

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

Direttori Scientifici

A. Arcangeli, G. Medea

Comitato di Redazione

U. Alecci, A. Di Benedetto, A. Ozzello, M. Passamonti

Presidente AMD

S. Gentile

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: info@pacinieditore.it

www.pacinieditore.it

Marketing Pacini Editore Medicina

Andrea Tognelli

Medical Project - Marketing Director

Tel. 050 3130255

atognelli@pacinieditore.it

Fabio Poponcini

Sales Manager

Tel. 050 3130218

fpoponcini@pacinieditore.it

Manuela Mori

Customer Relationship Manager

Tel. 050 3130217

mmori@pacinieditore.it

Editorial Office

Lucia Castelli

Tel. 050 3130224

lcastelli@pacinieditore.it

Stampa

Industrie Grafiche Pacini • Ospedaletto (Pisa)

A.N.E.S.

ASSOCIAZIONE NAZIONALE

EDITORIA PERIODICA SPECIALIZZATA

**PACINI
EDITORE
MEDICINA**

Editoriale

Raccomandazioni per l'implementazione della standardizzazione internazionale dell'emoglobina glicata in Italia

Documento prodotto dal Gruppo di Lavoro GLAD

(Gruppo di Lavoro A1c Delegati) 153

Sezione di formazione per l'autovalutazione

Diabete gestazionale e rischio cardiovascolare

A. Di Benedetto, D. Cannizzaro, B. Pintaudi, G. Di Vieste, A. Ozzello 159

Pre-diabete: dalla diagnosi al follow-up

Cosa deve sapere il medico di medicina generale

M. Passamonti 165

Insufficienza renale cronica (dallo stadio I al III): cosa fare?

S. Campo, U. Alecci 172

Articolo di aggiornamento

Diabete e immigrazione

L. Ianni, A. Arcangeli 183

Caso clinico

La colesterolemia di Andrea. Statina o no ? ... questo è il problema

M. Passamonti, G. Medea 188

Notizie dal web

Valutazione del rischio cardiovascolare e di diabete mellito.

Le informazioni dal web

M. Passamonti 191

Pagina per il paziente

Una pagina per il paziente

G. Medea 194

Notizie dal mondo del farmaco

Liraglutide: dati clinici dal programma LEAD

D. Cucinotta 195

Il raggiungimento dei target terapeutici nella pratica clinica:

i risultati dello studio QUASAR

M.C. Rossi, M. Comaschi, C. Coscelli, D. Cucinotta, P. Di Blasi,
G. Bader, F. Pellegrini, B. Pomili, U. Valentini, G. Vespasiani, A. Nicolucci 201

Utilizzo di acarbose nel diabete mellito tipo 2

S. Gentile 208

ADVANCE: nuove evidenze nella lotta contro le complicanze del diabete

IDF Congress 2009 213

Sezione di autovalutazione

Risposte ai precedenti questionari, n. 3, vol. 9, 2009 215

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, con numerazione delle pagine a partire dalla prima e corredato di:

- titolo del lavoro
- parole chiave (dove richiesto)
- riassunto (dove richiesto, non più di 200 parole)
- nomi degli Autori e l'Istituto o Ente di appartenenza
- il nome, l'indirizzo, il recapito telefonico e l'indirizzo e-mail dell'Autore cui sono destinate la corrispondenza e le bozze
- la rubrica cui si intende destinare il lavoro (decisione che è comunque subordinata al giudizio del Direttore);
- titolo e didascalie delle tabelle e delle figure
- bibliografia
- eventuale menzione del Congresso al quale i dati dell'articolo siano stati comunicati (tutti o in parte)

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.

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

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

Esempi di corretta citazione bibliografica per:

Articoli e riviste:

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

Libri:

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

Capitoli di libri o atti di Congressi:

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

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

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

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

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

Gli Autori sono invitati ad inviare i manoscritti secondo le seguenti norme:

Modalità di invio: CD-ROM o DVD; è anche possibile utilizzare pen-drives USB o dischi esterni USB-Firewire [Pacini Editore S.p.A., Lucia Castelli, Ufficio Editoriale, via Gherardesca 1, 56121 Ospedaletto (PI)]; posta elettronica (lcastelli@pacinieditore.it); FTP (concordare con il personale Pacini le modalità).

Testo: software: preferibilmente Microsoft Word, salvando i file in formato .RTF. Possono essere utilizzati anche altri programmi, anche open source, avendo accortezza di salvare sempre i file in formato .RTF; non utilizzare in nessun caso programmi di impaginazione grafica quali Publisher, Pagemaker, Quark X-press, Indesign; non formattare il testo in alcun modo (evitare stili, bordi, ombreggiature ...); utilizzare solo gli stili di carattere come corsivo, grassetto, sottolineato; non inviare il testo in formato .PDF; *nome del/i file:* il testo e le singole tabelle devono essere salvati in file separati.

Illustrazioni: inviare le immagini in file separati dal testo e dalle tabelle; *software e formato:* inviare immagini preferibilmente in formato TIFF o EPS, con risoluzione minima di 300 dpi e formato di 100 x 150 mm; altri formati possibili: JPEG, PDF; evitare nei limiti del possibile .PPT (file di Powerpoint) e .DOC (immagini inseriti in file di .DOC); *nome del/i file:* inserire un'estensione che identifichi il formato del file (esempio: .tif, .eps).

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.

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. Il testo deve essere corredato dal riassunto in italiano e dalle parole chiave. Sono ammesse 3 figure e 3 tabelle. Bibliografia: massimo 25 voci.

Articoli di aggiornamento: possono anche essere commissionati dal Direttore. Di regola non devono superare le 15 pagine dattiloscritte da 2000 battute. Sono previste parole chiave, 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.

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 € 58,00; estero € 73,00. Questo fascicolo € 21,00. Le richieste di abbonamento ed ogni altra corrispondenza relativa agli abbonamenti vanno indirizzate a: MeDia Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche, Pacini Editore S.p.A., via Gherardesca 1, 56121 Ospedaletto (PI) – Tel. 050 313011 – Fax 050 3130300 – E-mail: info@pacinieditore.it – http://www.pacinieditore.it

I dati relativi agli abbonati sono trattati nel rispetto delle disposizioni contenute nel D.Lgs. del 30 giugno 2003 n. 196 a mezzo di elaboratori elettronici ad opera di soggetti appositamente incaricati. I dati sono utilizzati dall'editore per la spedizione della presente pubblicazione. Ai sensi dell'articolo 7 del D.Lgs. 196/2003, in qualsiasi momento è possibile consultare, modificare o cancellare i dati o opporsi al loro utilizzo scrivendo al Titolare del Trattamento: Pacini Editore S.p.A., via A. Gherardesca 1, 56121 Ospedaletto (Pisa).

In copertina: Mantova

Finito di stampare presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A. – Pisa – Dicembre 2009

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, CONFCOMMERCE, 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.

