a riferire un'altezza più elevata ed un peso più basso. Dati della Medicina Generale (MG) (*Data Base Health Search al 30-10-2002, base line di 216.050 soggetti*) indicano prevalenze nettamente superiori per quanto riguarda l'obesità (intorno al 19%), mentre i soggetti sovrappeso sono circa il 35% (Tab. I). Pertanto, in media, un MMG con 1.500 pazienti assiste circa 160 soggetti obesi e almeno il doppio in sovrappeso;

Gerardo Medea

Area Metabolica, SIMG Brescia

Corrispondenza

medea.gerry@numerica.it

La terapia farmacologica dell'obesità: nuove e possibili strategie di intervento in Medicina Generale

Tabella I. Prevalenza obesità/sovrappeso Health Search 2002 (base 216.050 soggetti).

BMI	Femmine	Maschi
19-25	48,6%	37,2%
Sovrappeso 25,1-29,9	31,8%	44,2%
Obesità ≥ 30	19,6%	18,6%

- l'obesità è un problema cronico (come l'ipertensione, il diabete e l'artrosi ...) e come tale necessità di continuità assistenziale e di un approccio olistico. Essa, inoltre, si accompagna a molteplici effetti metabolici e cardiovascolari negativi (insulinoresistenza, diabete tipo 2, dislipidemia, ipertensione) e gravi complicanze, che non risparmiano quasi nessun organo ed apparato. L'assistenza ad un paziente obeso ha bisogno, pertanto, dell'intervento integrato di diverse figure sanitarie. Questo modello di cura è tipico del setting della MG;
- in un certo numero di soggetti, infine, l'obesità può essere prevenuta con modificazioni positive dello stile di vita (dieta e attività fisica) e in questo ambito i MMG possono giocare, com'è noto, un ruolo prioritario.

Ma se da un lato si sono compiuti importanti progressi circa la conoscenza di alcuni dei complessi meccanismi fisiopatologici implicati nella comparsa dell'obesità (come l'identificazione della leptina), dall'altro la terapia non può vantare altrettanti successi.

La motivazione dei fallimenti terapeutici è materia di



gran discussione, ma può essere contenuta nella considerazione che l'obesità coinvolge il paziente in ogni possibile sua dimensione, e così il trattamento deve considerare tutti i fattori eziopatogenetici ed articolarsi su livelli multidimensionali. In particolare non bisogna mai dimenticare che il paziente obeso è in genere portatore di numerosi altri disturbi metabolici e quindi è molto spesso ad alto rischio di sviluppare un diabete mellito tipo 2 ed eventi cardiovascolari acuti. Non è infrequente, pertanto, che questi pazienti richiedano politerapie farmacologiche, con gli inevitabili problemi di compliance, effetti collaterali, interazioni farmacologiche e costi.

Quali farmaci per l'obesità e per quali pazienti

L'uso (e l'efficacia) dei farmaci nella terapia dell'obesità è tuttora oggetto di controversie, ma non vi sono dubbi che un loro impiego accorto ed appropriato può essere di grande utilità nei programmi di trattamento multidisciplinare dell'obesità.

Infatti:

- bisogna abbandonare l'errata credenza che l'obesità sia "solo e sempre" la conseguenza di cattive abitudini alimentari e dell'ottuso comportamento del paziente e che, quindi, sia sufficiente mettersi a dieta per risolvere il problema;
- l'obesità è uno stato morboso a forte componente genetica che deve essere curato (con o senza farmaci) per tutta la vita. La necessità del controllo a lungo termine del peso, piuttosto che la sua drastica diminuzione, sconfessa l'uso di farmaci a solo scopo dimagrante. Poiché il peso è usualmente recuperato quando il farmaco viene sospeso, ha poco senso adoperare farmaci per l'obesità nel breve termine. Come il trattamento dell'ipertensione, del diabete e delle dislipidemie deve continuare per tempi indefiniti, così, per i pazienti obesi il trattamento dovrebbe essere cronico. Si può, in definitiva, affermare che il farmaco, da solo, può dare risultati limitati al tempo della sua somministrazione. Se esso è, però, inserito nel contesto di un modello integrato, che associ i programmi nutrizionali all'attività fisica e che utilizzi soprattutto finalità educative, allora esso può costituire uno strumento di grande utilità e dare buoni risultati;
- recenti dati di letteratura dimostrano che alcuni farmaci hanno effetti positivi non solo sul calo di peso, ma anche su molti parametri metabolici e cardiovascolari (alcuni dei quali rientrano tra i criteri diagnostici della sindrome metabolica), con una netta riduzione del rischio cardiovascolare.

Un quesito molto intrigante per i MMG (e non solo) è allora "se sia possibile identificare in mezzo all'enorme numero di soggetti obesi, un sottogruppo di pazienti eleggibile ad una terapia cronica con farmaci antiobesità", con l'obiettivo di ridurre non solo il peso corporeo in modo significativo e mantenerlo stabile nel tempo, per evitare l'aumento che caratteristicamente si verifica alla sospensione del trattamento, ma anche per ridurre:

- l'incidenza del diabete mellito tipo 2 (patologia nota per il suo forte impatto negativo sulla salute e per i suoi alti costi, diretti ed indiretti);
- il rischio cardiovascolare (e quindi la comorbilità associata all'obesità) attraverso gli effetti positivi su alcuni parametri metabolici e cardiovascolari (glicemia, assetto lipidico, pressione arteriosa) permettendo di ridurre il numero e/o i dosaggi dei farmaci cardiovascolari necessari per raggiungere i goal terapeutici.

Sono stati pubblicati di recente in letteratura molti lavori scientifici, i quali dimostrano che alcuni farmaci, in grado di ridurre il peso corporeo (come effetto principale = orlistat o secondario = acarbose, metformina), possiedono tutte (o in parte) queste caratteristiche.

Ecco una breve review delle più importanti e recenti evidenze.

1. Nello STOP-NIDDM trial 1.429 partecipanti – età media 55 anni, indice di massa corporea (BMI) medio 31 kg/mq – con intolleranza glucidica (IGT) sono stati randomizzati in doppio cieco a ricevere acarbose (un inibitore dell'alfa glucosidasi intestinale in grado di ridurre l'assorbimento di glucosio) o un placebo. Dopo un *follow-up* medio di 3,3 anni è stata rilevata una riduzione del rischio relativo (RR) della progressione a diabete di tipo 2 del 25% nel gruppo trattato con Acarbose rispetto a quello con Placebo. La riduzione assoluta del rischio nel gruppo trattato con Acarbose è stata del 9%. L'effetto è stato indipendente rispetto all'età, il BMI e il sesso. Importanti risultati si sono osservati anche a proposito degli *end point* secondari. Nel gruppo trattato con Acarbose rispetto al gruppo placebo si è osservata una riduzione del 91%, del RR d'Infarto del miocardio, una minore incidenza della comparsa d'ipertensione, ed in generale una riduzione di tutti gli eventi cardiovascolari^{1,2}.
2. Nel *Diabetes Prevention Program* (DPP)³⁻⁵ i 3.234 soggetti arruolati (età media 51 anni, BMI medio 34) non diabetici ma con IGT, sono stati randomizzati ad uno dei tre bracci di intervento, che comprendevano un gruppo di intensiva azione di "counseling" sull'alimentazione e sull'attività fisica, e due gruppi con trattamento farmacologico, di cui il primo con Metformina ed il secondo con Placebo. In questi ultimi due il farmaco era associato a raccomandazioni generiche



sull'alimentazione e sull'attività fisica. Dopo un periodo di follow-up medio di 2,8 anni è stata osservata una riduzione del RR nella progressione a diabete del 58% nel gruppo "lifestyle" (incidenza assoluta del 4,8%), e del 31% nel gruppo "metformina" (incidenza assoluta del 7,8%) rispetto al gruppo di controllo (incidenza assoluta del 11,0%). In media circa il 50% del gruppo *lifestyle* ha raggiunto l'obiettivo del 7% o più di calo ponderale. Nel gruppo trattato con metformina il calo di peso è stato in media di 2,1 kg (0,1 kg nel gruppo placebo, $p < 0,001$).

3. Nello studio UKPDS 34⁶ il controllo glicemico intensivo con metformina nei soggetti diabetici tipo 2 sovrappeso-obesi ha ridotto in modo rilevante il rischio per tutti gli eventi correlati al diabete, la morte per tutte le cause e l'infarto del miocardio (Tab. II). Per inciso, bisogna ricordare che l'uso di acarbose e metformina sia per la prevenzione primaria del diabete sia per la terapia dell'obesità non è ancora autorizzato.

Tabella II. Risultati UKPDS 34.

Mortalità complessiva	-36%	$p = 0,011$
Mortalità connessa al diabete	-42%	$p = 0,017$
Ogni evento connesso al diabete	-32%	$p = 0,002$
Complicanze microvascolari	-27%	$p = 0,19$
Infarto del miocardio	-39%	$p = 0,01$

- nei soggetti con IGT - dell'incidenza del diabete mellito tipo 2 (RR -37%) - contrariamente a quanto emerso dallo studio DPP, dove lo stile di vita è risultato più efficace della metformina - sia nel calo di peso (-11,4 kg vs. -7,5 kg ad un anno e -5,8 kg vs. -3,0 kg dopo 4 anni, $p < 0,001$) sia nel miglioramento degli altri fattori di rischio cardiovascolare. In particolare, i risultati dopo 4 anni di trattamento sono stati i seguenti (gruppo sperimentale vs. gruppo placebo):
 - variazione percentuale del colesterolo totale: -7,9% vs. -2,3%, $p < 0,01$;

Farmaci antiobesità in commercio in Italia

Sibutramina (Ectiva, Reductil)

Agisce a livello centrale inibendo il reuptake della serotonina e noradrenalina, esaltando il senso di sazietà e a livello periferico (sul tessuto adiposo bruno) aumentando in modo lieve il dispendio energetico per incremento della termogenesi.

La Sibutramina (10-20 mg al dì) aumenta gli effetti positivi sul calo di peso corporeo di una dieta a basso contenuto calorico fino ad un anno di trattamento⁷ riducendolo di circa il 5-10% rispetto a quello di partenza.

La Sibutramina, entrata in commercio in Italia nell'aprile del 2001, è stata ritirata dopo 11 mesi per la segnalazione di 50 reazioni avverse di cui 2 fatali. Nell'agosto 2002 la Sibutramina è stata riammessa in commercio, ma la sua prescrizione (ricetta non ripetibile) è riservata solo agli specialisti in Cardiologia, Diabetologia, Endocrinologia, Medicina interna e Scienza dell'alimentazione.

L'uso della Sibutramina è stato, infatti, collegato ad un aumento medio della pressione arteriosa sistolica e diastolica di 2-3 mmHg e della frequenza cardiaca di 3-7 batt/min (scheda tecnica) e per questo, secondo quanto comunicato dal Ministero della Salute, non è stata esclusa la possibilità che la sibutramina si associ ad un rilevante aumento del rischio cardiovascolare, sebbene molte delle reazioni avverse sembrano insorte in pazienti che non dovevano assumere la sostanza⁸.

Orlistat (Xenical)

È l'unico farmaco ora prescrivibile dai MMG (con ricetta medica ripetibile). Inibisce le lipasi pancreatiche, ostacolando l'idrolisi dei grassi introdotti con la dieta e la loro trasformazione in trigliceridi. Pertanto Orlistat è in grado di ridurre del 30% l'assorbimento dei trigliceridi introdotti con la dieta che sono eliminati con le feci, mentre non ha effetti sul sistema nervoso centrale e sulla riduzione dell'appetito.

4. Nello studio XENDOS⁹ randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 4 anni, 3.304 pazienti obesi (BMI ≥ 30) con normale (79%) o ridotta (21%) tolleranza al glucosio, sono stati randomizzati a ricevere Orlistat 120 mg o placebo 3 volte al dì, in associazione ad interventi sullo stile di vita. Orlistat si è dimostrato più efficace, rispetto alla sola modificazione dello stile di vita, sia nella riduzione

- variazione percentuale del colesterolo LDL: -12,8% vs. -5,1%, $p < 0,01$;
- variazione percentuale del rapporto LDL/HDL -0,6% vs. -0,4%, $p < 0,01$;



- PA sistolica: -4,9 mmHg vs. -3,4 mmHg, $p < 0,01$;
- PA diastolica: -2,6 mmHg vs. -1,9 mmHg, $p < 0,01$;
- circonferenza vita: -6,4 cm vs. -4,4 cm, $p < 0,01$.

I livelli di HDL hanno subito un incremento inferiore nei pazienti trattati con Orlistat. Tali risultati sono molto probabilmente legati all'effetto combinato della dieta, del calo di peso e dell'esercizio fisico.

- Lo studio tedesco di sorveglianza *post-marketing* **XXL**¹⁰ è stato condotto in condizioni naturalistiche di "vita reale". 15.549 pazienti obesi (BMI medio 34,7), seguiti prevalentemente dai MMG, sono stati trattati (per una media di 7,1 mesi) con Orlistat 120 mg tid, in associazione ad una dieta moderatamente ipocalorica (nel 73% della popolazione globale) e/o attività fisica nel 53% dei pazienti. Il 12% dei soggetti ha usato Orlistat senza alcuna misura aggiuntiva. La maggior parte dei pazienti presentava comorbilità. L'87% dei pazienti trattati ha perso almeno il 5% di peso e la metà di loro almeno il 10%. Contemporaneamente si è ottenuto un marcato miglioramento di tutti i fattori di rischio cardiovascolare (Tab. III). Tali effetti hanno consentito l'interruzione della terapia nel 31% dei casi trattati con farmaci ipolipemizzanti, del 18% di quelli con antipertensivi e del 16% con antidiabetici orali, e una riduzione del dosaggio rispettivamente nel 15%, 8% e 18% dei casi.
- Nello studio *Olicardia*¹¹ prospettico, multicentrico, randomizzato, in aperto, 126 pazienti non affetti da patologia cardiovascolare sono stati trattati con Orlistat 120 tid in associazione ad una dieta moderatamente ipocalorica o con sola dieta. L'obiettivo dello studio era di valutare l'effetto del farmaco sul rischio cardiovascolare in pazienti con sindrome metabolica (secondo i criteri del NCEP ATP III) e diabete tipo 2. Al termine dei 6 mesi di trattamento la percentuale di pazienti con *Sindrome Metabolica* è risultata signifi-

Tabella III. Risultati studio **XXL** sui fattori di rischio cardiovascolare.

- Variazione percentuale del colesterolo totale: -11,1% (-8,8% pazienti senza dislipidemia, -13,4% pazienti con dislipidemia)
- Variazione percentuale del colesterolo LDL: -11,6% (-8,1% pazienti senza dislipidemia, -14,4% pazienti con dislipidemia)
- Variazione percentuale del colesterolo HDL: +11,1% (+9,4% pazienti senza dislipidemia, +12,6% pazienti con dislipidemia)
- Variazione percentuale dei trigliceridi: -14,4% (-10,6% pazienti senza dislipidemia, -18,3% pazienti con dislipidemia)
- PA sistolica: -8,7 mmHg (-5,9 mmHg pazienti senza ipertensione, -12,9 mmHg pazienti con ipertensione)
- PA diastolica: -5,1 mmHg (-3,3 mmHg pazienti senza ipertensione, -7,6 mmHg pazienti con ipertensione)
- Variazione percentuale glicemia: -7,5% (-5,1% pazienti senza diabete, -15% pazienti con diabete)

cativamente inferiore nel gruppo trattato col Orlistat (65% vs. 91%; $p < 0,0001$) con una significativa riduzione del rischio cardiovascolare, calcolato mediante il calcolatore di rischio del motore UKPDS (-50% vs. -4,5%; $p < 0,0001$) (Tab. IV e Fig. 1).

Tabella IV. Risultati studio *Olicardia*.