Raccomandazioni per l'implementazione della standardizzazione internazionale dell'emoglobina glicata in Italia

Documento prodotto dal Gruppo di Lavoro GLAD (Gruppo di Lavoro A1c Delegati)

Componenti del Gruppo di Lavoro

Andrea Mosca (coordinatore)
(delegato SiBioC, Università di Milano)

Maria Teresa Branca
(delegato OSDI, ASL Lecce)

Mariarosa Carta
(delegato SiMeL, ULSS6 Vicenza)

Maria Ludovica Genna
(delegato AIPaCMeM, AO RN Cardarelli, Napoli)

Carlo B. Giorda
(delegato AMD, ASL Torino 5, Torino)

Rosangela Ghidelli
(delegato OSDI, AO S. Anna, Como)

Germana Ghislandi
(delegato FAND, Milano)

Dario Iafusco
(delegato SIEDP/ISPED, II Università di Napoli)

Annunziata Lapolla
(delegato SID, Università di Padova)

Vera Buondonno Lombardi
(Presidente FAND, Milano)

Carlo Augusto Lovagnini Scher
(delegato AMD, ASL 3, Monza, Milano)

Maurizio Marra
(delegato SiMeL, INRCA IRCCS, Ancona)

Gerardo Medea
(delegato SIMG, AO di Brescia)

Franco Meschi
(delegato SIEDP/ISPED, IRCCS H. S. Raffaele, Milano)

Andrea Pizzini
(delegato FIMMG, ASL Torino 2, Torino)

Francesco Rossi
(delegato AIPaCMeM, AO RN Cardarelli, Napoli)

Raffaele Scalpone
(Presidente AID, Osp. INI, Grottaferrata, Roma)

Gianni Tofini
(delegato AID, Osp. INI, Grottaferrata, Roma)

Mariella Trovati
(delegato SID, Università di Torino)

Martina Zaninotto
(delegato SiBioC, AO di Padova)

CORRISPONDENZA

ANNUNZIATA LAPOLLA
annunziata.lapolla@unipd.it

Prefazione

Pubblichiamo nell'editoriale di questo numero di Media un importante documento che "rivoluzionerà" nei prossimi mesi il metodo di lettura e di interpretazione dell'emoglobina glicata (HbA_{1c}) e che raccomandiamo di leggere con attenzione.

Il testo, è bene affermarlo con onestà, non è di facile lettura (tranne che per gli esperti in medicina di laboratorio), ma tuttavia se ne ribadisce l'importanza poiché esso fornisce il razionale scientifico, gli elementi di contesto e le strategie previste dal gruppo di lavoro che l'ha redatto a sostegno dell'"implementazione della standardizzazione internazionale dell'emoglobina glicata in Italia". A questo documento, inoltre, ne seguiranno altri, più semplici e pratici, che spiegheranno come comportarsi concretamente nella gestione del paziente.

La rilevazione dell'HbA_{1c} è ormai divenuta un'arma insostituibile per monitorare il controllo glicemico a medio-lungo termine.

L'impiego di tale metodica è il risultato dell'analisi di diversi studi clinici randomizzati, tra cui il *Diabetes Control and Complication Trial* (DCCT) e l'*UK Prospective Diabetes Study* (UKPDS), che hanno dimostrato una stretta correlazione tra il grado di controllo glicemico, valutato in base ad una serie di misure dell'HbA_{1c}, ed il rischio dello sviluppo e della progressione delle complicanze croniche del diabete.

Inoltre, recentemente, un Comitato di Esperti, nominato dall'*American Diabetes Association* (ADA), dall'*European Association for the Study of Diabetes* (EASD) e dall'*International Diabetes Federation* (IDF), riunitosi per rivalutare gli attuali criteri diagnostici per il diabete, ha concluso che per la diagnosi di diabete sia più affidabile ricorrere alla misurazione dell'HbA_{1c} rispetto a quella della glicemia, purché il dosaggio di tale parametro sia eseguito con un metodo allineato con lo standard DCCT/UKPDS e che non si presentino condizioni che rendano difficoltosa l'interpretazione del valore di HbA_{1c}. Tali condizioni sono: il diabete tipo 1 altamente instabile, la gravidanza, le emoglobinopatie, la malaria, le anemie, una recente trasfusione, la splenectomia, l'uremia, la marcata iperbilirubinemia, ipertrigliceridemia, leucocitosi e l'alcolismo.

Sulla base dei dati epidemiologici provenienti da 28.000 soggetti, in cui è stata studiata la relazione tra HbA_{1c} e la prevalenza di retinopatia (inclusi i dati dei tre studi utilizzati nel 1999 per definire l'abbassamento della soglia diagnostica della glicemia da 140 a 126 mg/dl), il Comitato di Esperti ADA/EASD/IDF ha individuato in un valore di HbA_{1c} ≥ 6,5% il *cut-point* diagnostico per diabete. La diagnosi richiede una conferma mediante un secondo dosaggio di HbA_{1c}. Certamente, i vantaggi di utilizzare l'HbA_{1c} rispetto alla glicemia sono molteplici, ed in particolare:

- la possibilità di una migliore standardizzazione del dosaggio (se esso risulta allineato con DCCT/UKPDS);
- l'HbA_{1c} è soggetta ad una minore instabilità pre-analitica e ad una più bassa variabilità biologica;
- l'HbA_{1c} è espressione della glicemia media di un lungo periodo e non di un singolo momento;
- l'HbA_{1c} non ha nessuna necessità di un prelievo dopo 8 ore di digiuno o dell'esecuzione di un test da carico di glucosio con 75 g (OGTT).

Tutto ciò rende l'HbA_{1c} un parametro più affidabile e raccomandabile della glicemia.

Naturalmente, affinché il dato dell'HbA_{1c} sia universalmente utilizzabile, occorre che le misure vengano standardizzate, e a tale proposito il Comitato di Esperti ADA/EASD/IDF ha specificato nel documento di consenso che tutti i risultati delle misure dell'HbA_{1c} debbano essere standardizzati su scala mondiale, includendo il sistema di riferimento e le modalità di refertazione.

L'unico sistema di riferimento per implementare la standardizzazione della misurazione dell'HbA_{1c} dovrà essere quello dell'*International Federation of Clinical Chemistry* (IFCC).

Per quanto riguarda le modalità di refertazione i risultati dell'HbA_{1c} dovranno essere espressi in tutto il mondo utilizzando le unità di misura IFCC (mmol/mol) e le unità in % derivate dal *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP), facendo riferimento all'equazione generale IFCC-NGSP per effettuare la conversione.

Viene specificato, poi, che accanto al risultato dell'HbA_{1c} si potrà riportare il valore della glicemia media, calcolato a partire dal dato dell'HbA_{1c}, quando saranno validati i criteri di accettabilità dello studio clinico ADAG (*A_{1c}-Derived Average Glucose*), e che quindi tutti i valori di HbA_{1c} riportati in qualità di traguardi di controllo glicemico che compariranno nelle linee guida cliniche dovranno essere espressi in:

- unità IFCC (mmol/mol);
- unità NGSP (%);
- termini di glicemia media stimata (*estimated Average Glucose* = eAG).

Dopo la pubblicazione di questo documento, si è tenuto a Milano un secondo incontro tra gli esponenti della IFCC ed i rappre-

sentati delle aziende del settore diagnostico. Nel corso di questo incontro sono state concordate ulteriori implementazioni temporali, successivamente pubblicate, le quali prevedono che tutti i produttori di diagnostici si allineino al sistema di riferimento IFCC entro il 31 dicembre 2009 e che tutti gli strumenti che saranno introdotti sul mercato dopo il primo gennaio 2011 esprimano il risultato della misura in unità IFCC (mmol/mol) ed in unità derivate, allineate al sistema di riferimento americano NGSP.

In Italia, è stato costituito un gruppo di lavoro denominato GLAD (Gruppo di lavoro A1c Delegati) che ha definito una serie di obiettivi volti all'implementazione delle nuove indicazioni da parte degli utilizzatori finali (laboratori di analisi, centri per la cura del diabete, medici di medicina generale e pazienti).

Il gruppo di lavoro, che comprende rappresentanti delle società scientifiche e dei pazienti, ha proposto delle "raccomandazioni per l'implementazione della standardizzazione internazionale dell'emoglobina glicata in Italia" (qui di seguito pubblicato), grazie alle quali sarà possibile avere, anche nel nostro Paese, un riferimento chiaro e allineato con le scelte internazionali.

Ci auguriamo, pertanto, che l'adozione delle raccomandazioni presentate in questo documento possa contribuire a ridurre la variabilità inter-laboratorio nella misura dell'emoglobina glicata, favorendo l'utilizzo dell'HbA_{1c} come nuovo strumento per la diagnosi di diabete mellito e migliorando, allo stesso tempo, il servizio offerto al sistema sanitario ed ai pazienti.

Per la redazione di Media

Antonino Di Benedetto, AMD

Gerardo Medea, SIMG

Premessa

La misura dell'emoglobina glicata (HbA_{1c}) è molto utilizzata in pazienti con diabete mellito, soprattutto al fine di monitorare il controllo glico-metabolico a medio-lungo termine^{1,2}. Tale prassi è il risultato di diversi studi clinici randomizzati, i più famosi dei quali sono il *Diabetes Control and Complication Trial* (DCCT) e l'*UK Prospective Diabetes Study* (UKPDS)^{3,4}, i quali hanno provato che vi è una stretta correlazione tra il grado di controllo glicemico, valutato in base ad una serie di misure dell'HbA_{1c}, ed il rischio dello sviluppo e della progressione delle complicanze croniche del diabete.

Naturalmente, affinché il dato dell'HbA_{1c} sia universalmente utilizzabile, occorre che le misure siano standardizzate, ed in quest'ottica dal 1995 la Federazione Internazionale di Chimica Clinica (IFCC) ha promosso le attività di un gruppo di lavoro che affrontasse il problema (IFCC WG-HbA_{1c}). In seguito alle attività del gruppo è ora disponibile un metodo ufficiale di riferimento⁵, sono stati prodotti e resi disponibili due materiali primari di riferimento⁶, è stata implementata una rete internazionale di laboratori di riferimento⁷, sono state definite le equazioni generali

(*master equations*) per convertire i risultati ottenuti con il sistema di riferimento IFCC nei risultati allineati al sistema del *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP)⁸. Tutti i produttori di sistemi/reagenti sono stati coinvolti nell'allineamento al sistema di riferimento, e saranno presto disponibili materiali secondari di riferimento, in collaborazione con l'ente europeo che ha già in deposito i materiali primari, cioè l'*Institute for Reference Methods and Materials* (IRMM).

Per cercare di adottare una strategia comune nell'implementazione del nuovo sistema di riferimento, a maggio del 2007 un gruppo di esperti rappresentativi delle principali Società Scientifiche direttamente coinvolte nella tematica [*American Diabetes Association* (ADA), *European Association for the Study of Diabetes* (EASD), *International Diabetes Federation* (IDF) ed IFCC] ha preso posizioni precise sulla standardizzazione, sulle unità di misura da adottare e sull'eventualità di riportare, accanto al dato dell'HbA_{1c}, un valore di glicemia media stimata sulla base dei risultati di uno studio clinico allora in corso (*A_{1c}-Derived Average Glucose*) (ADAG). Le conclusioni della riunione hanno portato alla pubblicazione di un documento di consenso⁹ i cui punti principali sono i seguenti:

1. tutti i risultati delle misure dell'HbA_{1c} dovranno essere standardizzati su scala mondiale, includendo il sistema di riferimento e le modalità di refertazione;
2. il nuovo sistema di riferimento della IFCC rappresenta l'unico strumento per implementare la standardizzazione della misurazione dell'HbA_{1c};
3. i risultati dell'HbA_{1c} dovranno essere riportati in tutto il mondo utilizzando le unità di misura IFCC (mmol/mol) e le unità derivate NGSP (%), utilizzando la equazione generale IFCC-NGSP per effettuare la conversione;
4. accanto al risultato dell'HbA_{1c} potrà essere riportato un dato di glicemia media, calcolato a partire dal dato dell'HbA_{1c}, quando saranno validati i criteri di accettabilità dello studio clinico ADAG;
5. tutti i valori di HbA_{1c} riportati in qualità di traguardi di controllo glicemico che compariranno nelle linee guida cliniche dovranno essere espressi in unità IFCC (mmol/mol), in unità NGSP (%) ed in termini di glicemia media stimata (*estimated Average Glucose*) (eAG).

Successivamente alla pubblicazione di questo documento, a Milano si è tenuto un secondo incontro tra esponenti della IFCC ed i rappresentanti delle aziende del diagnostico. In tale incontro sono state concordate ulteriori implementazioni temporali, successivamente pubblicate ¹⁰, e che possono essere così riassunte:

- a. tutti i produttori di diagnostici si allineeranno al sistema di riferimento IFCC entro il 31 dicembre 2009;
- b. il nome del test sarà "HbA_{1c}" (non "A_{1c}", come già in voga soprattutto negli USA);
- c. tutti gli strumenti che saranno introdotti sul mercato dopo il primo gennaio 2011 esprimeranno il risultato della misura in unità IFCC (mmol/mol) ed in unità derivate, allineate al sistema di riferimento americano NGSP, cioè in unità %;
- d. i sistemi di misura non riporteranno, unitamente al risultato della misura dell'HbA_{1c}, il valore della glicemia media stimata, calcolabile sulla base dei risultati dello studio ADAG, lasciando ai professionisti di laboratorio la possibilità di refertare anche questo dato attraverso l'utilizzo dei sistemi informatici di laboratorio;
- e. i materiali di controllo che dovranno essere usati nelle Valutazioni Esterne di Qualità (VEQ) dovranno essere commutabili ed avere un valore di HbA_{1c} assegnato mediante il metodo di riferimento IFCC. Nei programmi di VEQ dovrà anche essere chiaramente definito il limite per l'errore totale accettabile;
- f. il gruppo di studio IFCC sarà a disposizione dei produttori di diagnostici per essere di supporto nella fase di allineamento al sistema di riferimento IFCC.