	Variazione % rispetto al basale		p vs. sola dieta
	Orlistat® + dieta	Solo dieta	
Peso corporeo	-6,0%	-4,5%	0,0001
Circonferenza vita	-8,0%	-2,9%	< 0,0001
Glicemia a digiuno	-25,0%	-1,0%	< 0,0001
HbA _{1c}	-20,0%	-10,1%	< 0,0001
Colesterolo totale	-10,5%	-1,7	< 0,0001
Colesterolo LDL	-13,8%	-2,6%	0,0345
Pressione sistolica	-5,6%	-2,2%	0,024

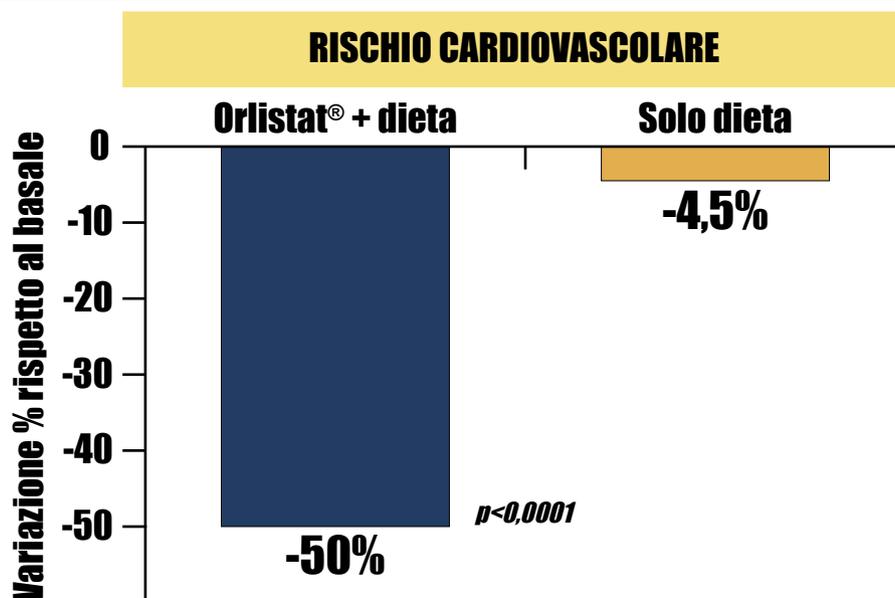
- In un recente studio¹² randomizzato, in doppio cieco, placebo controllato con Orlistat, il controllo metabolico, la sensibilità insulinica, la distribuzione del grasso periviscerale e il contenuto lipidico epatico e muscolare



Conclusioni

I soggetti ad alto rischio cardiovascolare e/o per diabete mellito tipo 2 sono molto spesso obesi.

Figura 1. Riduzione del rischio cardiovascolare nei pazienti dello studio XXL.



sono stati valutati in 39 volontari con diabete tipo 2, nei quali il trattamento con qualsiasi farmaco antidiabetico è stato sospeso un mese prima della randomizzazione. Alla fine del trattamento, durato 6 mesi, comprendente interventi comportamentali più placebo od Orlistat, nel gruppo trattato si è verificato un significativo miglioramento dell'emoglobina glicata ($p < 0,001$) e, a parità di calo ponderale, dei livelli di acidi grassi liberi (FFA, *free fatty acid*) e dell'insulinoresistenza.

Nota: tollerabilità dell'Orlistat

In tutti gli studi con Orlistat, la tollerabilità del farmaco è stata buona. Gli effetti collaterali più frequenti sono stati quelli gastrointestinali (steatorrea, perdite oleose, urgenza defecatoria, flatulenza, aumento numero scariche), che rimangono una delle principali limitazioni all'uso della molecola e si presentano abbastanza frequentemente soprattutto nei pazienti che non seguono una corretta alimentazione.

Questi effetti collaterali sono stati la causa probabilmente di una parte dei casi di *drop-out* osservati (1,1% nell'olicardia, 8% nello xendos controllare).

Questi eventi compaiono soprattutto nelle prime fasi del trattamento e sono in genere transitori. La prevalenza e l'entità dei disturbi è direttamente proporzionale al contenuto in lipidi della dieta.

In questi pazienti la politerapia, quasi sempre necessaria, rappresenta un serio dilemma medico a causa dei problemi di compliance, degli effetti collaterali, delle possibili interazioni farmacologiche e degli alti costi per il Sistema Sanitario Nazionale.

In questi casi, ci sembra affascinante l'ipotesi di utilizzare un farmaco capace di ottenere oltre ad un calo di peso anche un miglioramento dei fattori di rischio cardiovascolare (glicemia, pressione arteriosa e dislipidemia) e dell'incidenza di diabete mellito tipo 2.

I soggetti che, alla luce delle evidenze descritte, meglio si potrebbero avvantaggiare di tale trattamento sono gli obesi ($BMI \geq 30$) con IGT e/o sindrome metabolica (ma senza diabete mellito).

Se altre solide evidenze confermeranno questa supposizione, anche soprattutto in relazione agli *end-point* primari (eventi cardiovascolari e mortalità), questo approccio terapeutico è interessante per i MMG, che si trovano sempre più spesso a gestire complesse politerapie farmacologiche. Innegabili, infatti, potrebbero essere le conseguenze positive sulla compliance, sulla riduzione degli effetti collaterali e delle spese per farmaci.

Bibliografia

- 1 Chiasson JL, Gomis R, Hanefeld M, Josse RG, Karasik A, Laakso M. *The STOP-NIDDM Trial: an international study on the efficacy of an alpha-glucosidase inhibitor to prevent type 2 diabetes in a population with impaired glucose tolerance: rationale, design, and preliminary screening data: Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus*. *Diabetes Care* 1998;21:1720-5.
- 2 Chiasson J-L, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M, for the STOP-NIDDM Trial Research Group. *Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial*. *Lancet* 2002;359:2072-7.
- 3 Diabetes Prevention Research Group. *Reduction in the evidence of type 2 diabetes with life-style intervention or metformin*. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
- 4 The Diabetes Prevention Program. *Design and methods for a clinical trial in the prevention in type 2 diabetes*. *Diabetes Care* 1999;22:623-34.
- 5 The Diabetes Prevention Program Research Group. *The Diabetes Prevention Program: baseline characteristics of the randomized cohort*. *Diabetes Care* 2000;23:1619-29.
- 6 UKPDS Study Group. *Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complication in overweight patient with type 2 diabetes*. *Lancet* 1998;352:854-65.
- 7 Philip W, Astrup A, Finer N, Hilsted J, Kopelman P. *Effetto di sibutramina sul mantenimento del peso corporeo dopo calo ponderale: uno studio randomizzato*. *Lancet* 2000;356:2119-25.
- 8 Sito Ministero Salute <http://www.ministerosalute.it/medicinali/farmacovigilanza>
- 9 Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. *XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to life-style changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients*. *Diabetes Care* 2004;27:155-61.
- 10 Wirth A. *Reduction of body weight and co-morbidities by Orlistat: The XXL – Primary Health Care Trial*. *Diabetes Obes Metab* 2005;7:21-7.
- 11 Didangelos TP, Thanopoulou AK, Bousboulas SH, Sambanis CL, Athyros VG, Spanou EA, et al. *The ORLIsat and Cardiovascular Risk Profile in Patients with Metabolic Syndrome and Type 2 DIAbetes (ORLICARDIA) Study*. *Cur Med Res and Opin* 2004;20:1393-401.
- 12 Kelley DE. *Effetti di un calo ponderale moderato e di Orlistat sulla resistenza insulinica*. *Diabetes Care* 2004;27:33-40.



Parole chiave

Glicemia postprandiale • Alfa glucosidasi inibitori

Key words

Postprandial glycaemia • Alpha glucosidase inhibitors

Riassunto

Evidenze sempre crescenti suggeriscono che lo stato metabolico postprandiale sia un fattore rilevante per lo sviluppo dell'aterosclerosi. Nel diabete, la fase postprandiale è caratterizzata da un rapido e notevole incremento dei livelli glicemici, e la possibilità che i picchi iperglicemici postprandiali possano essere importanti per l'insorgenza di complicanze cardiovascolari ha recentemente ricevuto una grande attenzione. Sia studi di tipo epidemiologico che studi preliminari di intervento hanno mostrato che l'iperglicemia postprandiale è un fattore di rischio diretto ed indipendente per la malattia cardiovascolare. La maggior parte di fattori di rischio cardiovascolari sono alterati durante la fase postprandiale del paziente diabetico, ed influenzati direttamente da un picco acuto di incremento glicemico.

Nel presente articolo gli Autori ripercorrono le tappe della ricerca epidemiologica, fisiopatologica e di intervento clinico che supportano tale condizione, e i possibili strumenti farmacologici di maggiore efficacia, riportando anche i risultati di recenti studi di sorveglianza farmacologica postmarketing sugli inibitori dell'alfa-glucosidasi.

Summary

Type 2 diabetes is characterized by the presence of both fasting and postmeal hyperglycemia. It is widely accepted

**Marco A. Comaschi,
Antonio Ceriello***

Dipartimento di Medicina Interna
P.O. Genova Ponente – ASL 3 Genova;

* Università di Warwick, UK

Il controllo dell'iperglicemia postprandiale: perché e come

that hyperglycemia in type 2 diabetes arises as a result of several key metabolic abnormalities. Inadequate insulin secretion and impaired insulin responsiveness (insulin resistance) are considered major pathophysiologic defects. The latter are key defects that contribute significantly to postmeal hyperglycemia in diabetes.

Although fasting hyperglycemia is used commonly to diagnose type 2 diabetes, there is increasing interest in the role of postprandial blood glucose for both the diagnosis and management of type 2 diabetes. Postprandial hyperglycemia develops early in the course of type 2 diabetes and is often evident even before fasting plasma glucose elevations are seen. In addition, postprandial blood glucose is a marker of glycemic burden and is as predictive or more predictive of the risk for complications of diabetes when compared with fasting plasma glucose. In this review, we detail the postulated role of postprandial blood glucose in type 2 diabetes – emphasizing the role of postprandial blood glucose control as a means to improve the management of type 2 diabetes. A review of the therapeutic options is included, even by postmarketing surveillance studies about alpha glucosidase inhibitors.

La relazione esistente tra la macroangiopatia e la glicemia basale è molto più debole di quella che si osserva con la microangiopatia ¹. Ciò è stato riscontrato sia in studi trasversali che longitudinali, e tali dati sostengono l'ipotesi che la sola glicemia basale e l'HbA_{1c} non sono in grado di descrivere a sufficienza il disordine glicemico presente nel diabete ed il suo impatto sulla malattia car-

diovascolare. In aggiunta a tali fattori, è stata recentemente valutata con attenzione la relazione esistente tra la glicemia postprandiale e gli eventi riconducibili alla patologia cardiovascolare.

Da un punto di vista epidemiologico lo studio *Hoorn* ², l'*Honolulu Heart Study* ³, il *Chicago Heart Study* ⁴, ed, infine, lo studio DECODE (*Diabetes Epidemiology Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe*) ⁵ hanno chiaramente dimostrato che il livello di glicemia 2 ore dopo un carico orale di glucosio è un predittore molto sensibile e potente di rischio cardiovascolare. Tale evidenza è stata successivamente anche confermata da due importanti metanalisi. La prima, di Coutinho et al. ⁶ ha preso in esame studi su un totale di quasi 96.000 soggetti. La seconda, che coinvolgeva più di 20.000 soggetti, ha raccolto i dati dello studio Whitehall, del *Paris Prospective Study*, e dello studio finlandese sui poliziotti ⁷. Il probabile ruolo dell'iperglicemia postprandiale come fattore di rischio indipendente è stato anche sostenuto dal *Diabetes Intervention Study*, che ha mostrato come l'iperglicemia postprandiale sia un predittore di infarto del miocardio in soggetti con diabete di tipo 2 ⁸ e da un altro studio, che rileva l'associazione tra l'iperglicemia postprandiale e l'ispessimento medio intimale carotideo ⁹. Una prova interessante viene anche da uno studio che dimostra come l'ispessimento mediointimale carotideo non sia solo correlato ai livelli di glicemia postprandiale, ma più in particolare con i picchi iperglicemici durante una prova da carico orale di glucosio ¹⁰. In questo studio i picchi iperglicemici venivano definiti come la differenza tra il livello massimo di glicemia raggiunto durante il test, indipendentemente dal momento in cui era stato raggiunto, ed i valori della glicemia basale a digiuno. Tutti gli studi di tipo epidemiologico su questo argomento sono riassunti nella Tabella I.



Uno dei più importanti problemi riguardo al ruolo dell'iperglicemia postprandiale nella malattia cardiovascolare è stato, finora, quello dell'assenza di studi di intervento, ma le evidenze stanno ora iniziando ad arrivare. Lo STOP-NIDDM ha presentato interessanti dati che rilevano come il trattamento di soggetti con alterata tolleranza agli idrati di carbonio con l'inibitore dell'alfa glucosidasi acarbose, una molecola che riduce in modo specifico l'iperglicemia postprandiale, sia associato non solo con una riduzione del 36% del rischio relativo (RR) di progressione verso il diabete manifesto, ma anche con una riduzione del 34% del RR di sviluppare nuovi casi di ipertensione e del 49% di andare incontro ad eventi cardiovascolari maggiori ^{11,12}. Inoltre, in un sottogruppo di pazienti, l'ispessimento mediointimale della carotide venne valutato prima della randomizzazione, ed al termine dello studio ¹³. La terapia con acarbose era associata con una riduzione significativa nella progressione dell'ispessimento della parete carotidea, un marker surrogato, comunemente accettato come indice di aterosclerosi. Infine, in una recente metanalisi di pazienti diabetici di tipo 2, la terapia con acarbose era associata con una significativa riduzione del numero di eventi cardiovascolari, anche dopo aver aggiustato l'analisi statistica per gli altri fattori di rischio ¹⁴. Il gruppo italiano di Napoli ha, infine, pubblicato su *Circulation* nel 2004 un'importante esperienza in cui si dimostra come un trattamento mirato al controllo dell'iperglicemia postprandiale sia in grado di ridurre sensibilmente e significativamente la progressione dell'ispessimento mediointimale carotideo ¹⁵. Un'ulteriore prova del ruolo della iperglicemia

Tabella I. Studi epidemiologici che mostrano un'associazione tra l'iperglicemia postprandiale con il rischio cardiovascolare e la mortalità.

<i>Hoorn Study</i>	Glicemia a 2 ore dal carico miglior predittore della mortalità rispetto alla HbA _{1c}	2
<i>Honolulu Heart Program</i>	La glicemia ad un'ora dal pasto predice la malattia coronarica	3
<i>Chicago Heart Study</i>	Glicemia a 2 ore dal carico predice la mortalità per ogni causa	4
DECODE	L'elevata glicemia dopo 2 ore dal carico è associata con un aumento rischio di morte, in modo indipendente dalla glicemia a digiuno	5
<i>Coutinho et al.</i>	Glicemia a 2 ore dal carico associata con Cardiopatia Ischemica	6
<i>Whitehall Study, Paris Prospective Study and Helsinki Policemen Study</i>	Glicemia a 2 ore dal carico predice la mortalità per ogni causa e per cardiopatia ischemica	7
<i>Diabetes Intervention Study</i>	La glicemia dopo un pasto e non quella a digiuno è associata con cardiopatia ischemica	8

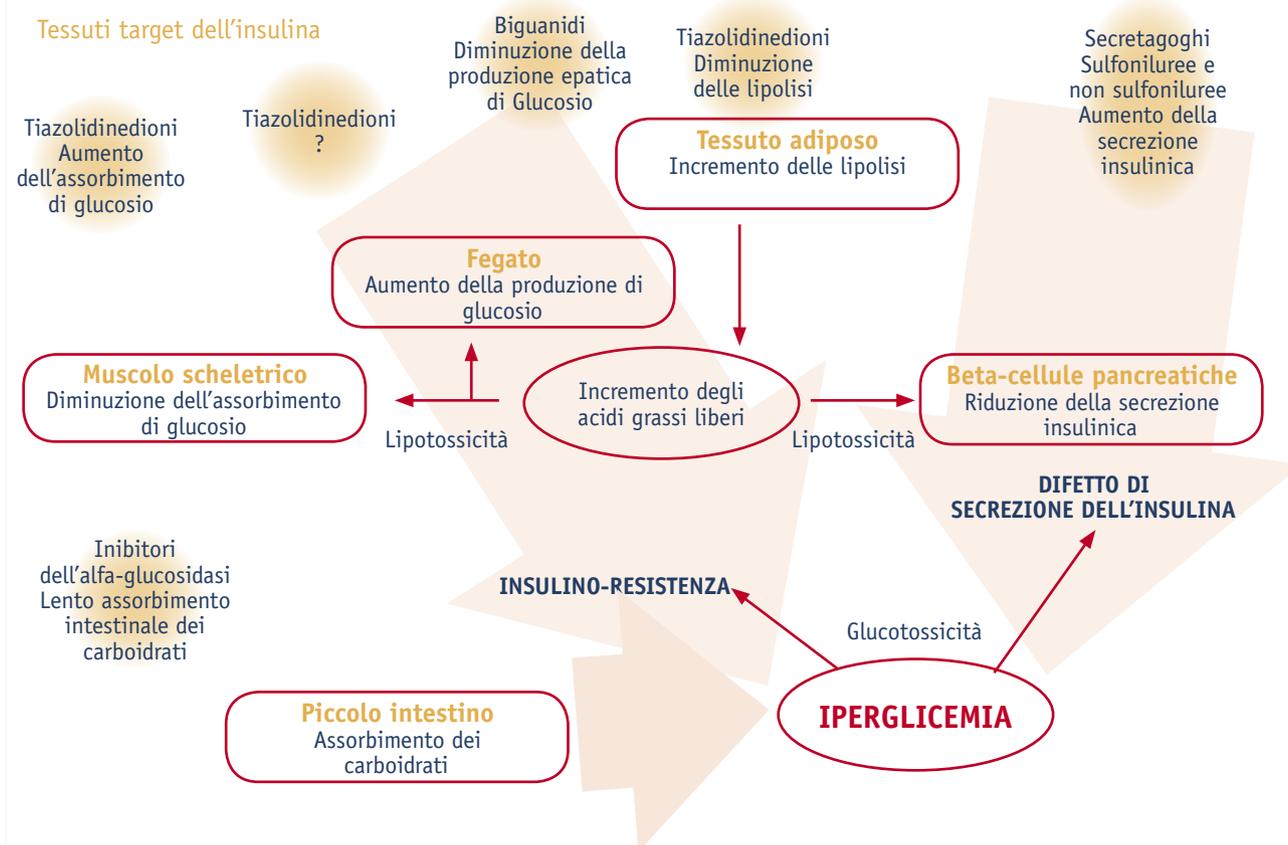
postprandiale nella genesi delle complicanze diabetiche, anche microangiopatiche, è venuto dalla recente presentazione di dati del *Diabetes Prevention Program* americano

al Congresso dell'*American Diabetes Association* a S. Diego nel giugno di quest'anno, che ha rilevato la presenza di retinopatia nel 12% della casistica dello studio, rappresentata esclusivamente da soggetti non ancora diabetici, ma semplicemente affetti da ridotta tolleranza agli idrati di carbonio (dati non ancora pubblicati). Sempre a S. Diego, il rilievo, nello studio EDIC (*Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications*), che il buon controllo ottenuto molti anni prima dai diabetici di tipo 1 seguiti durante il DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*) correlava con una minore incidenza di eventi cardiovascolari rispetto al gruppo di controllo, ha posto definitivamente l'accento sull'importanza del controllo glicemico come prevenzione della patologia cardiovascolare¹⁶. L'acquisizione che l'iperglicemia postprandiale abbia un effetto diretto e dannoso sul sistema cardiovascolare, richiede, come minimo, un legame tra l'iperglicemia acuta e uno

soggetti diabetici e vengono modificati nella fase postprandiale. L'ossidazione delle lipoproteine a bassa densità (LDL) è correlata al controllo metabolico^{17,18}, ed è stato dimostrato come nei diabetici di tipo 2 dopo un pasto l'ossidazione delle LDL aumenti¹⁹ e che tale fenomeno è in strettissima correlazione con il grado dell'iperglicemia²⁰.

La funzione endoteliale è precocemente alterata nel diabetico, ed è stato dimostrato che nei soggetti diabetici la risposta vasodilatatoria agli stimoli è diminuita e che tale anomalia è correlata al controllo della glicemia²¹. Studi in vivo hanno dimostrato che i picchi iperglicemici inducono una disfunzione endoteliale sia nei soggetti diabetici che in soggetti normali²²⁻²⁴. Questo effetto dell'iperglicemia è probabilmente legato ad una ridotta produzione o biodisponibilità di ossido nitrico (NO), dal momento che la disfunzione indotta dall'iperglicemia è controbilanciata dall'arginina²⁴. Inoltre appare di grande interesse il fatto che una rapida riduzione della vasodilatazione flusso-mediata sia stata dimostrata nella fase postprandiale di diabetici di tipo 2 e che tale riduzione correlava in maniera inversa con la grandezza della iperglicemia postprandiale²⁵.

Figura 1. Meccanismo d'azione dei farmaci ipoglicemizzanti orali.



o più fattori di rischio per la malattia cardiovascolare. La maggior parte dei fattori di rischio infatti sono influenzati direttamente da un incremento acuto della glicemia nei

MEDIA

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

I livelli della glicemia postprandiale (PPG) contribuiscono in larga misura a determinare il valore della HbA_{1c}, ed esistono differenze nel grado con il quale la PPG può influenzare la HbA_{1c} per pasti specifici²⁶. Alcune prove indicano che i livelli di glucosio un dopo pasto siano indicatori migliori del controllo metabolico rispetto alla glicemia basale: un buon numero di studi suggeriscono che la glicemia postprandium possa rappresentare un indice del controllo glicemico nettamente migliore della glicemia a digiuno o prima di un pasto. Avignon e collaboratori hanno valutato il valore relativo delle concentrazioni di glucosio a differenti ore del giorno, nella stessa giornata, nella predizione del controllo glucidico (come stabilito dalla HbA_{1c}) in pazienti con diabete di tipo 2²⁷. I livelli plasmatici del glucosio furono misurati prima di colazione, prima di pranzo, dopo pranzo e diverse ore dopo pranzo. Tutte le misure correlavano in modo significativo con la HbA_{1c}; tuttavia le due misurazioni postprandiali mostravano una migliore sensibilità e specificità, ed un miglior valore predittivo per l'HbA_{1c} di quanto non potessero fare i valori al digiuno o nel preprandium. Anche dati da studi trasversali ed epidemiologici prospettici dimostrano una correlazione tra la glicemia postprandiale e l'HbA_{1c}²⁸. In questo studio, che esaminava l'effetto della concentrazione della PPG sui livelli di HbA_{1c} in pazienti diabetici di tipo 2, l'iperglicemia postprandiale, indicata come valore maggiore alle due ore dall'inizio del pasto, era associata con concentrazioni di HbA_{1c} maggiori in soggetti che pure mostravano glicemie basali normali o quasi normali. I livelli di PPG correlavano meglio con lo stato di controllo metabolico di questi soggetti della glicemia a digiuno, sottolineando l'importanza di monitorare entrambi i parametri per un controllo clinico più accurato. Inoltre l'HbA_{1c} in alcune tipologie di pazienti (quelli con variazioni significative della glicemia, affetti da anemia di varia origine, o altre discrasie ematiche) potrebbe non essere un indicatore totalmente attendibile: in questi casi il medico clinico deve basarsi sulla PPG e sulla glicemia a digiuno per una migliore cura diretta al paziente.

Data la fortissima correlazione dimostrata tra i livelli di PPG, il controllo metabolico, e l'emergenza di complicanze cardiovascolari nei pazienti con diabete di tipo 2, appare molto ragionevole suggerire che i livelli di PPG entrino a far parte del monitoraggio che convenzionalmente ha sempre compreso la glicemia basale e l'HbA_{1c}. Le Linee Guida dell'*American College of Endocrinologists* raccomandano come obiettivo della cura un valore di PPG a due ore dal pasto < 140 mg/dl (7,8 mmol/l)²⁹, come mostrato nella Tabella I. L'inclusione della misurazione della PPG in un paziente in monitoraggio domiciliare potrà fornire

Tabella I. Linee Guida ADA e ACE.

	Linee guida ADA	Linee guida ACE
HbA _{1c}	< 7%	≤ 6,5%
FPG	90-130 mg/dl (5-7,2 mmol/l)	< 110 mg/dl (< 6,1 mmol/l)
PPG	< 180 mg/dl (< 10 mmol/l)	< 140 mg/dl (< 7,8 mmol/l)

HbA_{1c} = Emoglobina Glicata; FPG = Glicemia a digiuno; PPG = Glicemia postprandiale.

un'informazione più completa sullo stato del compenso metabolico del paziente, utile quale base di intervento per la modificazione del regime dietetico al fine di ridurre le escursioni postprandiali. È importante sapere che lo stato metabolico postprandiale può aumentare il rischio cardiovascolare grazie al simultaneo incremento dei lipidi, in particolare dei trigliceridi^{26-28 30 31}.

Nuove prospettive nella gestione del diabete di tipo 2
La crescente consapevolezza dell'importanza della PPG nel controllo globale del compenso metabolico ha condotto alla raccomandazione che il monitoraggio della PPG debba essere parte integrante della cura routinaria del diabete, dal momento che la malattia dei pazienti potrebbe non essere adeguatamente controllata se il monitoraggio fosse limitato alla sola HbA_{1c} ed alla glicemia basale. Modificazioni del comportamento di vita quotidiano, incluso il monitoraggio della glicemia capillare, ed un'alimentazione appropriata, oltre all'esercizio fisico, sono le componenti essenziali per raggiungere un soddisfacente controllo glicemico. Il bilanciamento dell'apporto dei carboidrati nell'arco dell'intera giornata è infatti una strategia importante per controllare l'iperglicemia postprandiale. Tuttavia la gestione del diabete di tipo 2 si fonda ancora in larga misura sull'uso di farmaci antidiabetici orali. La definizione di regimi farmacologici individualizzati all'interno di piani di cura globali dovrebbe permetterci di ridurre anche la crescente epidemia della patologia, oltre che le complicanze croniche. Del tutto recentemente sono stati studiati e sviluppati nella cura del diabete di tipo 2, agenti che mimano gli effetti clinici dell'ormone incretinico GLP-1. Tali nuovi agenti rappresentano uno strumento efficace nel miglioramento del controllo glicemico ed in particolare in quello della glicemia postprandiale³². Prima dell'introduzione di queste terapie, e comunque ancora in larga misura oggi nella pratica clinica quotidiana, per il controllo della PPG, laddove le restrizioni dietetiche non riuscivano a raggiungere il target, vengono usati agenti orali ed insulina. I secretagoghi, sia le vecchie sulfoniluree, sia



L'inibitore dell'alfa-glucosidasi acarbose

le glinidi, a più rapida azione, incrementano la secrezione beta-cellulare sia in fase basale che dopo lo stimolo alimentare. Sebbene teoricamente essi siano indirizzati prevalentemente al controllo dei valori postprandiali, numerosi trials indicano che questi farmaci migliorano in grado maggiore la glicemia basale³³. Comunque non è mai stato chiaramente dimostrato un reale vantaggio degli agenti *short-acting*. Oltre a questi secretagoghi rapidi, per migliorare specificatamente la PPG sono stati usati con successo gli inibitori dell'assorbimento dei carboidrati, come gli inibitori dell'alfa glucosidasi acarbose e miglitolo. Tali farmaci rallentano l'assorbimento dei carboidrati e, in tal modo, abbassano il picco postprandiale glicemico. Il miglitolo non è in commercio in Italia, e l'acarbose non gode di un regime di rimborsabilità, per motivazioni legate a presunti effetti collaterali, in realtà modesti ed evitabili. In mercati diversi (Europa del nord, Asia, Oceania) acarbose è uno degli agenti orali più utilizzati, in monoterapia, o, più spesso, in associazione con altri ipoglicemizzanti orali. Gli effetti dei diversi agenti orali sui parametri glicemici sono riassunti nella Tabella II³⁴⁻⁴¹.

L'acarbose (*Glucobay, Prandase, Precose*) è disponibile per il trattamento dei diabetici di tipo 2 da più di una decade. Numerosi trial clinici controllati condotti un po' in tutto il mondo e pubblicati su riviste internazionali⁴² hanno dimostrato l'efficacia e la tollerabilità del farmaco. Inoltre in numerosi Paesi sono stati condotti studi di *Post Marketing Surveillance*⁴³⁻⁴⁹.

I risultati degli studi di *post marketing* forniscono informazioni relative al fatto se i risultati dei trials clinici possano o meno essere confermati nelle condizioni cliniche della routine quotidiana, e sono perciò più rappresentativi per la popolazione totale dei soggetti trattati. Lo svantaggio di ampie variazioni nelle caratteristiche dei pazienti e nei regimi di cura instaurati osservabili negli studi di *post marketing*, può essere compensato dall'osservazione di un grandissimo numero di soggetti e dalla possibilità di analisi per stratificazioni "post hoc". Lo studio tedesco che qui si riassume venne pianificato per 10.000 pazienti^{43,45}, ed i risultati finali sono in realtà ricavati da 27.803 soggetti, con il contributo di 5220 medici. La tollerabilità dell'acarbose fu buona: l'83% dei pazienti non hanno riportato effetti avversi, e ciò ha condotto ad una bassa percentuale di sospensioni, pari solo al 2,1%. I principali disturbi, come era

Tabella II. Effetti dei diversi AHO sui parametri di controllo glicemico.

Agente	↓ FPG (mg/dl)*	↓ PPG (mg/dl)*	↓ HbA _{1c} (%)
Sulfoniluree			
Glimepiride	43,2-73,8	63,0-93,6	1,0-2,0
Glipizide	40,0-61,0	49,0	1,0-2,0
Gliburide	37,0	56	1,0-2,0
Meglitinidi			
Repaglinide	30,6-48,6	21,6-99,0	1,1
Nateglinide	18,0	30,0	1,1
Biguanidi			
Metformina	53,0	NE	1,4
Tiazolidindioni			
Rosiglitazone	25,0-55,0	NE	0,3-0,9
Pioglitazone	20,-55,0	NE	0,5-1,0
Inibitori alfa-glucosidasi			
Miglitolo	20,0-30,0	39,0-59,0	0,5-1,0
Acarbose	20,0-30,0	48,6-61,2	0,5-1,0

* = 1 mg/dl è equivalente a 18 mmol/l; NE = Senza effetti.



logico attendersi, furono sintomi di tipo intestinale. La tollerabilità risulta indipendente dall'età dei pazienti. Nella Tabella III vengono riassunti gli esiti registrati da

Tabella III. Valutazione dei medici sulla terapia (base 4209 pazienti).

Giudizio	Percentuale di pazienti		
	Efficacia	Tollerabilità	Compliance
Molto buono	35,7	28,0	37,2
Buono	47,6	51,4	42,1
Moderato	11,8	17,8	13,8
Insufficiente	4,9	2,7	6,8

un gruppo di 845 medici per un totale di 4209 soggetti trattati. Questi risultati corrispondono ai miglioramenti metabolici ed alla buona tollerabilità registrata nel campione totale.

Questo studio di sorveglianza post marketing, come già detto in precedenza, è stato condotto da 5220 medici che hanno prescritto acarbose a 27.803 pazienti. La maggior parte di questi pazienti aveva un diabete di lunga durata, ed era stata trattata con terapia antidiabetica per molti anni, prima dell'aggiunta dell'acarbose. Tra i soggetti affetti da diabete mellito di tipo 2 il 37,6% era in trattamento solo dietetico, il 44% anche con sulfoniluree, il 4% con metformina, il 2,3% con un'associazione di SU e metformina, il 7,2% con insulina, ed infine il 4,4% con un'associazione di insulina ed altri ipoglicemizzanti orali, oltre alla dieta. L'aggiunta di acarbose in dosi basse o moderate, sempre comunque inferiori ai 300 mg/die, condusse ad una significativa riduzione delle concentrazioni di glucosio sia a digiuno che postprandiali: l'HbA_{1c} si ridusse in media di 1,3 punti percentuali. Nello studio, la percentuale di pazienti con valori di HbA_{1c} < 6,5% (basso rischio) aumentò di 4,1 volte, e quella dei pazienti con HbA_{1c} > 7,5% (alto rischio), si ridusse del 46%. Quindi, non solo i soggetti con valori prossimi alla normalità, ma anche quelli con cattivo controllo ebbero beneficio dalla terapia con acarbose. Questi risultati concordano perfettamente con le attuali conoscenze relative alla terapia con acarbose nel diabete mellito, e sono stati confermati da una metanalisi della *Cochrane Collaborations* che ha riscontrato una riduzione media di 0,8 punti percentuali della HbA_{1c} con l'acarbose. In questa stessa metanalisi, la dose indicata come efficace dell'acarbose viene definita in 150 mg/die⁵⁰. Non è stata rilevata differenza nell'efficacia di acarbose in gruppi di pazienti che assumevano regimi terapeutici

diversi, e ciò indica che il farmaco è attivo quando aggiunto a qualsiasi terapia preesistente; inoltre, la marcata riduzione di HbA_{1c} ottenuta nei soggetti in monoterapia con acarbose ne sottolinea l'utilità come farmaco di prima linea nel paziente non più rispondente alla sola restrizione alimentare.

Il vasto numero di soggetti anziani con polipatologie con diabete mellito si riflette anche nella composizione della coorte studiata: infatti la proporzione dei pazienti > 70 anni era del 28% ed il 46% della popolazione totale soffriva di una o due patologie concomitanti. I risultati di questo studio non hanno mostrato alcuna perdita di efficacia del farmaco in questi sottogruppi.

Le Tabelle successive riassumono i principali risultati dello studio (Tabb. IV-VI).

In conclusione, sia le premesse epidemiologiche e fisiopatologiche relative all'importanza del controllo della glicemia postprandiale, sia i trials di intervento, sia infine importanti studi di *post marketing surveillance*, hanno chiarito in modo convincente l'utilità dell'uso, in vari regimi terapeutici antidiabetici, degli inibitori dell'alfa

Tabella IV. Parametri di efficacia per i pazienti con diabete mellito di tipo 2; dati statistici relativi alle modificazioni della glicemia dopo 12 mesi di terapia con acarbose.

	Media	95% CI	SD
Digiuno	-49,99	-50,63, -49,35	49,40
1 ora pp	-59,52	-60,34, -58,71	52,73
2 ore pp	-55,70	-56,51, -54,90	51,43
HbA _{1c} (%)	-1,28	-1,31, -1,26	1,33
Peso corporeo (kg)	-1,51	-1,55, -1,48	2,56

p < 0,00001.