La fase che resta ora da affrontare riguarda l'implementazione, a livello degli utilizzatori finali (laboratori di analisi, centri per la cura del diabete, medici di medicina generale e pazienti), di questo nuovo sistema di riferimento. A tal scopo è stato costituito il presente gruppo di lavoro, che ha ritenuto necessario definire una serie di obiettivi che sono sotto indicati, per proporre, per ognuno di essi, alcune raccomandazioni.

Obiettivi del gruppo di lavoro

- a. Definire l'errore totale accettabile per la misura dell'emoglobina glicata.
- b. Esprimere la propria posizione in merito alla possibilità di refertare, insieme al valore dell'emoglobina glicata, anche quello di glicemia media calcolato tramite l'equazione dello studio ADAG.
- c. Decidere quali unità di misura adottare per la refertazione dell'emoglobina glicata.
- d. Decidere le fasi e la tempistica del processo di implementazione della standardizzazione a livello nazionale.
- e. Definire le strategie per avviare la campagna di informazione.

Errore totale accettabile per la misura dell'emoglobina glicata

La definizione del traguardo relativo all'errore totale per un test di laboratorio può essere effettuata sulla base dei dati di variabilità biologica, sullo stato dell'arte dei metodi in uso per la misura e sulla base di criteri di utilità clinica. Scegliendo questo ultimo approccio, si possono proporre raccomandazioni di medicina basata sull'evidenza, partendo dagli esiti (outcome) dello studio DCCT ³ nel quale i pazienti in cattivo controllo glicemico presentavano tipicamente valori di HbA_{1c} > 8%, mentre nei pazienti in buon controllo glicemico i valori dovrebbero essere < 7%. Considerando tali traguardi, si arriva a concludere che il traguardo per l'errore totale della misura dell'HbA_{1c} non dovrebbe superare ±0,5% di HbA_{1c} in valore assoluto. Infatti, per classificare correttamente un individuo che abbia un valore "vero" di HbA_{1c} pari a 7,5%, l'errore della misura non deve superare lo 0,5% come valore assoluto (pari ad un errore totale relativo di 6,7%) al fine di evitare che tale individuo, sulla base del valore della sua HbA_{1c}, sia classificato come un paziente con scarso controllo glicemico (HbA_{1c} > 8,0%) oppure come un paziente diabetico ben controllato (< 7,0%).

Poiché l'errore totale di una singola misura deriva dalla somma tra l'imprecisione e lo scostamento (bias) dal valore vero ¹¹, ne deriva che diverse combinazioni di imprecisione e scostamento possono soddisfare tale limite (ad es. CVa = 3,0% e bias = 1,8%; oppure CVa = 1,0% e bias = 5,1%). Viene tuttavia condivisa la raccomandazione che l'imprecisione sia contenuta, possibilmente entro il limite del 2% ¹².

Raccomandazione n. 1

1. Il traguardo dell'errore totale è del 6,7% (espresso in termini di frazione percentuale sul valore assoluto di HbA_{1c}).
2. L'imprecisione del metodo, valutata sul lungo periodo, deve essere contenuta entro il 2%.
3. La partecipazione a programmi di valutazione esterna di qualità nei quali vengono utilizzati materiali commutabili e con valori di HbA_{1c} assegnati mediante il metodo di riferimento IFCC rappresenta il modo corretto per poter valutare di quanto le misure effettuate rispondano ai requisiti di errore totale appena definiti.

Refertazione della glicemia media calcolata in base al valore dell'emoglobina glicata

Concettualmente, poter convertire un valore di HbA_{1c} in un equivalente di glicemia media potrebbe migliorare la comprensione e l'interpretazione del risultato stesso dell' HbA_{1c} . Uno studio clinico recentemente concluso¹³ ha proposto di introdurre come parametro una glicemia media stimata sulla base del risultato di HbA_{1c} , coniando l'acronimo eAG (*estimated Average Glucose*). Si ritiene tuttavia che tale studio soffra di una serie di limitazioni, quali la mancata inclusione di adolescenti, donne in gravidanza e pazienti nefropatici, oltre a soggetti di origine asiatica. Inoltre, i limiti fiduciari della glicemia media stimata sarebbero così ampi da rendere l'utilizzo di tale dato di scarso valore. Infine, a differenza di altri parametri di laboratorio calcolati (ad esempio la velocità di filtrazione glomerulare calcolata in base a concentrazioni di creatinina sierica, sesso ed età del soggetto, oppure la frazione colesterolo-LDL calcolata da colesterolo totale, colesterolo-HDL e trigliceridi), la semplice trasformazione dell' HbA_{1c} in eAG attraverso un'equazione che non include altri parametri ma solo fattori numerici, non aggiunge alcuna informazione supplementare al dato stesso dell' HbA_{1c} che possa essere di utile supporto alla clinica.

Raccomandazione n. 2

La refertazione della glicemia media stimata sulla base dell' HbA_{1c} , attraverso l'equazione proposta a conclusione dello studio ADAG¹³ è soggetta a troppe limitazioni perché se ne possa consigliare l'utilizzo sistematico.

Unità di misura e nuovi numeri per l'emoglobina glicata

Il nuovo sistema di riferimento IFCC permette di misurare direttamente e specificatamente la porzione dell'emoglobina che è glicata, in particolare gli esapeptidi terminali delle catene beta dell'emoglobina. In conseguenza della definizione precisa dell'analita, è stata proposta l'introduzione di nuove unità di misura (mmol/mol) essendo le precedenti (%) non allineate con il sistema internazionale delle unità di misura (S.I.)¹⁴. L'adozione del nuovo sistema di riferimento IFCC, oltre a comportare un cambio di unità di misura, comporta quindi nuovi intervalli di riferimento, come mostrato di seguito:

- intervallo di riferimento per soggetti non diabetici (allineato al DCCT): 4,0-6,0%;
- intervallo di riferimento per soggetti non diabetici (allineato all'IFCC): 20-42 mmol/mol.

La relazione tra le due unità di misura, ricavata dalla pubblicazione citata⁸, è la seguente:

$$HbA_{1c} \text{ "allineata DCCT" } (\%) = (0,0915 \times HbA_{1c} \text{ "allineata IFCC" (mmol/mol)}) + 2,15$$

La correlazione tra i valori dell' HbA_{1c} , quando espressi nelle relative unità di misura, viene esemplificata nella Tabella I.

Tabella I. Corrispondenza tra i valori attuali dell' HbA_{1c} , allineati secondo il sistema NGSP ed i valori standardizzati IFCC.