Tabella V. Modificazione media della emoglobina glicata (HbA_{1c}) in soggetti trattati con acarbose in rapporto al regime di terapia ed alla dose di acarbose.

	Acarbose dose (mg/die)			Tutti i dosaggi
	< 100	≥ 100 to < 250	≥ 250	
Tutti i pazienti	-1,0	-1,3	-1,3	-1,3
Monoterapia	-0,9	-1,2	-1,4	-1,3
Trattamento combinato con				
Sulfonilurea	-1,1	-1,4	-1,4	-1,4
Metformina	-1,1	-1,3	-1,2	-1,2
Insulina	-1,5	-1,2	-1,2	-1,2

Tabella VI. Frequenza di eventi avversi e dropouts (% di pazienti).

	Popolazione totale (n = 27,803)	Età < 70 anni (n = 19,694)	Età ≥ 70 anni (n = 7694)
Evento avverso			
Nessuno	83,0	83,4	82,1
Flatulenza	13,7	13,7	13,9
Diarrea	2,2	2,1	2,3
Ipoglicemia	0,07	0,06	0,09
Alterazioni epatiche	0,01	0,02	0,00
Dropouts			
Totali	3,3		
Dovuti ad eventi avversi	2,1		

glucosidasi ed in particolare dell'acarbose. La futura disponibilità sul mercato farmacologico internazionale, e soprattutto italiano degli incretino mimetici potrà sicuramente offrire un'ulteriore approccio alle problematiche del controllo intensivo del compenso metabolico, ma già oggi disponiamo di strumenti validissimi ed efficaci. Spiace constatare come le Autorità Regolatorie della Sanità Pubblica Italiana non abbiano preso in seria considerazione la rimborsabilità del farmaco nel Prontuario Nazionale, limitandone così fortemente l'uso da parte dei medici italiani a fronte dei loro colleghi di Paesi anche dell'area Europea.

Bibliografia

- 1 Laakso M. *Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes*. *Diabetes* 1999;48:937-42.
- 2 de Vegt F, Dekker JM, Ruhè HG, Stehouwer CDA, Nijpels GBLM, Heine RJ. *Hyperglycaemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study*. *Diabetologia* 1999;42:926-31.
- 3 Donahue RP, Abbott RD, Reed DM, Yano K. *Postchallenge glucose concentration and coronary heart disease in men of Japanese ancestry: Honolulu Heart Program*. *Diabetes* 1987;36:689-92.
- 4 Lowe LP, Liu K, Greenland P, Metzger BE, Dyer AR, Stamler J. *Diabetes, asymptomatic hyperglycemia, and 22-year mortality in black and white men: the Chicago Heart Asso-*

MEDIA

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

- ciation Detection Project in Industry study. *Diabetes Care* 1997;20:163-9.
- 5 The DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group. *Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria.* *Lancet* 1999;354:617-21.
 - 6 Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. *The relationship between glucose and incident cardiovascular events: a meta-regression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years.* *Diabetes Care* 1999;22:233-40.
 - 7 Balkau B, Shipley M, Jarrett RJ, Pyörälä K, Pyörälä M, Forhan A, et al. *High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men: 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study.* *Diabetes Care* 1998;21:360-7.
 - 8 Hanefeld M, Fischer S, Julius U, Schulze J, Schwanebeck U, Schmechel H, et al., the DIS Group. *Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up.* *Diabetologia* 1996;39:1577-83.
 - 9 Hanefeld M, Koehler C, Schaper F, Fuecker K, Henkel E, Temelkova-Kurktschiev T. *Postprandial plasma glucose is an independent risk factor for increased carotid intima-media thickness in non-diabetic individuals.* *Atherosclerosis* 1999;144:229-35.
 - 10 Temelkova-Kurktschiev TS, Koehler C, Schaper F, Leonhardt W, Henkel H, Hanefeld M. *Postchallenge plasma glucose and glycemic spikes are more strongly associated with atherosclerosis than fasting glucose and HbA_{1c} level.* *Diabetes Care* 2000;23:1830-4.
 - 11 Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M, the STOP-NIDDM Trial Research Group. *Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial.* *Lancet* 2002;359:2072-7.
 - 12 Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M, the STOP-NIDDM Trial Research Group. *Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial.* *JAMA* 2003;290:486-94.
 - 13 Hanefeld M, Chiasson JL, Koehler C, Henkel E, Schaper F, Temelkova-Kurktschiev T. *Acarbose slows progression of intima-media thickness of the carotid arteries in subjects with impaired glucose tolerance.* *Stroke* 2004;35:1073-8.
 - 14 Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, Neuser D, Petzinna D, Rupp M. *Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies.* *Eur Heart J* 2004;25:10-6.
 - 15 Esposito K, Giugliano D, Nappo F, Marfella R; Campanian Postprandial Hyperglycemia Study Group. *Regression of carotid atherosclerosis by control of postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus.* *Circulation* 2004;110:214-9.
 - 16 Nathan DM, Lachin J, Cleary P, Orchard T, Brillon DJ, Backlund JY, et al.; Diabetes Control and Complications Trial; Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. *Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes mellitus.* *N Engl J Med* 2003;348:2294-303.
 - 17 Tsai EC, Hirsch IB, Brunzell JD, Chait A. *Reduced plasma peroxyl radical trapping capacity and increased susceptibility of LDL to oxidation in poorly controlled IDDM.* *Diabetes* 1994;43:1010-4.
 - 18 Jenkins AJ, Klein RL, Chassereau CN, Hermayer KL, Lopes-Virella MF. *LDL from patients with well-controlled IDDM is not more susceptible to in vitro oxidation.* *Diabetes* 1996;45:762-7.
 - 19 Diwadkar VA, Anderson JW, Bridges SR, Gowri MS, Oelgten PR. *Postprandial low density lipoproteins in type 2 diabetes are oxidized more extensively than fasting diabetes and control samples.* *Proc Soc Exp Biol Med* 1999;222:178-84.
 - 20 Ceriello A, Bortolotti N, Motz E, Pieri C, Marra M, Tonutti L, et al. *Meal-induced oxidative stress and low-density lipoprotein oxidation in diabetes: the possible role of hyperglycemia.* *Metabolism* 1999;48:1503-8.
 - 21 Jorgensen RG, Russo L, Mattioli L, Moore WV. *Early detection of vascular dysfunction in type I diabetes.* *Diabetes* 1988;37:292-6.
 - 22 Marfella R, Verrazzo G, Acampora R, La Marca C, Giunta R, Lucarelli C, et al. *Glutathione reverses systemic hemodynamic changes by acute hyperglycemia in healthy subjects.* *Am J Physiol* 1995;268:E1167-73.
 - 23 Kawano H, Motoyama T, Hirashima O, Hirai N, Miyao Y, Sakamoto T, et al. *Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilation of brachial artery.* *J Am Coll Cardiol* 1999;34:146-54.
 - 24 Giugliano D, Marfella R, Coppola L, Verrazzo G, Acampora R, Giunta R, et al. *Vascular effects of acute hyperglycemia in humans are reversed by L-arginine: evidence for reduced availability of nitric oxide during hyperglycemia.* *Circulation* 1997;95:1783-90.
 - 25 Shige H, Ishikawa T, Suzukawa M, Ito T, Nakajima K, Higashi K, et al. *Endothelium-dependent flow-mediated vasodilation in the postprandial state in type 2 diabetes mellitus.* *Am J Cardiol* 1999;84:1272-4.
 - 26 Rohlfing CL, Wiedmeyer H-M, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE. *Defining the relationship between plasma glucose and HbA_{1c}: analysis of glucose profiles and HbA_{1c} in the Diabetes Control and Complications Trial.* *Diabetes Care* 2002;25:275-8.
 - 27 Avignon A, Radauceanu A, Monnier L. *Nonfasting plasma glucose is a better marker of diabetic control than fasting plasma glucose in type 2 diabetes.* *Diabetes Care* 1997;20:1822-6.
 - 28 Soonthornpun S, Rattarasarn C, Leelawattana R, Setasuban W. *Postprandial plasma glucose: a good index of glycemic control in type 2 diabetic patients having near-normal fasting glucose levels.* *Diabetes Res Clin Pract* 1999;46:23-7.
 - 29 American College of Endocrinology, American Association of

Clinical Endocrinologists. *American College of Endocrinology Consensus Statement on Guidelines for Glycemic Control*. *Endocr Pract* 2002;8(Suppl 1):5-11.

- ³⁰ Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, Moyé LA, Howard BV, Howard WJ, et al., for the CARE Investigators. *Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the Cholesterol And Recurrent Events (CARE) trial*. *Circulation* 1998;98:2513-9.
- ³¹ Bastyr EJ, III, Stuart CA, Brodows RG, Schwartz S, Graf CJ, Zagar A, et al., for the IOEZ Study Group. *Therapy focused on lowering postprandial glucose, not fasting glucose, may be superior for lowering HbA_{1c}*. *Diabetes Care* 2000;23:1236-41.
- ³² Kolterman OG, Buse JB, Fineman MS, et al. *Synthetic exendin-4 (exenatide) significantly reduces postprandial and fasting plasma glucose in subjects with type 2 diabetes*. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3082-9.
- ³³ Riddle M. *Combining sulfonylureas and other oral agents*. *Am J Med* 2000;108(Suppl 6a):15S-22S.
- ³⁴ American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology. *Medical guidelines for the management of diabetes mellitus: the AACE system of intensive diabetes self-management - 2002 update*. *Endocr Pract* 2002;8(Suppl 1):41-82.
- ³⁵ Goldberg RB, Holvey SM, Schneider J, for the Glimepiride Protocol #201 Study Group. *A dose-response study of glimepiride in patients with NIDDM who have previously received sulfonylurea agents*. *Diabetes Care* 1996;19:849-56.
- ³⁶ Simonson DC, Kourides IA, Feinglos M, Shamooh H, Fischette CT, the Glipizide Gastrointestinal Therapeutic System Study Group. *Efficacy, safety, and dose-response characteristics of glipizide gastrointestinal therapeutic system on glycemic control and insulin secretion in NIDDM: results of two multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trials*. *Diabetes Care* 1997;20:597-606.
- ³⁷ Kitabchi AE, Kaminska E, Fisher JN, Sherman A, Pitts K, Bush A, et al. *Comparative efficacy and potency of long-term therapy with glipizide or glyburide in patients with type 2 diabetes mellitus*. *Am J Med Sci* 2000;319:143-8.
- ³⁸ Schmitz O, Lund S, Andersen PH, Jønler M, Pørksen N. *Optimizing insulin secretagogue therapy in patients with type 2 diabetes: a randomized double-blind study with repaglinide*. *Diabetes Care* 2002;25:342-6.
- ³⁹ Gribble FM, Manley SE, Levy JC. *Randomized dose ranging study of the reduction of fasting and postprandial glucose in type 2 diabetes by nateglinide (A-4166)*. *Diabetes Care* 2001;24:1221-5.
- ⁴⁰ *Prescribing information: Glyset[®] (miglitol tablets)*. *Physicians' Desk Reference*. 56th Ed. Montvale, NJ: Medical Economics Company 2002:2821-3.
- ⁴¹ Mertes G. *Safety and efficacy of acarbose in the treatment of type 2 diabetes: data from a 5-year surveillance study*. *Diabetes Res Clin Pract* 2001;52:193-204.
- ⁴² Lebovitz HE. *Alfa-Glucosidase inhibitors as agents in the treatment of diabetes*. *Diabetes Rev* 1998;6:132-45.
- ⁴³ Spengler M, Cagatay M. *Bewertung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von acarbose durch Anwendungsbeobachtung*. *Diab Stoffw* 1992;1:218-22.
- ⁴⁴ Braun H, Belser F. *Inhibiteur de l'alpha-glucosidase chez le diabétique. Efficacité et tolérance de l'acarbose en pratique courante*. *DIA/GM (Swiss)* 1994;9:654-6.
- ⁴⁵ Spengler M, Cagatay M. *The use of acarbose in the primary-care setting: evaluation of efficacy and tolerability of acarbose by postmarketing surveillance study*. *Clin Invest Med* 1995;18:325-31.
- ⁴⁶ Bergamini L, Cocilov L, Giorgino R, et al. *Acarbose in non-insulin-dependent diabetic patients in routine clinical practice: results from a multicentre study*. *Ann Exp Clin Med* 1997;1-2:45-51.
- ⁴⁷ Mertes G. *Efficacy and safety of acarbose in the treatment of type 2 diabetes: data from a 2-year surveillance study*. *Diabetes Res Clin Pract* 1998;40:63-70.
- ⁴⁸ Buse J, Hart K, Minasi L. *The PROTECT Study: final results of a large multicenter postmarketing study in patients with type 2 diabetes*. *Clin Ther* 1998;20:257-69.
- ⁴⁹ Mertes G. *Safety and efficacy of acarbose in the treatment of type 2 diabetes: data from a 5-year surveillance study*. *Diabetes Res Clin Pract* 2001;52:193-204.
- ⁵⁰ Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, et al. *Alfa-glucosidase inhibitors for patients with type 2 diabetes: results from a Cochrane systematic review and meta-analysis*. *Diabetes Care* 2005;28:154-63.

Come la sig.ra Giovanna si accorse improvvisamente di essere una malata

La sig.ra Giovanna, prosperosa signora di 49 anni, segretaria amministrativa in un'importante azienda della città, ex tennista dilettante, ma ormai assolutamente sedentaria, sposata con Giovanni, da cui ha avuto due ragazze molto carine, anche se leggermente cicciottelle, un lunedì mattina di un mese di novembre non se la sentì di andare al lavoro. Infatti aveva un terribile mal di testa, con nausea, bocca impastata, ma soprattutto nella nottata di domenica aveva sofferto per diverse scariche di diarrea. Decise di rimanere a letto e di recarsi dal suo Medico di famiglia nel primo pomeriggio. Sarebbe stata la prima volta che andava dal medico: era il suo Medico di Medicina Generale e lo aveva scelto presso gli uffici della ASL già da un anno, cioè da quando si era trasferita in quella città per il lavoro. La scelta era stata fatta sulla base di un'indicazione di un collega, che gli aveva detto che era molto bravo e disponibile, giovane ed aggiornato. Per un intero anno Giovanna non aveva mai avuto bisogno del dottore ed ora era arrivato il momento di conoscerlo. In fondo, pensava Giovanna, si trattava solo di un'indigestione, e non era certo un caso difficile. Arrivò il suo turno di entrare nell'ambulatorio del dottor M., che la fece accomodare con molta cortesia.

- Bene, signora Giovanna, è la prima volta che la vedo da me, anche se i suoi dati sono tutti scritti qui sul mio computer. Mi fa piacere conoscerla di persona. Mi dica: che le succede?



Giovanna non fu contentissima di sapere che tutti i suoi dati erano schedati nel computer del dottore, ma si disse che tutto sommato questo poteva essere un bene; in fondo era per la tutela della sua salute. Spiegò al dottore i suoi sintomi e concluse dicendo che secondo lei era una banale indigestione, e chiedendogli un certificato di malattia per il giorno di assenza dal lavoro. Il dottore, sempre molto attento, scriveva al computer, e quando ebbe finito, le chiese cosa avesse mangiato, per avere quell'indigestione. Giovanna spiegò che la sera prima, domenica, il marito aveva invitato a cena a casa sua i colleghi del lavoro, e lei si era superata in cucina per preparare una cena con i focchi, dal momento che ci sarebbe stato anche il Direttore del marito. Tutto era andato molto bene: le pietanze erano state molto apprezzate, ma ... ahimè, anche lei si era lasciata andare ed aveva partecipato con entusiasmo all'abboffata generale. Antipasti misti di vario tipo, tagliatelle con i funghi porcini e agnolotti al burro fuso, fritto misto all'italiana, arrosto di maiale con le patatine fritte, formaggi assortiti, macedonia di frutta col gelato, una fettina di tiramisù.

Marco Comaschi

Dipartimento di Medicina Interna P.O.
di Genova Ponente - Ospedale "La
Colletta", ASL 3 - Genova

Obiettivi

1. Fornire al lettore gli elementi essenziali per riconoscere la sindrome metabolica
2. Motivare i Medici di famiglia e i diabetologi all'"ascolto" del paziente con problemi metabolici
3. Evidenziare l'importanza della Personalizzazione degli interventi diagnostici e terapeutici
4. Migliorare la comunicazione tra Medici di Medicina Generale e Specialisti diabetologi



Il tutto con dodici bottiglie di Dolcetto in dieci, caffè e grappini vari. Mentre raccontava il menù la nausea gli saliva in gola. Il medico si alzò, prese il fonendoscopio e disse:

- Si accomodi signora, si tolga i vestiti e si metta sul lettino
- Ma ... dottore ... mi visita?
- Certo: è il mio mestiere. È anche lei una di quelle persone che credono che i Medici di famiglia non visitino mai i clienti?
- No di certo, ma pensavo che la cosa fosse ... come dire ... chiara.
- La gastroenterite alimentare è chiarissima, e non avrei certo bisogno di visitarla per quella, ma la sua ... diciamo conformazione fisica, invece, merita un sacco di attenzioni.
- Vuole dirmi che sono troppo grassa, vero. Beh, lo so da sola. Sapessi le fatiche che faccio ...