VALORI ATTUALI (ALLINEATI AL DCCT) %	VALORI NUOVI (ALLINEATI ALL'IFCC) MMOL/MOL
4,0	20
5,0	31
6,0	42
7,0	53
8,0	64
9,0	75
10,0	86

L'aspetto rilevante che va sottolineato è che la standardizzazione secondo il sistema di riferimento IFCC riduce l'incertezza del risultato finale, perché la successiva trasformazione del risultato con l'equazione prima menzionata introduce una ulteriore incertezza, che è stata anche valutata¹⁵ e successivamente dimostrata¹⁶. Ad esempio, se un campione misurato col sistema IFCC presenta un valore di HbA_{1c} pari a 53 mmol/mol ed a tale valore si associa una incertezza di 0,42 mmol/mol (pari allo 0,8%), la successiva trasformazione in unità NGSP/DCCT aumenterà l'incertezza a 0,47 mmol/mol (pari allo 0,9%). L'aumento dell'incertezza è piccolo, ma non trascurabile.

Un ulteriore vantaggio che deriva dall'utilizzo delle unità di misura in mmol/mol è che si ottiene una amplificazione numerica di circa 10 volte e che quindi piccoli cambiamenti dell' HbA_{1c} dovrebbero risultare maggiormente identificabili.

Raccomandazione n. 3

1. L' HbA_{1c} deve essere misurata con metodi calibrati secondo il sistema di riferimento IFCC.
2. Il risultato deve essere riportato in unità mmol/mol ed in unità derivate %, usando l'equazione di conversione sopra riportata.
3. Nel referto di laboratorio, per comodità degli utilizzatori, il valore di HbA_{1c} sarà espresso, per un periodo limitato di tempo, *in primis* con le unità convenzionali (%), seguite dalle unità IFCC (mmol/mol). Successivamente le unità convenzionali saranno abbandonate.

Fasi e tempistica

A partire dal 01.01.2010 i risultati dell' HbA_{1c} saranno espressi sia in unità allineate al sistema DCCT (%), che in unità standardizzate IFCC (mmol/mol).

A partire dal 01.01.2012 i risultati dell'HbA_{1c} saranno refertati solamente in unità IFCC (mmol/mol).

Campagna di informazione

Allo scopo di garantire che il passaggio al nuovo sistema di riferimento IFCC avvenga in maniera sincrona ed uniforme su tutto il territorio nazionale è necessario avviare una campagna informativa rivolta a tutti i soggetti interessati (medici di laboratorio, medici di medicina generale, diabetologi e pazienti diabetici *in primis*, ma anche tutti i medici specialisti in qualche misura coinvolti nella gestione del paziente diabetico).

Tale campagna sarà gestita in modo sinergico da tutte le società scientifiche o associazioni coinvolte nella stesura del presente documento e con tutti i mezzi informativi oggi disponibili secondo i modi, i tempi e le disponibilità di ciascuna di esse, ma coerentemente con la tempistica di passaggio al nuovo sistema di riferimento IFCC (es. comunicazioni ai soci, relazioni ai congressi, articoli su riviste, testi *ad hoc*).

Il *board* scientifico del presente documento si rende disponibile, se necessario, a produrre materiale specifico per supportare i soggetti coinvolti nel programma di divulgazione/informazione. Materiale specifico sarà prodotto per l'uso da parte dei pazienti diabetici.

Conclusioni

I professionisti di laboratorio potranno chiedere alle ditte produttrici di kit diagnostici le evidenze dell'allineamento dei loro sistemi al nuovo sistema di riferimento IFCC, per verificare anche a livello di produzione l'allineamento del metodo al sistema di riferimento e la relativa incertezza. Essi potranno quindi verificare e monitorare il loro allineamento mediante la partecipazione costante a programmi di valutazione esterna di qualità che utilizzino materiali di controllo commutabili e con titolo assegnato dal metodo di riferimento, utilizzando il limite dell'errore totale prima definito quale traguardo analitico.

Si auspica pertanto che l'adozione delle raccomandazioni segnalate nel presente documento, unitamente ad una adeguata opera di sorveglianza, possa contribuire significativamente a ridurre la variabilità inter-laboratorio nella misura dell'emoglobina glicata, fornendo quindi un miglior servizio alle cure dei pazienti.

Ringraziamenti

Si ringraziano la dott.ssa Renata Paleari (Università di Milano), la dott.ssa Paola Massucco (Università di Torino) e la dott.ssa Antonella Radice (Azienda Ospedaliera "S. Carlo", Milano), per il contributo dato alla prima riunione del gruppo GLAD. Si ringrazia il prof. Mauro Panteghini (Università di Milano) per le indicazioni fornite su come calcolare l'errore totale accettabile per la misura della HbA_{1c}.

Bibliografia

- Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM, Parrott M. *Guidelines and recommendations for laboratory analysis and management of diabetes mellitus*. Clin Chem 2002;48:436-72.
- American Diabetes Association. *Standards of medical care in diabetes*. Diabetes Care 2004;27(Suppl 1):S15-35.
- DCCT Research Group. *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus*. N Engl J Med 1993;329:977-86.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)*. Lancet 1998;352:837-53.
- Jeppsson JO, Kobold U, Barr J, Finke A, Hoelzel W, Hoshino T, et al. *Approved IFCC reference method for the measurement of HbA_{1c} in human blood*. Clin Chem Lab Med 2002;40:78-89.
- Finke A, Kobold U, Hoelzel W, Weykamp C, Miedema K, Jeppsson JO. *Preparation of a candidate primary reference material for the international standardisation of HbA_{1c} determinations*. Clin Chem Lab Med 1998;36:299-308.
- Weykamp C, John WG, Mosca A, Hoshino T, Little R, Jeppsson JO, et al. *The IFCC reference measurement system for HbA_{1c}: a 6-year progress report*. Clin Chem 2008;54:240-8.
- Hoelzel W, Weykamp C, Jeppsson JO, Miedema K, Barr JR, Goodall I, et al. *IFCC reference system for measurement of hemoglobin A1c in human blood and the national standardization schemes in the United States, Japan, and Sweden: a method-comparison study*. Clin Chem 2004;50:166-74.
- Consensus statement. *Consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1C measurement*. Diabetes Care 2007;30:2399-400.
- Report. *Implementation of standardization of HbA_{1c} measurement*. Clin Chem Lab Med 2008;46:573-4.
- Ottomano C, Ceriotti F, Galeazzi M, et al. *Linee guida per gestione dei programmi di Controllo di Qualità Interno*. Biochimica clinica 2008;32:102-21.
- Goodall I, Colman PG, Schneider HG, McLean M, Barker G. *Desirable performance standards for HbA_{1c} analysis – precision, accuracy and standardisation*. Clin Chem Lab Med 2007;45:1083-97.
- Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ for the A1c-Derived Average Glucose Study Group. *Translating the A1C assay into estimated average glucose values*. Diabetes Care 2008;31:1-6.
- Nordin G, Dybkaer R. *Recommendation for term and measurement unit for "HbA_{1c}"*. Clin Chem Lab Med 2007;45:1081-2.
- Geistanger A, Arends S, Berding C, Hoshino T, Jeppsson JO, Little R, et al. *Statistical methods for monitoring the relationship between the IFCC reference measurement procedure for hemoglobin A1c and the designated comparison methods in the United States, Japan, and Sweden*. Clin Chem 2008;54:1379-85.
- Lenters-Westra E, Slingerland RJ. *Hemoglobin A1c determination in the A1c-Derived Average Glucose (ADAG) study*. Clin Chem Lab Med 2008;46:1617-23.

Mini-glossario

Allineamento	Procedura per mezzo della quale due metodi analitici differenti producono gli stessi risultati sui medesimi campioni, quando sono calibrati con un materiale di calibrazione commutabile
Analita	Sostanza che è l'oggetto della misura col metodo analitico che si sta utilizzando
Commutabilità	Proprietà per la quale campioni artificiali (quali materiali di controllo liofilici, soluzioni di calibrazione ed altro) si comportano come i campioni biologici (plasma, sangue, ecc.) nei test di confronto tra diverse metodiche analitiche. Se i materiali sono commutabili, possono essere utilizzati per allineare tra loro due diverse metodiche analitiche, senza che si introducano scostamenti sistematici
Errore totale	È la differenza tra ogni singola misura ed il "valore vero" della sostanza che si vuole misurare in un campione biologico. L'errore totale è funzione del metodo impiegato per la misurazione, ed è funzione della precisione e della esattezza del metodo secondo l'equazione: $E_t = [\text{scostamento sistematico}] \pm k \times [\text{deviazione standard}]$ dove "scostamento sistematico" e "deviazione standard" sono l'espressione numerica degli errori generati da inesattezza ed imprecisione, e "k" dipende dalla probabilità prescelta, ossia dalla incidenza di valori di E_t che si desidera siano inclusi (per $p = 0,95$ k vale 1,65). L'accuratezza di un metodo ne definisce l'errore totale
Esattezza	Errore sistematico, per il quale i risultati sono sistematicamente superiori od inferiori al "valore vero". Si esprime in termini di scostamento sistematico (bias)
Imprecisione	Errore casuale, per il quale i risultati sono casualmente e simmetricamente distribuiti attorno al valore centrale. Si esprime in termini di deviazioni standard (valore assoluto) o di coefficiente di variazione (valore percentuale)
Incertezza	Intervallo di valori all'interno dei quali si colloca il "valore vero" dell'analita. È possibile quantificarla solo se sono definiti tutti i componenti del sistema di riferimento
Materiali di riferimento	Sono di due tipi: a. materiali di riferimento primari (in genere costituiti dalle sostanze pure oggetto della misura analitica); b. materiali di riferimento secondari (campioni di sangue o siero, generalmente stabilizzati sotto forma di prodotti liofilizzati). Le proprietà dei materiali di riferimento sono state definite nello standard ISO 15194
Metodo di riferimento	Una procedura analitica di laboratorio che è stata accuratamente messa a punto e validata, e che fornisce risultati caratterizzati da un'incertezza adeguata rispetto all'uso. Lo standard ISO 15193 ne definisce i requisiti minimi di conformità
Sistema di riferimento	È l'insieme dei metodi e dei materiali di riferimento tra loro correlati nella catena della tracciabilità metrologica
Standardizzazione	È la procedura di calibrazione di un metodo analitico mediante l'utilizzo di materiali di calibrazione che abbiano un titolo assegnato da un metodo di riferimento, all'interno di un sistema di riferimento

Abbreviazioni usate nel testo

ADA	<i>American Diabetes Association</i>
ADAG	<i>A_{1c}-Derived Average Glucose</i>
AID	Associazione Italiana per la Difesa dei Diabetici
AIPaCMeM	Associazione Italiana Patologia Clinica e Medicina Molecolare
AMD	Associazione Medici Diabetologi
DCCT	<i>Diabetes Control and Complication Trial</i>
eAG	<i>estimated Average Glucose</i>
EASD	<i>European Association for the Study of Diabetes</i>
FAND	Associazione Italiana Diabetici
FIMMG	Federazione Italiana Medici di Famiglia
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IFCC	<i>International Federation of Clinical Chemistry</i>
IRMM	<i>Institute for Reference Methods and Materials</i>
ISO	<i>International Organization for Standardization</i>
NGSP	<i>National Glycohemoglobin Standardization Program</i>
OSDI	Operatori Sanitari di Diabetologia Italiani
SIBioC	Società Italiana di Biochimica Clinica e di Biologia Molecolare Clinica
SID	Società Italiana di Diabetologia
SIEDP/ISPED	Società Italiana di Endocrinologia e di Diabetologia Pediatrica
SIMeL	Società Italiana di Medicina di Laboratorio
SIMG	Società Italiana di Medicina Generale
VEQ	Valutazioni Esterne di Qualità

Diabete gestazionale e rischio cardiovascolare

**Antonino Di Benedetto
Desirée Cannizzaro
Basilio Pintaudi
Giacoma Di Vieste
Alessandro Ozzello***

Dipartimento di Medicina Interna
e Terapia Medica,
Università di Messina;
* S.S.V.D Diabetologia e Malattie
Metaboliche OORR, Pinerolo;
ASL T03

PAROLE CHIAVE

Diabete gestazionale •
Malattie cardiovascolari •
Fattori di rischio cardiovascolare •
Diabete mellito tipo 2

CORRISPONDENZA

ANTONINO DI BENEDETTO
adibenedetto@unime.it

Riassunto

La diagnosi di diabete mellito gestazionale (GDM) ha delle importanti conseguenze per la salute della madre. Le donne con una storia di GDM presentano, infatti, un elevato rischio di sviluppare il diabete mellito tipo 2 entro 5 anni dal parto ed il diabete è un noto fattore di rischio per la malattia cardiovascolare (CVD); pertanto, le donne con pregresso GDM possono essere considerate una popolazione ad alto rischio cardiovascolare. Inoltre, viene oggi ipotizzato che il GDM possa essere ritenuto un fattore di rischio cardiovascolare indipendente. Infatti, diversi dati indicano nel GDM una forma latente di Sindrome Metabolica (SM) che poi si manifesta clinicamente a distanza dal parto. A tale proposito, molte evidenze epidemiologiche e sperimentali hanno dimostrato in queste donne un'associazione tra i marker di infiammazione subclinica (PCR, TNF-alfa, IL-6, adiponectina), il diabete mellito tipo 2 e la SM.

Tuttavia, sono necessari studi a lungo termine per confermare, nelle donne con pregresso GDM, l'esistenza di un rischio più elevato di mortalità e morbidità per CVD e per stabilire un potenziale ruolo di eventuali interventi farmacologici e sullo stile di vita.

Ciò nonostante, queste donne dovrebbero essere attentamente seguite dopo il parto per ridurre il rischio di insorgenza di alterazioni metaboliche e cardiovascolari. Dovrebbero essere, inoltre, educate ad una specifica consulenza preconcezionale prima di intraprendere una nuova gravidanza, al fine di evitare gli effetti teratogeni di un diabete non diagnosticato.