Comunque la signora si dispose per farsi visitare. Il dottore le auscultò il torace, il cuore, gli palpò il fegato, gli controllò i riflessi alle gambe e gli guardò anche i piedi. Poi la pesò, le misurò l'altezza e persino i fianchi, con un metro di quelli da sartoria. Infine gli prese la pressione da tutte e due le braccia. Perbacco, proprio una visita accurata. Mentre la signora si rivestiva, il dottor M era tornato alla scrivania e batteva freneticamente sui tasti del suo computer.

- Allora, dottore, sopravviverò all'indigestione?
- Cara signora, lei ha pochissimo da scherzare. Ha un BMI di 31, una circonferenza vita di 92 cm, una pressione arteriosa di 155/95 mm Hg. E fuma, anche, più di 10 sigarette al giorno. Adesso le faccio la prescrizione per una serie di controlli di laboratorio, che dovrà fare al più presto e poi tornare da me con i risultati. Nel frattempo deve smettere di fumare, seguire scrupolosamente la dieta che il computer sta stampando per lei, fare tutti i giorni una passeggiata di corsa di almeno cinque chilometri. Per la diarrea non ha bisogno di nulla.
- Scusi, ma cosa vuol dire tutto quello che ha detto? Non ho capito niente.
- La sua diagnosi è: "Sindrome metabolica". Significa un'alterazione del metabolismo per cui lei ha un alto rischio di diventare diabetica e di avere un infarto.
- Oddio, e quando mi è venuta? È grave? Ma l'infarto non viene solo agli uomini ... voglio dire ai maschi?
- Non le è venuta: ce l'ha. Non si preoccupi: se farà tutto quello che le ordinerò, è probabile che non le succeda niente. E per quanto riguarda l'infarto, dopo

la menopausa e con tutti questi fattori di rischio, uomini e donne non hanno più alcuna differenza.

- Oh, grazie dottore. Grazie. Farò subito gli esami. Ma ... dovrò prendere l'appuntamento ... ci sarà da aspettare ...
- Beh, lei veda un po' che lista di attesa c'è. Casomai mi chiami, che la mando da un mio amico che ha un buon laboratorio. Ah, aspetti. Le faccio una glicemia sul dito.
- Cosa?
- Sì, niente paura, una punturina sul dito per prendere una goccia di sangue. Ecco, vede che non ha sentito niente
- Veramente fa un male cane. Che cosa mi fa?
- La prova del diabete.
- Ho anche il diabete? Si può diventare ciechi col diabete
- La glicemia è 137 mg/dl. Tenuto conto che sono le 14 ed avrà mangiato qualcosa, è appena un po' troppo alta, ma non si può ancora dire diabete.
- Ho preso solo un po' di riso e delle patate ... sa ... la diarrea
- Ah, ecco, riso e patate: cibi con alto indice glicemico
- Ah. Capisco. No: non ho capito. Che cosa significa?
- Che non deve mangiare farinacei. Comunque nello schema di dieta c'è scritto tutto
- Ma qui c'è scritto 30 g di pasta: quanti sono 30 g di pasta?
- Li pesi e vedrà. Adesso mi scusi, ma ho un sacco di pazienti da visitare. Ci vediamo quando ha i risultati degli esami. Arrivederci, e ... mi raccomando.
- Grazie, arrivederci dottore.

La signora Giovanna, uscendo dallo studio del dottor M., si sentiva distrutta. Ma come? Lei stava benissimo, aveva solo avuto una banalissima indigestione perché aveva esagerato nella cena con i colleghi ed il Direttore del marito. E ora era una povera disgraziata che stava per avere un infarto e poteva anche essere diabetica. Ce l'aveva avuto suo nonno, il diabete, e lei se lo ricordava bene, il nonno: cieco, senza una gamba e costretto a farsi tutti i giorni due iniezioni di insulina. Madonna mia. Andò a casa con la coda tra le gambe ed una gran voglia di piangere. Arrivata, raccontò tutto per bene al marito. O almeno gli raccontò quello che aveva capito. Il marito, che stava avidamente leggendo il giornale, la guardò di sbieco, e poi sentenziò: "stupidaggini, mi sembra che tu stia benissimo. Smetti di fumare. Cosa si mangia?". Le venne da piangere di nuovo. Si prospettava proprio una bella vita. Giovanna guardò sconsolata il pacchetto delle sigarette, fece per accartocciarlo e gettarlo via, poi ci ripensò, ne estrasse una e disse tra sé: è l'ultima.

Dopo dieci giorni, abbastanza infernali, in cui aveva mangiato solo verdure lessate, fettine di carne trasparenti e sogliole prive di gusto, e durante i quali aveva corso, sbuffando come un mantice, per i sentieri delle alture tutte le sere dopo l'orario dell'ufficio, Giovanna aveva perso otto chili di peso, e si sentiva fiacca da morire. Però era contenta, perché era riuscita a fare tutto quello che gli aveva ordinato il dottore. Quel pomeriggio si recò di nuovo allo studio del medico, con i risultati degli esami: aveva cercato di capirci qualcosa, ma l'unica cosa che l'aveva colpita erano i numerosi asterischi vicino ai numerini degli esami. Aveva un po' di timore, ma anche tanto orgoglio per i risultati raggiunti, e soprattutto una grande speranza che il dottore le avrebbe detto che era totalmente guarita.

- Salve signora Giovanna, ma che brava: la vedo molto smagrita.
- Otto chili giusti giusti dottore. Ho fatto come mi ha detto lei. Ora sono a posto.
- Ha gli esami? Sa, li devo trascrivere nella cartella del computer.
- Certo, eccoli.
- Vediamo: Glicemia basale 92 mg/dl ... bene. Colesterolo totale 212 mg/dl, HDL 40 ahi, ahi ... trigliceridi 180 mg, eh ... lo sapevo; LDL 136 eh ... proprio appena sopra ai limiti. Creatinina 1,1 ... bene ... transaminasi un po' alte ... eh il dolcetto ... anche le gammagat ... lei bevicchia. L'emoglobina glicosilata è anche lei ai limiti: 5,9% . Ha controllato la pressione?
- No. Aspettavo di venire qui da lei. Ma come vanno questi esami?
- Confermano la diagnosi di sindrome metabolica
- Ancora? Ma ho perso un sacco di chili. Non è passata?
- Mica va via. Se ce l'ha, se la tiene.
- E ... allora che cosa mi curo a fare?
- Per prevenire i danni vascolari.
- Ah. E certo. La prevenzione è importante.
- Venga, vediamo la pressione
- Aspetti che mi tolgo la maglia
- Non si preoccupi, la prendiamo sulla maglia: è lo stesso. Allora: 137/88 mm Hg. Alta. Dobbiamo farla scendere sotto i 130/80. Aspetti che scrivo sul computer. Bene: allora le faccio una prescrizione.
- Mi dà delle medicine? Per cosa?
- Per la pressione, il colesterolo, per la prevenzione della trombosi. Allora: facciamo la ricetta al computer. Atenololo 50 mg/die; Rosuvastatina 10 mg alla sera; ASA 100 mg dopo pranzo. Mi raccomando: deve continuare la dieta e l'attività fisica, se no perdiamo tutti i benefici. Ripeteremo gli esami tra sei mesi.



- E per sei mesi devo andare avanti così, senza mangiare e prendendo tre pillole al giorno?
- Vedremo se basteranno. Per ora sì. A presto, cara signora Giovanna.
- Arrivederci.

Giovanna si armò di tutta la pazienza che aveva; continuava a ripetersi che tutto quello che faceva l'avrebbe fatto definitivamente guarire da questa diavolo di sintoma metabolica, ma nei successivi trenta giorni, dopo la seconda visita del dottore, aveva cominciato a litigare con il marito, aveva dato due sberle ad una delle ragazze che voleva uscire con il fidanzato, dormiva male di notte. In più sentiva dei fastidiosi crampi muscolari dappertutto. Il peso, dopo un ulteriore calo di altri due chili, si era bloccato, nonostante lei continuasse a seguire con attenzione la dieta. Oddio, qualche volta, di notte, infilava la testa nel frigorifero e si sbafava qualche bel panino al salame, ed un paio di volte si era anche fatta due uova con la pancetta. Seguite immancabilmente da un paio di sigarette. Dopo altri venti giorni, non ce la fece più. Di fronte alla milionesima fettina ai ferri con le carote lesse, buttò il piatto per terra, uscì, e si infilò nella prima trattoria che trovò, dove ordinò un pranzo per sei, finendo tutto fino all'ultimo boccone. Ebbe nuovamente una gastroenterite coi fiocchi, e si decise a sentire un altro medico. Il marito ormai era preoccupato, ed aveva deciso di occuparsi personalmente della cosa. Così, di propria iniziativa, prenotò una visita presso il Servizio delle malattie del metabolismo dell'Ospedale della zona. Ebbe l'appuntamento dopo tre mesi. In quei tre mesi, Giovanna buttò via le medicine, mangiò come prima e si stravaccò davanti alla televisione tutte le sere di ritorno dal lavoro. Quando arrivò il giorno della visita aveva ripreso sei degli otto chili perduti.

La mattina della visita arrivò puntuale, e l'infermiera che la accolse con molta gentilezza prese tutti i suoi dati e li trascrisse sul computer, poi le chiese di togliersi gli abiti, la pesò, le misurò l'altezza e la circonferenza dell'addome e le fece di nuovo quel dolorosissimo buco nel dito per la glicemia. Poi le misurò la pressione. Tutto venne trascritto sul computer. Quando ebbe finito, le disse di attendere qualche minuto l'arrivo dello specialista, e, con un cenno di complicità disse:

- È proprio una bella sindrome metabolica!

Arrivò il dottor C., specialista diabetologo e metabolista. La ascoltò mentre gli raccontava tutta la sua storia, ed intanto guardava il computer. Quando Giovanna ebbe finito di raccontare, il dottor C. disse:



- Lei era già stata vista dal dottor M., che è il suo Medico di famiglia. Il dottor M. ci aveva segnalato il suo caso ed i suoi dati sono già tutti qui nel nostro computer. Visto che efficienza?
- Sarà anche efficienza, ma io ero andata dal dottor M. sana, e da allora sono diventata malata.
- No, cara signora, lei credeva di essere sana perché non aveva disturbi, ma in realtà aveva già da tempo questa condizione. Tuttavia vorrei tranquillizzarla: la sindrome metabolica non è una malattia. È solo la predisposizione ad avere un maggior rischio di malattie cardiovascolari, per il semplice fatto che raccoglie nella stessa persona diversi fattori di rischio. Il nostro compito, e quando dico nostro intendo soprattutto suo, è quello di cercare di correggere il più possibile tutti i fattori di rischio, in modo che lei abbia meno probabilità di incorrere in un problema cardiovascolare.
- Comincio a capire qualcosa di più. E allora che dovrei fare?
- Senta, io non le ordino nulla: le dico solo quali sono le condizioni pericolose e come può fare a correggerle. Poi starà a lei, se è d'accordo, seguire alcune regole.
- Ma ... insomma ... è colpa mia? Riuscirò a guarire?
- La risposta è no in entrambi i casi: non è colpa sua perché queste alterazioni del metabolismo sono in buona parte genetiche e costituzionali. E non guarirà per lo stesso motivo, ma potrà migliorare nettamente e ridurre il rischio. Vediamo di stabilire insieme quali sono gli obiettivi che possiamo concordare.
- Li concordiamo? Io non ne so niente
- Vediamo: la prima cosa da fare è perdere peso, non troppo di colpo, lentamente, in modo poi da poterlo mantenere. Se la sente di riuscire a perdere diciamo cinque chili nei prossimi tre mesi?
- Dottore: ne ho persi otto in meno di un mese!!!
- E ha sbagliato, tanto è vero che ne ha ripresi sei. Per perdere peso gradatamente è meglio agire sull'attività fisica: non giocava a tennis lei?
- Uh ... dieci anni fa.
- E non se la sentirebbe di riprendere: magari solo un paio di ore alla settimana. E poi una passeggiata ...
- Di corsa di cinque chilometri al giorno ...
- No ... no: diciamo che se parcheggia l'auto a un chilometro di distanza dall'ufficio dovrebbe bastare ... e non deve correre.
- Beh ... potrei prendere l'autobus ... per arrivare alla fermata più vicina a casa ci sono circa cinquecento metri, e lo stesso dalla fermata all'ufficio.
- Perfetto. La pasta le manca molto?
- Da morire.

- Bene: almeno una volta al giorno se la mangi, e smetta di pesarla. Ormai lo sa quanta ce ne sta in un piatto fondo. Poi pesce, verdure, legumi, frutta, carni magre. Cerchi solo di evitare i dolci, la prego.
- E ... le pillole?
- Vede, per qualcuno dei suoi fattori di rischio le cure non farmacologiche non bastano. Per esempio, la pressione arteriosa, se è troppo alta, non riesce a rientrare del tutto nei limiti. Oggi lei ha 160/100 mm Hg. Ha assolutamente bisogno di una medicina per tenerla controllata. Anzi, spesso ce ne vuole più di una. Nel suo caso le medicine antiipertensive che hanno dimostrato la migliore efficacia, anche nella prevenzione, sono gli ACE inibitori, associati a piccole dosi di diuretico. Le suggerirei il Lisinopril da 20 mg. ne basta una al mattino. Per ora mi limiterei a questo e ad una piccola dose di aspirina, che rende più difficile la trombosi. Che ne dice, ce la farà?
- Ci proverò.
- Ancora una cosa: visto che il vero medico è lei, è lei stessa che si deve controllare. Si misuri regolarmente la pressione, almeno una volta alla settimana. Si pesi, al mattino un paio di volte alla settimana, e, infine, si misuri la pancia con un metro da sartoria. Il nostro obiettivo è arrivare gradatamente sotto gli 85 centimetri, e poi anche oltre, ma a questo ci penseremo dopo. Le faccio ridare un appuntamento dall'infermiera tra quattro mesi: in quell'occasione faremo anche alcuni esami del sangue e soprattutto una valutazione del cardiologo. Che ne dice?
- D'accordo dottore. Mi sento già meglio. Il suo collega M mi aveva distrutto.
- Non voglio difendere a tutti i costi il collega: però le assicuro che è uno dei medici più competenti che ci siano in giro. Lavora in strettissima collaborazione con il nostro Centro. Purtroppo non sempre si ha il tempo per chiacchierare un po'. Ah ... a proposito: le andrebbe di seguire uno dei corsi che fa la nostra dietista? È solo un paio d'ore alla settimana per tre settimane, alla sera.
- Posso venire con mio marito? Così anche lui si metterà finalmente a regime, ed io non dovrò cucinarli manicaretti tutte le sere senza nemmeno poterli assaggiare
- Scommetto che li fa anche bene.
- Urca ... quasi quasi la invito, dottore.
- Un'altra volta grazie. Si ricordi: lei non è una malata. Tutto quello che farà da ora in poi lo farà per non dimagrire.

Sono passati quasi due anni dal primo impatto della signora Giovanna con la sindrome metabolica. Oggi il suo

BMI è di 26,7, la circonferenza della vita è 82 cm; gli ultimi esami che ha eseguito dimostrano un colesterolo totale di 164 mg/dl, con HDL 54, e trigliceridi 80 e quindi le LDL calcolate sono 96 mg/dl. La pressione arteriosa si mantiene regolarmente al di sotto dei 135/85 mm Hg. Ha eseguito un ecocardiogramma che non ha evidenziato IVS, né alterazioni della motilità. La prova da sforzo e l'ecostress sono negativi per ischemia inducibile. All'ecocolordoppler dei TSA si è evidenziata una placca fibrosa alla CCD prima della biforcazione, con stenosi non significativa. Giovanna gioca ancora a tennis due volte alla settimana, e sta pensando di iscriversi ad un torneo estivo. Ha smesso di fumare completamente. E la cosa

276



più divertente è che ha fatto amicizia con il dottor M., che ora la segue con molta attenzione, e dialoga con lei almeno una volta al mese. Infatti Giovanna si reca al Centro soltanto una volta all'anno. Però il dottor M. non sempre scrive tutto sul computer. La signora Giovanna assume regolarmente, tutti i giorni una compressa di Lisinopril, 100 mg di ASA, 40 mg di simvastatina, 4 mg di manidipina.

L'attività fisica e lo sport, anche quello più pesante, rappresenta un validissimo supporto ai trattamenti terapeutici; aiuta a prevenire la malattia nei soggetti predisposti per familiarità e può comportare una riduzione sia della terapia orale, sia di quella a base di insulina.