Introduzione

Il diabete mellito gestazionale (GDM) è una patologia molto frequente, complica il 4-7% delle gravidanze e comporta un rischio elevato per il diabete mellito di tipo 2, l'ipertensione, la Sindrome Metabolica (SM) e le malattie cardiovascolari (CVD). Una corretta diagnosi di GDM permette quindi di identificare una popolazione ad alto rischio metabolico e cardiovascolare, da monitorare negli anni successivi. Infatti, già a breve distanza dal parto (3-5 anni), il 35-50% delle donne con pregresso GDM (pGDM) svilupperà il diabete mellito tipo 2 e tale quota raggiungerà il 70% entro 10 anni ¹. Ad ulteriore conferma dell'importanza del ruolo svolto dall'iperglicemia in gravidanza sul benessere futuro delle donne, vi sono evidenze che dimostrano una maggiore incidenza di diabete mellito tipo 2 e di alterata tolleranza glucidica anche quando venga riscontrata solo una condizione di ridotta tolleranza glucidica in gravidanza, diagnosticata da un solo valore alterato dell'OGTT-100 g (*One Abnormal Value*, OAV) ².

Inoltre, le donne con pGDM presentano spesso altri fattori di rischio cardiovascolare, come l'ipertensione arteriosa, soprattutto se hanno sofferto in gravidanza di ipertensione e/o pre-eclampsia ³.

Infine, la SM, caratterizzata da obesità, distribuzione centrale del tessuto adiposo, ipertensione, dislipidemia e iperglicemia, è anch'essa più frequente nelle donne con pGDM. Un recente studio di Lauenborg, condotto in Danimarca, ha riscontrato, in un gruppo di 481 donne con pGDM, il 68% di intolleranza glucidica, il 59% di elevata insulinemia a digiuno, il 54% di obesità centrale, il 28% di ipertensione ed il 35% di dislipidemia, caratterizzata principalmente da elevati livelli di trigliceridi e bassi valori di colesterolo HDL ⁴. Dati sulla nostra popolazione indicano che la SM, definita dai criteri del *National Cholesterol Education Program Adult Treat-*

ment Panel III (NCEP ATP III), era presente nel 9% delle donne con pGDM e solo nell'1% dei controlli ⁵, dimostrando, pertanto, che le pazienti con pGDM sviluppano la SM in un numero significativamente maggiore rispetto a quelle che hanno avuto una gravidanza normale e che questa differenza tende ad aumentare negli anni successivi al parto.

La presenza contemporanea dei vari fattori di rischio cardiovascolare giustifica in parte la elevata prevalenza di morbidità e mortalità cardiovascolare. In realtà, non tutti i meccanismi patogenetici che conferiscono una maggiore predisposizione alla CVD nelle donne con pGDM sono stati completamente chiariti, tuttavia, è noto che il GDM, il diabete mellito di tipo 2 e la CVD condividono diversi fattori di rischio, tra cui l'insulino-resistenza e l'obesità.

L'insulino-resistenza in modelli animali ed in studi effettuati sull'uomo, ha dimostrato di essere causa di alterazioni cardiovascolari attraverso meccanismi di lipotossicità, stress ossidativo, alterata regolazione simpatica, aumento dell'infiammazione e del tessuto fibroso cardiaco ⁶⁻⁹. Recenti evidenze fanno ipotizzare che le alterazioni metaboliche e vascolari possano avere inizio già in gravidanza, poiché al momento in cui viene diagnosticato il diabete di tipo 2 il 30-50% delle donne con pGDM presenta segni di disfunzione endoteliale e di alterazioni ateromasiche, quali, ad esempio, un aumento dello spessore medio-intimale, a dimostrazione che il danno vascolare possa iniziare già diversi anni prima ¹⁰.

Si ritiene, quindi, che vi possa essere uno stretto legame fra le alterazioni metaboliche insorte in gravidanza e la comparsa a distanza dal parto di malattie CVD. Le evidenze scientifiche a favore sono diverse e ben documentate e riguardano fondamentalmente il ruolo della IR, dell'ipertensione in gravidanza, dell'infiammazione cronica, della disfunzione endoteliale e della SM.

Insulino resistenza

La gravidanza normale è caratterizzata da un progressivo incremento della IR, che si associa ad alti livelli di trigliceridi, bassi valori di HDL, aumento degli FFA, dei fattori dell'infiammazione (PCR, riduzione adiponectina), del TNF-alfa e degli indici di disfunzione endoteliale. Le donne con GDM presentano valori significativamente alterati degli indici di insulino resistenza che si associano, fra l'altro, ad un outcome materno e fetale peggiore. Numerosi studi hanno confermato il legame fra IR ed incidenza di CVD. In uno studio caso controllo, Sheu ha comparato 96 donne non diabetiche con e senza CDH, dimostrando nelle donne con CVD un aumento degli indici di IR e degli altri fattori della SM ¹¹. Lo *Strong Heart Study*, che ha seguito 1202 donne non diabetiche di età compresa tra 45 e 74 anni, ha dimostrato che l'IR si associava ad una maggiore incidenza di CVD e gli stessi risultati sono stati ottenuti, fra l'altro, dallo studio IRAS (*Insulin Resistance Atherosclerosis*) che ha seguito 910 donne non diabetiche e ha rilevato tre fattori predittivi per la comparsa della CVD: metabolici (obesità addominale, dislipidemia e iperglicemia dopo OGTT), infiammatori (CPR, fibrinogeno) e l'ipertensione arteriosa ¹².

Ipertensione

L'altro fattore di rischio importante è l'ipertensione in gravidanza, che è più frequente nelle donne con GDM. L'ipertensione e la pre-eclampsia si associano all'IR e all'infiammazione cronica ¹³. Inoltre, l'ipertensione in gravidanza da luogo ad una maggiore incidenza di eventi cerebrovascolari ¹⁴.

Infiammazione

Il terzo fattore che lega il GDM alla patologia CHD è l'infiammazione cronica. Marker infiammatori, come la CPR e l'adiponectina, sono predittivi per la comparsa del GDM ⁵. Tali indici, inoltre, persistono dopo il parto: in uno studio caso-controllo di una nostra casistica, le donne con pGDM, a breve termine dal parto (3 anni) presentavano valori elevati di CPR e obesità centrale, mentre la dislipidemia non sembrava essere un fattore di rischio CV a breve termine ¹⁵. Inoltre, nelle donne con pGDM sono presenti bassi livelli di adiponectina ¹⁶.

Infine, la SM in gravidanza si associa al GDM ed è molto frequente dopo la gravidanza. Verma ¹⁷, in uno studio di follow-up di 11 anni, ha seguito 106 donne con pGDM comparate a 101 donne con gravidanza normale. La SM era nettamente aumentata nelle donne con pGDM (27 vs. 6% dei controlli).