Proprio su questo argomento il prof. Maurizio Di Mauro, presidente del Centro Studi e Ricerche sull'Attività Motoria nel Diabete, ha organizzato un congresso internazionale che ha visto la partecipazione di numerosi relatori internazionali.

Il Centro Studi sta svolgendo un intenso lavoro in stretta collaborazione sia con il Corso di Laurea in Scienze Motorie dell'Università di Catania, sia con il CUS (Centro Universitario Sportivo), che mette a disposizione i modernissimi impianti sportivi, gli ambulatori e i laboratori per tutti i diabetici che attraverso le strutture specialistiche ne facciano richiesta. Il Preside della Facoltà di Medicina dell'Università di Catania ha ricevuto i relatori stranieri e una larga rappresentativa di congressisti mettendo in risalto il ruolo che riveste sia il Centro Studi, sia il CUS, nel poter implementare l'attività fisica in larghi strati della popolazione diabetica della provincia di Catania. La delegazione ha quindi visitato gli splendidi impianti del CUS.

Il prof. N. Ruderman di Boston ha tenuto la lettura inaugurale trattando del passato, presente e soprattutto futuro dell'attività fisica, centrando la sua relazione soprattutto sui meccanismi molecolari e biochimici che agiscono nel diabete durante l'attività fisica. Il prof. J. Tuomilehto, illustre epidemiologo finlandese ha trattato sul ruolo dell'attività fisica nella prevenzione del diabete nei soggetti a rischio, dimostrando come l'attività fisica abbia un ruolo più importante del trattamento farmacologico.

Notevole spazio è stato dato al ruolo della motivazione all'attività fisica. Il paziente diabetico deve essere fortemente motivato a praticare attività fisica. E qui

Vito Borzì

I Divisione di Medicina
Azienda Ospedaliera Universitaria
Vittorio Emanuele - Ferrarotto -
S. Bambino, Catania

Corrispondenza vitoborzi@interfree.it

I International Meeting on Physical Activity and Diabetes Mellitus Pedara (Catania) 30 giugno-2 luglio, 2005

Report Congressi e Convegni

entrano in gioco delle tecniche motivazionali singole o di gruppo, che solo personale esperto nell'educazione può avere. Il team diabetologico deve essere così costituito da un insieme di figure professionali (diabetologo, infermiere professionale, psicologo, esperto in Scienze Motorie ecc.) che in sinergia pianifichino un approccio completo ed integrato alla gestione della malattia. Contributi altamente scientifici sono stati dati a questa Tavola rotonda dalla dott.ssa Trento di Torino, dal dott. Maldonato di Roma, dalla dott.ssa Amati di Ginevra e dallo stesso prof. Di Mauro.

La maggior parte dei pazienti diabetici presenta patologie cardiovascolari associate; quindi in questi pazienti va eseguita una attenta valutazione cardiovascolare. Questo è stato il tema di una Tavola rotonda che ha visto la partecipazione di autorevoli relatori, tra cui i prof.ri Perciavalle, Avogaro e il danese Galbo. Ma l'attività fisica non deve essere appannaggio solamente dei giovani. Anche gli anziani, seppur con le dovute cautele, possono e devono praticarla. Su questo argomento e soprattutto sul ruolo dell'attività fisica nello stress ossidativo hanno parlato i prof.ri Radak di Budapest, Paolisso di Napoli e Solerte di Pavia.

Il prof. P. Kurtzhals di Copenhagen ha svolto una interessante lettura sulle novità nel trattamento del diabete, il prof. P.H. Groop di Helsinki ha presentato i risultati del *FinnDiane Study*, nel diabete di tipo 1, mentre in una Tavola rotonda con Perriello, Ghirlanda e Di Bartolo è stata centrata la problematica della terapia insulinica, con ipoglicemizzanti orali e microinfusori durante l'attività fisica.

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

MEDIA

Dopo lo studio HPS (*Heart Protection Study*), un altro importante capitolo si aggiunge al già lungo elenco di evidenze relative al beneficio del trattamento con statine nei soggetti ad alto rischio per patologie cardiovascolari.

Com'è noto, lo studio HPS ¹ (uno dei più importanti al mondo riguardo l'uso delle statine in prevenzione primaria/secondaria) ha dimostrato che l'assunzione di 40 mg di simvastatina al giorno per più di cinque anni riduce (rispetto al placebo) gli infarti miocardici e l'ictus di circa un terzo fra i pazienti di età uguale o superiore a 40 anni, considerati ad alto rischio cardiovascolare, ma ai quali non era stata prescritta in precedenza una statina. La terapia con simvastatina ha ridotto anche il rischio di ospedalizzazione per aggravamento dell'angina e la necessità di chirurgia vascolare, angioplastica e amputazioni. Lo studio, inoltre, ha prodotto la prima sicura evidenza del vantaggio di questo trattamento:

- nei pazienti diabetici (la maggior parte dei quali, non era fino ad allora presa in considerazione per la terapia con statine perché la loro colesterolemia non è, in genere, molto elevata);
- nelle donne;
- negli anziani;
- nei soggetti con valori di colesterolo LDL (C-CLD) < 100 mg/dL ed indipendentemente da essi.

Un'ulteriore conferma di questi risultati deriva dallo studio IDEAL recentemente pubblicato su JAMA da Pedersen et al. ².

L'obiettivo dello studio era di confrontare gli effetti di due diverse terapie ipocolesterolemizzanti sul rischio di malattia coronarica in pazienti con pregresso infarto del miocardio. Lo studio multicentrico (190 centri di cardiologia in Nord Europa), randomizzato, prospettico, in aperto, ha arruolato 8888 pazienti di età uguale o inferiore ad 80 anni (media $61,7 \pm 9,5$ anni), il 12% dei quali diabetici (i valori medi dei lipidi plasmatici al basale sono elencati in Tabella I).

Nuove evidenze su efficacia e sicurezza delle statine nella prevenzione cardiovascolare dei soggetti ad alto rischio

American Heart Association Scientific Sessions 2005

Tabella I. Valori dei lipidi plasmatici al basale dei pazienti arruolati nello studio IDEAL.

Mean baseline Total C	196 mg/dL
Mean baseline LDL-C	122 mg/dL
Mean baseline HDL-C	46 mg/dL

I pazienti sono stati assegnati in modo random a ricevere atorvastatina ad alto dosaggio (80 mg; n = 4439) o simvastatina a dosaggio standard (20 mg/die; n = 4449). Dopo 24 settimane, il 21% (n = 900) di pazienti del braccio simvastatina che non avevano ancora raggiunto l'obiettivo terapeutico di C-LDL (< 100 mg/dL) ha subito il raddoppio del dosaggio della simvastatina (40 mg) sino al termine dello studio (come nel disegno del 4S ³).

L'*end-point* primario dello studio era costituito dalla combinazione dei seguenti gravi eventi coronarici: morte coronarica, infarto miocardico non fatale, arresto cardiaco con resuscitazione. Gli *end-point* secondari erano, invece, i seguenti:

- tutti gli eventi coronarici;
- rivascolarizzazione coronarica;
- ospedalizzazione per angina instabile;
- ictus fatale e non fatale;

Gerardo Medea

Area Metabolica, SIMG

Corrispondenza medeagerry@numerica.it

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

MEDIA

- ospedalizzazione per scompenso cardiaco congestizio non fatale;
- arteriopatia periferica;
- eventi cardiovascolari maggiori;
- tutti gli eventi cardiovascolari;
- il periodo medio di *follow-up* è stato di 4,8 anni.

Dopo 5 anni di terapia, tutti i pazienti dello studio hanno raggiunto l'obiettivo LDL < 100 mg/dl considerato efficace per questi soggetti ad elevato rischio cardiovascolare (Fig. 1), con una riduzione media di 23 mg/dl.

Per quanto riguarda l'*end-point* combinato primario (Fig. 2), un evento cardiaco maggiore si è presentato nel 10,4% (n = 463) dei pazienti trattati con simvastatina e nel 9,3% (n = 411) di quelli del gruppo Atorvastatina [hazard ratio (HR) = 0,89; p = 0,07], senza dunque nessuna differenza significativa tra le due molecole in studio.

L'infarto miocardico non fatale si è presentato, invece,

nel 7,2% (n = 321) e nel 6% (n = 267), rispettivamente (HR = 0,83; p = 0,02). Nessun'altra differenza è stata osservata negli altri due componenti dell'*end-point* primario (Tab. II).

Eventi cardiovascolari maggiori sono stati osservati in 608 pazienti del gruppo simvastatina ed in 533 pazienti del gruppo atorvastatina (HR = 0,87; p = 0,02) (Tab. III). In 1059 pazienti trattati con simvastatina si è avuto un evento coronarico contro 898 pazienti trattati con atorvastatina (HR = 0,84; p < 0,001).

Per quanto riguarda gli *end-point* di mortalità, non si è dimostrata nessuna differenza significativa tra simvastatina 20-40 mg e atorvastatina 80 mg (Tab. IV).

Figura 1. Studio IDEAL - Risultati sui parametri lipidici.

Dopo 5 anni di terapia, tutti i pazienti dello studio hanno raggiunto l'obiettivo LDL < 100 mg/dl valido per questa categoria di pazienti ad elevato rischio cardiovascolare

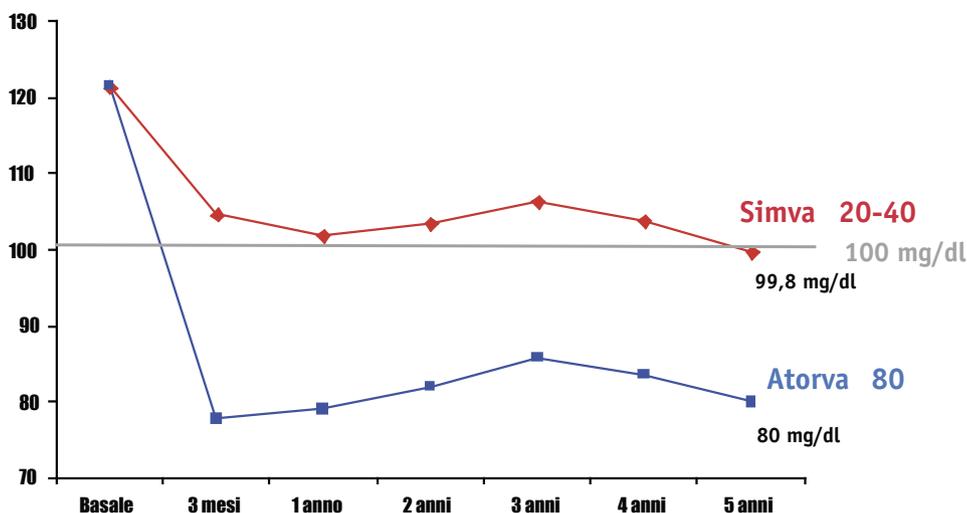


Tabella II. Risultato sui singoli *end-point* del primario combinato dello studio - Studio IDEAL (da Pedersen et al., 2005) ².

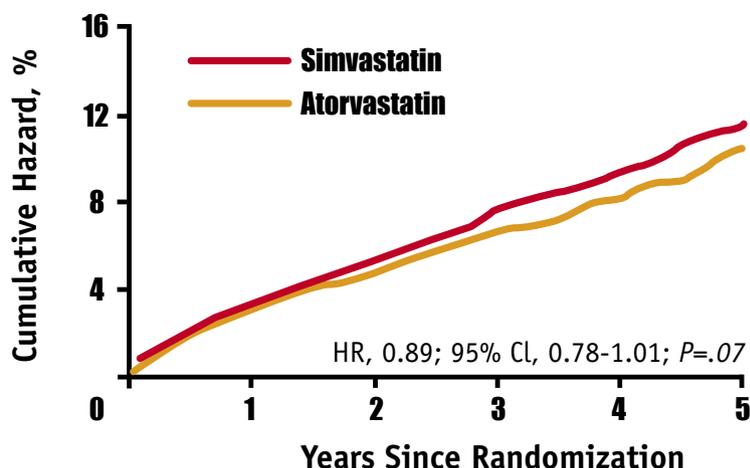
End-point	Simvastatina 20-40	Atorvastatina 80	Rischio relativo	p
Mortalità coronarica	178	175	-1%	0,9 NS
Infarto miocardico non fatale	321	267	-17%	0,02
Rianimazione dopo arresto cardiaco	7	10	-	-

L'incidenza di morte non cardiovascolare è stata, infatti, pari al 3,5% (n = 156) (HR = 0,92; p = 0,47) nel gruppo simvastatina e 3,2% (n = 113) nel gruppo atorvastatina, mentre la

lare dallo studio IDEAL sono molto chiari:

- nei soggetti ad alto rischio cardiovascolare (malattia coronarica, diabete) è importante trattare il rischio e

Figura 2. Risultato sull'endpoint primario composto.



Evento Coronarico Maggiore:	-11%	p=0,07
- Mortalità coronarica		NS
- IM non fatale		
- Rianimazione dopo arresto cardiaco		

Tabella III. Risultato sugli altri *end-point* dello studio - Studio IDEAL (da Pedersen et al., 2005) ².

<i>End-point</i>	<i>Simvastatina</i> 20-40	<i>Atorvastatina</i> 80	<i>Rischio</i> <i>relativo</i>	<i>p</i>
Tutti gli eventi coronarici	1059	898	-16%	< 0,01
Rivascolarizzazioni coronariche	743	579	-23%	< 0,01
Ospedalizzazioni per scompenso cardiaco	235	196	-17%	0,06 NS
Ictus fatale e non fatale	174	151	-13%	0,2 NS
Eventi cardiovascolari maggiori	608	533	-13%	0,02
Tutti gli eventi cardiovascolari	1370	1176	-16%	< 0,01

percentuale di morte generale è stata, rispettivamente, 8,4% (n = 374) ed 8,2% (n = 366; HR = 0,98; p = 0,81).

I pazienti trattati con atorvastatina hanno presentato una più alta incidenza di interruzione del trattamento a causa di eventi avversi non gravi.

Un aumento delle transaminasi ha comportato la sospensione del trattamento nell'1% (n = 43) dei pazienti trattati con atorvastatina contro lo 0,1% (n = 5) di quelli trattati con simvastatina (p < 0,001).

Gravi casi di miopatia e di rhabdmiolisi sono risultati rari in entrambi i gruppi (Tab. V).

I messaggi che derivano dagli studi citati, ed in partico-

non il livello di colesterolo (come già era evidente dall'HPS) e molto probabilmente per questi pazienti, in futuro, non sarà più necessario misurare il colesterolo per decidere se instaurare un trattamento con statine;

- i pazienti diabetici beneficiano del trattamento con statine non solo in prevenzione secondaria, ma anche in prevenzione primaria;

- per i pazienti ad alto rischio cardiovascolare bisogna puntare a livelli di C-LDL particolarmente bassi (anche se tali limiti non sono stati ancora identificati);

Tabella IV. Risultato sugli endpoint di mortalità - Studio IDEAL (da Pedersen et al., 2005) ².

Endpoint	Simvastatina 20-40	Atorvastatina 80	Rischio relativo	p
Mortalità coronarica	178	175	-1%	0,9 NS
Mortalità cardiovascolare	218	223	+3%	0,78 NS
Mortalità non cardiovascolare	156	143	-8%	0,47 NS
Mortalità totale	374	366	-2%	0,81 NS

Tabella V. Effetti collaterali e safety - Studio IDEAL.

Frequency of adverse events and most relevant liver enzyme elevations	Simvastatin, No. (%) (n = 4449)	Atorvastatin, No. (%) (n = 4439)	P Value*
Any adverse event	4202 (94.4)	4204 (94.7)	.62
Any serious adverse event	2108 (47.4)	2064 (46.5)	.42
Any adverse event resulting in permanent discontinuation of study drug	186 (4.2)	426 (9.6)	< .001
Adverse events resulting in permanent discontinuation of study drug with incidence \geq 0.5% in either treatment group			
Myalgia	51 (1.1)	97 (2.2)	< .001
Diarrhea	9 (0.2)	38 (0.0)	< .001
Abdominal pain	10 (0.2)	37 (0.8)	< .001
Nausea	6 (0.1)	22 (0.5)	.004
Investigator-reported myopathy	11 (0.25)	6 (0.14)	.33
Investigator-reported rhabdomyolysis (subset of coded myopathy)	3 (0.07)	2 (0.05)	> .99
AST > 3 x ULN at 2 consecutive measurements	2 (0.04)	18 (0.41)	< .001
ALI < 3 x ULN at 2 consecutive measurements	5 (0.11)	43 (0.97)	.001
Myopathy defined as CPK > 1 x ULN at 2 consecutive measurements with muscle symptoms	0	0	

- è necessario, decidendo di iniziare una terapia con statine scegliere un dosaggio adeguato. Nello studio IDEAL il dosaggio standard di simvastatina (20-40 mg) si è dimostrato di pari efficacia (ma meglio tollerato) rispetto all'atorvastatina ad alto dosaggio.

Bibliografia

- ¹ Heart Protection Study Collaborative Group. *MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo controlled trial.* Lancet 2002;360:7-22.
- ² Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJP, et al. *High-dose atorvastatin versus usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial.* JAMA 2005;294:2437-45.
- ³ Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. *Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S).* Lancet 1994;344:1383-9.

Negli ultimi 10 anni si è fortemente diffusa la convinzione che una regolare pratica fisica possa prevenire e contribuire alla cura di molte malattie metaboliche fra i quali il diabete mellito e l'obesità. Anche lo sport attivo viene sempre più largamente praticato da persone giovani, in particolare diabetici insulinodipendenti ed utilizzato come "palestra" d'educazione terapeutica e di autocontrollo glicemico oltre che come mezzo per migliorare l'autostima e la qualità della vita. Benché numerosi siti di diabetologia presentino sezioni dedicate a quest'aspetto si presenta in questa breve rassegna un commento sui principali siti, che si occupano interamente o con ampie e certificate sezioni specifiche dell'argomento distinti fra siti ad uso prevalente dei diabetici ed uso prevalente dei diabetologi benché elementi d'interesse comune siano presenti in entrambe le categorie.

American Diabetes Association

www.diabetes.org

Cliccando sull'icona "exercise" della home page si raggiunge la sezione dedicata all'esercizio fisico del sito dell'Associazione Americana del Diabete. Gli articoli su come affrontare un'attività fisica, i tipi di attività da preparare, la nutrizione etc. sono accessibili tanto dal medico quanto dal paziente che vuole sapere di più. Vari ed interessanti links alle riviste specializzate in lingua inglese.

American College of Sport Medicine

www.acsm.org

Dalla home page definendo "diabetes end exercise" sul motore di ricerca del sito si ottiene un'ampia e aggiornata bibliografia sul tema in esame.

Attività fisica, sport e diabete mellito

Notizie dal web

Associazione Nazionale Italiana Atleti Diabetici

www.aniad.org

È il primo sito italiano su "Diabete e Attività Fisica". Oltre l'informazione generale sull'argomento rivolta tanto ai medici quanto ai pazienti, il sito si caratterizza per l'ampio spazio dedicato alle varie attività (corsi, manifestazioni, gare etc.) che si svolgono in Italia. Vi è inoltre una sezione, unica nel suo genere, in cui gli sportivi diabetici prendono la parola raccontando le proprie esperienze.

Diabete in Movimento

www.diabeteinmovimento.it

Interessante sito con una completa "slide library" di vari argomenti sul binomio Diabete-Sport. Vi si possono trovare le cronache delle più importanti manifestazioni con le discussioni delle imprese di diabetici sportivi. Comprende anche una sezione di aggiornamento bibliografico. È la versione online dell'omonima rivista.

Gerardo Corigliano

Corrispondenza gerardocorigliano@libero.it

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

MEDIA

Alpinisti Diabetici in Quota

www.adiq.org

Quattro alpinisti diabetici sono gli Autori di questo simpatico sito in cui la montagna è protagonista. Utile per chi desidera nonostante il diabete, vedere il mondo "dall'alto".

DESA Diabetes Exercise Sport Association

www.diabetes-exercise.org

È il sito della *Diabetes Exercise and Sport Association*, un organismo che per primo negli USA ha iniziato a diffondere l'attività fisica come mezzo terapeutico nel diabete. Oltre alle descrizioni degli eventi e dei congressi interessanti, specie per i pazienti, vi sono le informazioni riguardanti la prevenzione delle complicanze tramite l'attività fisica.



Dolcificanti

Nell'alimentazione moderna i dolcificanti sono sempre più diffusi ed utilizzati al fine di migliorare la qualità di vita delle persone che soffrono di disturbi del metabolismo (diabete, obesità, dislipidemia, ecc.). Il saccarosio (zucchero comune) è stato, per svariati secoli, l'unico dolcificante utilizzato. Negli ultimi decenni, con lo sviluppo dell'industria chimica, si sono resi disponibili una grande quantità di nuovi dolcificanti.

In base al potere calorico i dolcificanti possono essere suddivisi in energetici ed intensivi.

Dolcificanti		
Energetici		Intensivi
Zuccheri	Polioli	
Saccarosio	Sorbitolo	Aspartame
Fruttosio	Mannitolo	Acesulfame
Altri zuccheri	Xilitolo	Ciclammato
		Saccarina

Per chi sono utili

Parlando di dolcificanti si potrebbe subito pensare alle persone affette da diabete, data la falsa credenza che chi ha la glicemia elevata deve evitare di assumere lo zucchero (Saccarosio). Numerosi studi hanno invece dimostrato che una moderata assunzione di zucchero (fino a 50 mg/die) può far parte della dieta dei pazienti con diabete di tipo 1 e 2.

Sicuramente l'uso dei "Dolcificanti Intensivi" può essere utile quando è necessario ridurre l'apporto energetico, sfruttando il loro potere dolcificante in assenza di potere calorico.

I polioli (Sorbitolo, Xilitolo) sono invece sfruttati dall'industria alimentare nella preparazione di caramelle light, gomme da masticare, prodotti per l'igiene orale per loro capacità di avere un effetto protettivo sullo sviluppo di carie.

Sono sicuri?

Come in passato per la Saccarina, per la quale era stato ipotizzato un legame con i tumori della vescica, dimostratosi poi infondato, recentemente è stato segnalato che l'Aspartame aumenterebbe, in alcuni animali da esperimento (topi femmine), l'incidenza di linfomi e leucemie. Secondo l'INRAN (Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione) l'uso di dolcificanti intensivi deve essere sconsigliato nei bambini sotto i tre anni e nelle donne gravide o durante l'allattamento, ma negli adulti il loro consumo, se rimane al di sotto della dose giornaliera ammissibile, non è controindicato.

Scelta del dolcificante

La scelta del dolcificante andrà fatta in base: al potere dolcificante, al contenuto calorico, all'uso ed alla stabilità al calore; prestando particolare attenzione a non superare la dose giornaliera ammissibile e ad evitare gli eventuali effetti collaterali.

Antonino Cimino

Unità Operativa Diabetologia Spedali Civili Brescia, Brescia

Corrispondenza cimino@spedalicivili.brescia.it

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

MEDIA

Dolcificanti

<i>Intensivi</i>				
<i>Sostanza</i>	<i>PD</i>	<i>DGA</i>	<i>Cottura</i>	<i>Note</i>
Aspartame	200	40 mg/kg	Solo formulazioni granulari	L'uso di aspartame è controindicato nei pazienti con fenilchetonuria. 1 cpr contiene 18 mg di aspartame (per una persona di 70 kg la DGA è raggiunta con il consumo di 150 cpr) Una bibita dietetica contiene mediamente 230 mg di aspartame (per una persona di 70 kg la DGA è raggiunta con il consumo di 12 lattine)
Acesulfame	130-200	9 mg/kg	Si	Per la sua stabilità al calore ed alla conservazione è uno dei dolcificanti più utilizzati nella preparazione degli alimenti destinati alla cottura e nelle bevande
Ciclammato	25-50	11 mg/kg	Si	È presente in compresse ed in soluzione acquosa. È sconsigliato nei regimi iposodici
Saccarina	300-500	2,5 mg/kg	Si	Dispone di un retrogusto amaro che può rappresentare un fattore limitante il consumo. In commercio si trova spesso associato ad altri dolcificanti come il fruttosio

<i>Energetici</i>				
<i>Sostanza</i>	<i>PD</i>	<i>DGA</i>	<i>Cottura</i>	<i>Note</i>
Fruttosio	2	Non stabilita	Si	Ha un potere calorico di 3,75 kcal/g. Un elevato consumo (> 30 g/die) può determinare ipertrigliceridemia. In commercio si trova spesso associato ad altri dolcificanti come la saccarina
Polioli (sorbitolo, mannitolo, xilitolo, ecc.)	0,5-0,9	Non stabilita	Si	Hanno potere calorico simile al saccarosio (3,75 kcal/g), ma ne viene assorbito solo il 20% della quantità ingerita, quindi il potere calorico è inferiore a quello teorico. Vengono utilizzati per le loro proprietà acariogene. Hanno effetto lassativo

PD = Potere dolcificante rispetto al Saccarosio, che ha PD = 1; DGA = Dose Giornaliera Ammissibile

Risposte ai precedenti questionari vol. 5, n. 3, settembre 2005

Articolo 1

Sindrome dell'ovaio policistico: inquadramento e gestione in Medicina Generale - *Giorgio Tresoldi*

1. Indica tra le seguenti scelte, quale sia la percentuale stimata di PCOS nelle donne in età riproduttiva:

- a. 0,5-2,5%
- b. 2,5-4,0%
- c. **5,0-10%**
- d. 8,0-15%
- e. 10-18%

2. Indica quale tra i seguenti segni riscontrabili in pazienti affette da PCOS è espressione diretta dello stato di iperinsulinismo:

- a. perdita di capelli
- b. irsutismo
- c. acne
- d. ***acanthosis nigricans***
- e. apnee notturne

3. Il dosaggio del 17OH progesterone risulta utile nella diagnostica differenziale della PCOS per escludere una delle seguenti condizioni. Indica quale

- a. ipogonadismo ipogonadotropo
- b. menopausa precoce
- c. sindrome di Cushing
- d. tumore virilizzante di origine ovarica
- e. **iperplasia surrenalica**

4. Indica quali tra le seguenti affermazioni riguardanti la metformina sono vere:

- a. **è controindicata in caso di scompenso cardiaco**
- b. è assolutamente controindicata in gravidanza
- c. da spesso ipoglicemie gravi
- d. **può dare acidosi lattica**
- e. Nelle pazienti affette da PCOS pur aumentando la secrezione di insulina, non migliora la fertilità

5. Indica tra le seguenti quali siano le affermazioni vere riguardanti l'utilizzo dello spironolattone nelle pazienti affette da PCOS:

- a. può essere prescritto contemporaneamente ai contraccettivi orali
- b. non va mai utilizzato contemporaneamente ai contraccettivi orali
- c. diminuisce gli effetti dei contraccettivi orali
- d. **potenzia gli effetti dei contraccettivi orali**
- e. il suo dosaggio nel trattamento della PCOS è di 25-50 mg/die
- d. valori basali di C-peptide > 1,5 ng/ml
- e. età > 65 anni

Articolo 2

Appropriatezza prescrittiva delle statine in Medicina Generale - *Alessandro Filippi*

1. In base all'attuale nota 13 AIFA, quali pazienti non hanno indicazione all'uso di statine:

- a. soggetti con dislipidemie familiari
- b. soggetti con diabete mellito di tipo 2
- c. soggetti con patologia cardiovascolare aterosclerotica già diagnosticata
- d. **soggetti con ipertrofia ventricolare sinistra e familiarità per patologia cardiovascolare precoce**
- e. soggetti con probabilità $\geq 20\%$ di eventi cardiovascolari in dieci anni in base all'algoritmo del Progetto Cuore

2. La prescrizione di statine in Italia in pazienti con patologia cardiovascolare già nota è:

- a. superiore a quanto indicato dalle linee guida
- b. corrisponde a quanto indicato dalle linee guida
- c. lievemente inferiore a quanto indicato dalle linee guida
- d. **nettamente inferiore a quanto indicato dalle linee guida**

3. La prescrizione dell'80% della dose teorica può essere considerata un equivalente di accettabile persistenza nella terapia. In base a questa definizione quale/i delle seguenti affermazioni è/sono vera/e?

- a. attualmente, in Italia, può essere definito come persistente nell'assumere la terapia nel corso degli anni meno del 15% dei pazienti
- b. la persistenza in terapia è migliore nei soggetti più anziani e/o con patologie cardiovascolari note
- c. in Medicina Generale è possibile raggiungere percentuali di pazienti persistenti nella terapia superiori all'80%
- d. **tutte le precedenti**
- e. nessuna delle precedenti

4. Attualmente solo una minoranza di pazienti raggiunge il target terapeutico indicato dalle linee guida. Quali cause possono essere responsabili di questo fenomeno?

- a. scarsa compliance dei pazienti
- b. ridotta abitudine a registrare i livelli di colesterolo LDL
- c. uso di dosaggi insufficienti
- d. **tutte le precedenti**
- e. nessuna delle precedenti

5. Un miglior utilizzo del computer potrebbe essere di aiuto nel migliorare l'uso delle statine. Quali delle seguenti affermazioni è falsa?

- a. il computer agevola la consegna di materiale scritto al paziente
- b. il computer consente una verifica grossolana, ma rapida della compliance del singolo paziente
- c. il computer consente in pochi minuti una verifica di qualità della propria pratica clinica
- d. **la registrazione sistematica dei valori di colesterolo totale, HDL, LDL e trigliceridi nei pazienti in terapia con statine comporta un aggravio di lavoro incompatibile con la normale attività**
- e. il computer facilita le attività di audit interno alle medicine di gruppo

Dalla formazione alla *performance*: una strategia multifattoriale per il miglioramento dell'assistenza in diabetologia

Introduzione

La formazione rappresenta un momento fondamentale dell'aggiornamento e dell'evoluzione dei professionisti. La ricaduta degli eventi formativi sul paziente non appare sufficientemente documentata, se è facilmente misurabile il livello delle informazioni acquisite, così non è per quanto riguarda l'acquisizione di abilità e capacità relazionali fondamentali nella gestione di una patologia cronica come il diabete. La letteratura documenta che le strategie più efficaci per incidere sui comportamenti degli operatori sanitari siano quelle multi fattoriali che prevedono l'uso di diverse tecniche e strumenti. *UltraDiario*, prodotto nei corsi per *Équipe di AMD*, con il contributo non condizionato di *LifeScan*, attraverso i comandi Educazione, Qualità della Vita, Indicatori ed Autogestione permette di programmare un percorso informativo sulla gestione del diabete, di monitorare l'aderenza all'autocontrollo, oltre che a ricordare il ruolo centrale della comunicazione.



Obiettivo primario dello studio

Valutare se l'utilizzo di UltraDiario, dopo il percorso for-

mativo per team diabetologici, sia in grado di migliorare il livello di soddisfazione dei pazienti sul tipo di presa in carico ricevuta.

Obiettivi secondari dello studio

Raccogliere informazioni sulla semplicità d'utilizzo e sulla preferenza di alcune caratteristiche del diario che potranno poi essere utilizzate per il miglioramento dello strumento stesso. Definito un obiettivo informativo educativo, valutare il miglioramento delle conoscenze del paziente.

Disegno dello studio

Trial multicentrico nazionale randomizzato e controllato (1:1). I pazienti eleggibili saranno randomizzati ad uno dei due bracci dello studio: 1) uso di UltraDiario e 2) uso del diario standard prestampato. La randomizzazione avverrà tramite la metodologia delle buste chiuse e sarà stratificata per tipo di trattamento (trattamento insulinico e trattamento combinato) e per centro.



Criteri di eleggibilità

Firma consenso informato, Diagnosi diabete tipo 2, Entrambi i sessi, Età: 18-65 anni, Trattamento con terapia insulinica o mista, Esecuzione di automonitoraggio glicemico.

Criteri di esclusione

Paziente con problemi di gestione, $HbA_{1c} > 11\%$, Gravidanza, Malattie severe concomitanti, Paziente in tratta-

A. Sergi, A. Arcangeli, L. Ianni,
S. Fratini, A. Nicolucci*

U.O. Diabetologia Azienda USL 4 Prato,
* Istituto Mario Negri Sud



mento insulinico da meno di 3 mesi.

End Point primario

Differenza dei punteggi ottenuti al questionario ABIM14 tra fine dello studio e *baseline*. Il questionario dell'*American Board of Internal*

Medicine (ABIM14), già validato in italiano esplora la soddisfazione del paziente legata alla relazione con il medico.

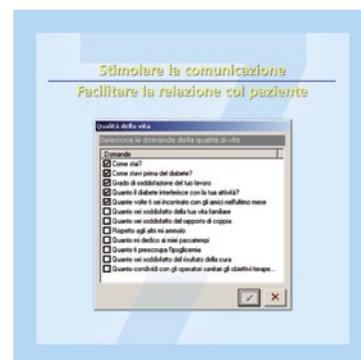
End Point secondario

Soddisfazione del paziente nei confronti dello strumento, (% di pazienti che intendono continuare l'uso). Valutazione del miglioramento delle conoscenze del paziente valutando la differenza di punteggio con i questionari GISED, tra la fine dello studio e il *baseline*, aderenza alla terapia, numero di ipoglicemie.

Stima dimensione del campione

Nello studio italiano che ha portato alla validazione del questionario ABIM14, il punteggio medio nei pazienti in trattamento insulinico era di 68 ± 21 . L'arruolamento di 200 pazienti per braccio consentirà di documentare,

con una potenza statistica del 90%, una differenza fra i gruppi pari a un terzo di una deviazione standard (7 punti), assumendo un tasso di *drop-out* del 15%. Il campione totale sarà pertanto formato da 400 pazienti provenienti da 28 Centri di Diabetologia omogeneamente distribuiti sul territorio nazionale.



Analisi dei dati

I confronti fra i punteggi dei questionari nei due gruppi verranno effettuati utilizzando il test di Mann-Whitney. Il confronto fra variabili categoriche avverrà utilizzando il test del χ^2 . Il confronto fra i valori medi di HbA_{1c} avverrà utilizzando il t-test per dati non appaiati. In caso di sbilanciamento fra i due gruppi nella distribuzione di variabili importanti, verranno utilizzate tecniche di analisi multi-variata (regressione multipla, regressione logistica).

Politica di pubblicazione dei risultati

I ricercatori che aderiranno allo studio saranno coautori di ogni pubblicazione attinente a questo progetto. Le pubblicazioni saranno inviate in visione preventiva 15 giorni prima dell'invio, verrà considerato come criterio di accettazione il silenzio assenso.

Accu-Chek Aviva. Altrimenti a cosa servirebbe la tecnologia?

Affidabilità con la "A" maiuscola non significa solo fornire dati sovrapponibili con quelli di laboratorio, significa individuare e rimuovere uno dopo l'altro tutti gli ostacoli che nella vita quotidiana del paziente possono impedire o falsare la lettura della glicemia. Accu-Chek Aviva ci riesce perché è stato progettato dagli stessi utilizzatori. Proprio perché tutto è – o afferma di essere – "tecnologicamente avanzato", vale la pena di chiedersi: "a cosa serve la tecnologia"? L'hi-tech' fine a se stesso interessa poco e pochi. Soprattutto in campo sanitario, dalla tecnologia ci attendiamo soluzioni semplici, che rispondano esattamente alle nostre esigenze, rendendo la vita più comoda e senza costringere a compromessi. Il caso dei lettori della glicemia è illuminante: negli ultimi anni sono stati proposti sistemi con tempi di lettura brevi, che richiedono campioni di sangue minimi, di dimensioni ridotte, con design elegante e pratico, con la possibilità di utilizzare siti diversi dal polpastrello e memorie che ricordano centinaia di test e forniscono medie dei valori ...

Disegnato dal paziente

Ciascun modello vanta il suo record, il proprio virtuosismo. Sta al Team diabetologico e al paziente scegliere quale esigenza privilegiare. Roche Diagnostics ha optato per un approccio diverso. Invece che dalla tecnologia è partita dall'utente finale. In tutto il mondo è stata svolta un'ampia ricerca di mercato tesa a individuare quali caratteristiche erano richieste dai pazienti. Solo a quel punto sono stati chiamati in causa i 'tecnologi', con il

mandato di progettare un lettore che le offrisse tutte al meglio fermo restando la priorità numero uno, ovvero la massima affidabilità dei risultati in condizioni limite di altitudine, calore, freddo o in particolari situazioni di salute.

Niente compromessi

Nasce così Accu-Chek Aviva, un sistema per il controllo della glicemia che risulta il migliore nel mondo o ai massimi livelli considerando ciascun parametro. Velocità? Bastano cinque secondi per ottenere il dato; memoria? Cinquecento dati che possono essere consultati uno per uno o riassunti in una media su 7, 14 e 30 giorni. Il tutto scaricabile su PC attraverso una porta a infrarossi. Dimensioni? Accu-Chek Aviva è uno dei più leggeri e sottili ...

La prima volta è facile

Potremmo continuare ma l'aspetto principale non è riasumibile in un numero, si tratta della facilità d'uso. Negli Stati Uniti Roche Diagnostics ha proposto un esperimento ad alcuni Centri di Diabetologia: limitarsi a consegnare Accu-Chek Aviva senza dare nessuna indicazione a un campione casuale di pazienti che non avevano mai usato un lettore per la glicemia. Ebbene il 97% dei pazienti ha compreso subito il funzionamento di Aviva e fin dal primo test ha ottenuto una misurazione senza intoppi e senza dover ripetere il test. L'area reattiva delle strisce usate da Aviva aspira e utilizza al meglio microgocce di 0,6 microlitri (anche questo è un record). Questo rende possibile utilizzare siti meno ben irrorati del polpastrello come l'avambraccio, il braccio o il palmo della mano (sempre che questo sia previsto dallo schema terapeutico). Con un grande schermo nel quale i caratteri sono ben visibili e due soli pulsanti, Accu-Chek Aviva ha le dimensioni di una carta da gioco, ma una forma molto più elegante e comoda.

Affidabile: senza "se ..." e senza "ma ..."

Si dice spesso che "ormai tutti i lettori della glicemia sono affidabili". Posto che sia vero, l'affidabilità è qui intesa in senso stretto come sovrapponibilità del dato registrato dal lettore in condizioni probabilmente ottimali, con quello di laboratorio. Ma il luogo della terapia è la

vita di ogni giorno del paziente, a fare l'autocontrollo sono persone spesso anziane o stanche, con scarsa manualità o più giovani ma con poco tempo a disposizione. Sono persone che possono avere condizioni concomitanti che alterano ad esempio l'ematokrito, o si trovano in condizioni climatiche (umidità, temperatura) particolari. L'affidabilità che il medico desidera è assoluta. Il lettore ideale deve restituire un valore affidabile al freddo come al caldo, (e Aviva funziona a 6 come a 44 gradi) in alta quota (è garantito fino a 3 mila metri ma è stato sperimentato recentemente sui 7 mila metri del Picco Lenin nel Pamir) come a fondo valle, in una paziente in gravidanza o in un paziente anemico, con bronchite cronica o enfisema, con apnea notturna. Stiamo citando alcune condizioni non rare che provocano una alterazione del valore di ematokrito. Le strisce Accu-Chek Aviva utilizzano una tecnologia che consente di dare risultati affi-

dabili per tutti i valori di ematokrito compresi fra 20 e 70 (lo standard precedente era un range di 30-55) e può quindi essere utilizzato con tranquillità in tutte queste situazioni.

Un percorso di qualità

Basta? No, non basta; perchè un percorso di qualità richiede di prendere in considerazione tutto quanto avviene 'prima' e 'intorno' alla misurazione. Accu-Chek Aviva effettua oltre 150 controlli sulla striscia e sul campione in modo da garantire la massima affidabilità del dato (evidenziando eventuali alterazioni della striscia). La codifica avviene grazie allo Smart Code inserito nella confezione di strisce. Affidabilità significa anche un'ampia area di aspirazione della goccia di sangue e un display leggibile anche in cattive condizioni di luce (o di acuità visiva). Insomma la tecnologia ha dato il suo meglio in Accu-Chek Aviva, un lettore della glicemia che permette alla persona con diabete di effettuare l'autocontrollo con serenità.

Solo Aviva è affidabile in alta quota

Quando si sale a 6 mila, a 7 mila metri di quota, non c'è spazio per l'errore e l'approssimazione. L'affidabilità degli strumenti deve essere massima, soprattutto se si sta scalando una montagna, il Picco Lenin 7134 metri, in una delle zone più prive di strutture sanitarie del pianeta: l'altopiano del Pamir nel Kirghizistan.

Promossa dalla Associazione nazionale italiana atleti diabetici (Aniad) e da Alpinisti diabetici in quota (Adiq) con la collaborazione di centri di ricerca universitari italiani e stranieri, la spedizione Islet 2005 composta da 21 persone tra medici e alpinisti diabetici e non, ha impiegato quasi un mese per raggiungere e attraversare questo altopiano dell'Asia centrale. Tra gli arrivati in vetta, tre sono persone con diabete di tipo 1.

La spedizione – che ha condotto diversi esperimenti scientifici sul dispendio energetico, la forma fisica e l'equilibrio glicemico in condizioni limite di altitudine – era equipaggiata con il sistema di lettura della glicemia Accu-Chek Aviva. Solo Accu-Chek Aviva infatti garantisce risultati affidabili in condizioni climatiche (funziona già a 4 gradi sopra zero) e soprattutto di altitudine estreme. Sopra i 5 mila metri infatti l'organismo reagisce alla mancanza di ossigeno aumentando il numero di globuli rossi. E Accu-Chek Aviva – grazie alla particolare tecnologia delle sue strisce – è il lettore che garantisce affidabilità del dato con valori di ematokrito che vanno da 20 a 70.

Indice per titoli vol. 5, 2005

Editoriali

Elementi di Farmacoeconomia
S. de Portu, L.G. Mantovani, M.A. Comaschi 1

Indicatori di qualità e standard nell'assistenza al
paziente con diabete mellito tipo 2 in Medicina
Generale
G. Medea 53

Tessuto adiposo ed insulino-resistenza:
aspetti teorici ed implicazioni pratiche
A. Ciccarone, S. Del Prato 135

Nuovo inquadramento della sindrome metabolica.
Il dibattito in corso e le ricadute in medicina generale
C.B. Giorda 219

Articoli originali

Progetto "DisMaBO.SM" *Disease Management* della
Sindrome Metabolica per la Città di Bologna Progetto
di Intervento Diagnostico-Terapeutico Condiviso
*D. Zocchi, G. Savorani, G. Marchesini, G. Forlani,
N. Melchionda* 5

La microalbuminuria:
quale utilità per il Medico di Medicina Generale
U. Alecci 16

Ricerca "Adempire": efficacia di un corso di
formazione sull'uso dell'aspirina nel diabete
tipo 2 in Medicina Generale
*M. Passamonti, M. Pigni, G. Calori, E. Testolin,
per il "Gruppo Varesino Ricerca Adempire"* 22

Schemi di terapia insulinica nel diabete di tipo 2
M. Di Mauro 65

Controllo pressorio e prevenzione della nefropatia
diabetica
I. Paolini 75

Medicina Generale e ricerca:
un connubio possibile
F. Samani 87

Sindrome dell'ovaio policistico: inquadramento e
gestione in Medicina Generale
G. Tresoldi 147

Appropriatezza prescrittiva delle statine in Medicina
Generale
A. Filippi 156

Le attività di ricerca del Centro Studi Associazione
Medici Diabetologi.
La ricerca clinica applicata: epidemiologia, qualità
dell'assistenza e sviluppo della diabetologia clinica
italiana
M.A. Comaschi 164

Criteri di appropriatezza per le indagini di *imaging*
vascolare non invasive
C. Barone, M. Comaschi 227

Dal GISSI-Prevenzione al GISSI-HF: il rationale dell'uso
degli acidi grassi omega-3 in prevenzione secondaria
M. Ceseri, G. Fabbri, A.P. Maggioni 231

Terapia dell'iperglicemia e prevenzione delle
complicanze cardiovascolari nel diabete di tipo 2.
Nuove evidenze e nuovi quesiti dallo studio PROactive
A. De Micheli 238

Aggiornamenti

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

Il metodo della conta dei carboidrati nella terapia nutrizionale del diabete di tipo 1 <i>G. Marelli, A. Cimino</i>	95
Protezione cardiovascolare e renale con gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II nel paziente iperteso diabetico <i>M. Volpe, G. Tocci</i>	102
Novità dalla ricerca e dalla clinica sulla simvastatina <i>M.A. Comaschi</i>	111
Il diabete gestazionale. L'importanza di un percorso assistenziale integrato <i>A. Di Benedetto, D. Cannizzaro</i>	170
Valutazione qualitativa dell'assistenza diabetologica mediante l'uso di una cartella clinica informatizzata <i>G. Saitta</i>	179
Terapia ipocolesterolemizzante. Nuove acquisizioni <i>E. Degli Esposti, A. Corsini, C.B. Gorda</i>	187
Al crocevia della nota 13, quale direzione? seguire le ... "indicazioni"! <i>C. Cortese</i>	200
La prevenzione della urolitiasi: un problema anche metabolico? <i>D. Fedele</i>	245
La terapia farmacologica dell'obesità: nuove e possibili strategie di intervento in Medicina Generale <i>G. Medea</i>	257
Il controllo dell'iperglicemia postprandiale: perché e come <i>M.A. Comaschi, A. Ceriello</i>	263

Caso clinico

Quando aumenta l'albuminuria ... <i>M. Pigni</i>	41
Amelia, 75 anni <i>B.F. Novelletto, L. Orrasch</i>	115
Cinzia, 21 anni ... <i>A. Sessa, M. Passamonti</i>	202

Come la Sig.ra Giovanna si accorse improvvisamente di essere una malata <i>M. Comaschi</i>	272
---	-----

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
<i>Health Search</i> : il più grande data base della Medicina Generale per la ricerca, la programmazione sanitaria e il miglioramento della qualità delle cure nella pratica clinica <i>M. Cancian, B.F. Novelletto, R. Michieli</i>	119
I Congresso Regionale Società Italiana di Medicina Generale in Sicilia <i>U. Alecci</i>	207
Congresso Regionale Siciliano Associazione Medici Diabetologi <i>V. Borzi</i>	208
8° Congresso Regionale Società Italiana di Medicina Generale <i>G. Medea</i>	209
XV Congresso Nazionale Associazione Medici Diabetologi <i>V. Borzi</i>	210
<i>International Meeting on physical activity and diabetes mellitus</i> <i>V. Borzi</i>	277
Nuove evidenze su efficacia e sicurezza delle statine nella prevenzione cardiovascolare dei soggetti ad alto rischio <i>American Heart Association Scientific Sessions 2005</i> <i>G. Medea</i>	279

Notizie dal web

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

Indicatori e standard per la valutazione di qualità in
Medicina
G. Medea 121

Carte del rischio: links 213

Attività fisica, sport e diabete mellito
G. Corigliano 283

Pagina per il paziente

Microalbuminuria
S. Infrerra 50

Come conservare l'insulina e modalità di
somministrazione
M. Di Mauro 123

Consigli sull'uso degli ipoglicemizzanti orali
rispetto al pasto
P. Giorgianni, M.C. Giuliano 214

Dolcificanti
A. Cimino 285

Sezione di autovalutazione

Risposte ai precedenti questionari 126

Risposte ai precedenti questionari 215

Risposte ai precedenti questionari vol. 5, n. 3,
settembre 2005 287

Notizie dal mondo del farmaco

Efficacia del trattamento con Losartan nel paziente
diabetico: evidenze dagli studi LIFE e RENAAL
R. Pontremoli 129

Notizie dal mondo della diagnostica

Rimuovere gli ostacoli alla pratica
dell'autocontrollo 133

Uno strumento informatico per la gestione
multidisciplinare del paziente diabetico
*E. Ansaldi, M. Battezzati, F. Malvicino, P. Maresca,
G. Preda, F. Canepari, G. Rosti* 218

Dalla formazione alla *performance*:
una strategia multifattoriale per il miglioramento
dell'assistenza in diabetologia
*A. Sergi, A. Arcangeli, L. Ianni, S. Fratini,
A. Nicolucci* 290

Accu-Chek Aviva.
Altrimenti a cosa servirebbe la tecnologia? 292

Indice per autori, vol. 5, 2005

Alecci U.	16, 34, 207		
Ansaldi E.	218		
Arcangeli A.	290		
Barone C.	227		
Battezzati M.	218		
Borzi V.	48, 208, 210, 277		
Calori G.	22		
Cancian M.	119		
Canepari F.	218		
Cannizzaro D.	170		
Caputi A.P.	34		
Catania M.A.	34		
Ceriello A.	263		
Ceseri M.	231		
Ciccarone A.	135		
Cimino A.	45, 95, 285		
Comaschi M.	227, 272		
Comaschi M.A.	1, 111, 164, 263		
Corigliano G.	283		
Corsini A.	187		
Cortese C.	200		
De Micheli A.	238		
De Portu S.	1		
Degli Esposti E.	187		
Del Prato S.	135		
Di Benedetto A.	170		
Di Mauro M.	65, 123		
Fabbri G.	231		
Fedele D.	245		
Filippi A.	156		
Forlani G.	5		
Fratini S.	290		
Giorda C.B.	219		
Giorgianni P.	214		
Giuliano M.C.	214		
Gorda C.B.	187		
Ianni L.	290		
Inferrera S.	50		
Maggioni A.P.	231		
Malvicino F.	218		
Mantovani L.G.	1		
Marchesini G.	5		
Marelli G.	95		
Maresca P.	218		
Medea G.	44, 53, 121, 209, 257, 279		
Melchionda N.	5		
Michieli R.	119		
Nicolucci A.	290		
Novelletto B.F.	115, 119		
Orrasch L.	115		
Paolini I.	75		
Passamonti M.	22, 202		
Pigni M.	22, 41		
Pontremoli R.	129		
Preda G.	218		
Rosti G.	218		
Saitta G.	179		
Samani F.	87		
Savorani G.	5		
Sergi A.	290		
Sessa A.	202		
Testolin E.	22		
Tocci G.	102		
Tresoldi G.	147		
Volpe M.	102		
Zocchi D.	5		