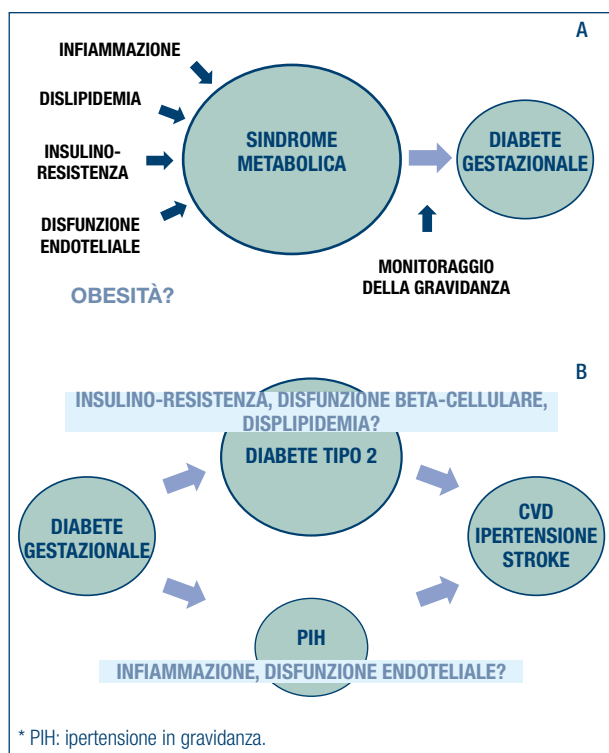
Queste ed altre evidenze fanno ipotizzare un ruolo importante dell'IR, dell'ipertensione e della SM nel favorire la comparsa del GDM e, dopo la gravidanza, anche della cardiopatia ischemica e dell'ictus (Fig. 1).

In considerazione dell'elevato rischio metabolico e cardiovascolare delle donne con pGDM, è necessario intraprendere una gestione che permetta un follow-up strutturato di questa popolazione. La prevenzione deve iniziare dal post-partum e continuare per tutta la vita.

Gestione delle donne con pGDM dopo il parto

L'iniziale gestione *post-partum* del pGDM si dovrebbe innanzitutto focalizzare sul benessere materno-infantile, promuovendo una sana alimentazione, un programma di attività fisica da svolgere regolarmente, il mantenimento del normopeso, la cessazione definitiva del fumo ed un'adeguata contraccezione.

Spesso si ritiene erroneamente che con il parto si possa considerare "guarita" la donna con GDM e si è tentati ad assumere un atteggiamento più rilassato sul controllo metabolico e sul rischio cardiovascolare. In realtà, come è stato efficacemente riportato dagli esperti dell'ADA ²³, si rischia di perdere una importante opportunità di prevenzione in una popolazione ad alto rischio. Infatti, già nel post-partum, le donne con pGDM necessitano di particolari accorgimenti. L'incoraggiamento e la promozione dell'allattamento al seno sono molto importanti per i benefici che comportano per la salute del bambino, sia a breve che a lungo termine, come la riduzione del rischio di obesità e di intolleranza glucidica.

**Figura 1.**

A. Fattori di rischio per la comparsa del GDM.

B. Progressione del GDM verso la malattia CVD ³⁹.

Anche se la maggior parte delle donne con pGDM non presenteranno importanti incrementi dei valori glicemici nel *post-partum*, sarà comunque necessario proseguire con l'automonitoraggio glicemico e, se i valori risulteranno normali, bisognerà riconvocarle a 6-12 settimane dal parto per verificare il loro stato metabolico.

Invece, per le donne che all'automonitoraggio avranno una persistente iperglicemia nei giorni immediatamente successivi al parto, bisognerà avviare una gestione medica per il diabete e, probabilmente, anche per l'ipertensione arteriosa, la microalbuminuria e la dislipidemia.

Tuttavia, la persistenza nell'immediato post-partum del diabete tipo 2 è poco comune e la comparsa del diabete tipo 1 è ancora più inusuale. Entrambe le suddette condizioni possono essere escluse da pochi controlli della glicemia, effettuati nei primi giorni dopo il parto (escludono il diabete: una glicemia plasmatica a digiuno < 126 mg/dl o una glicemia plasmatica casuale < 200 mg/dl).

Se, al contrario, il diabete di tipo 2 è confermato da valori glicemici a digiuno effettuati in laboratorio, va intrapreso un programma di terapia nutrizionale, attività fisica ed automonitoraggio della glicemia.

Il piano alimentare deve garantire un buon controllo glicemico, un'efficace allattamento e la salute del bambino. Se, invece, viene posta diagnosi di diabete di tipo 1 nell'immediato post-partum, va instaurata rapidamente la terapia insulinica.

In presenza di diabete di tipo 2, andrebbe considerata l'opportunità di aggiungere alla terapia nutrizionale gli ipoglicemizzanti orali. In particolare, gliburide (non in commercio in Italia) e gli- cazide, che non passano nel latte materno ¹⁸, rappresentano la prima scelta terapeutica in questa categoria di pazienti; invece, qualsiasi tipo di insulina può essere utilizzata durante l'allattamento al seno.

Tre piccoli studi hanno dimostrato che la metformina, escreta in concentrazioni modeste nel latte materno, non procura alcun effetto dannoso sulla salute del bambino ¹⁹⁻²¹. Tuttavia sono necessari studi più ampi per autorizzare l'utilizzo della metformina durante l'allattamento.

L'impiego di acarbiosio potrebbe rappresentare una soluzione ideale, poiché l'assorbimento del farmaco è molto limitato, ma non ci sono evidenze sugli effetti farmacologici di un ridotto assorbimento di carboidrati sulla qualità dell'allattamento.

Anche l'utilizzo di tiazolidinedioni si potrebbe rivelare una scelta appropriata, poiché questi farmaci sono altamente trasportati dalle proteine plasmatiche ed il largo volume di distribuzione materno assicurerebbe un relativamente piccolo passaggio nel latte materno ²², ma non ci sono ad oggi studi sull'uso di pioglitazone e rosiglitazone durante l'allattamento.

Infine, le donne con diabete dovrebbero essere informate dettagliatamente riguardo al rischio di aborto precoce e malformazioni fetali congenite se, prima di intraprendere una successiva gravidanza, l'iperglicemia non è ben controllata; alla possibilità di prevenire le complicanze del diabete attraverso un buon controllo della glicemia e della pressione arteriosa; al rischio di sviluppare patologie cardiovascolari ed all'importanza della loro prevenzione. Queste stesse donne, inoltre, dovrebbero richiedere una specifica consulenza preconcezionale prima di intraprendere una successiva gravidanza, in modo da evitare gli effetti teratogenici di un eventuale diabete non diagnosticato.

Follow-up delle donne con normale tolleranza glucidica dopo il parto

Le donne con pregresso GDM a cui non sia stato diagnosticato il diabete mellito nell'immediato *post-partum*, dovrebbero essere invitate a sottoporsi ad una valutazione periodica del rischio metabolico, effettuando il primo OGTT a 2 ore con 75 g a 6-12 settimane dal parto.

I risultati dell'OGTT permettono, infatti, di diagnosticare in queste donne la presenza di alterazioni della tolleranza glucidica che vanno dall'alterata glicemia a digiuno al diabete mellito franco.

Più nel dettaglio, l'alterata glicemia a digiuno (IFG) è definita da una glicemia basale ≥ 100 mg/dl; la ridotta tolleranza glucidica (IGT) è diagnosticata da un valore di glicemia a 2 ore dal carico compreso tra 140 e 199 mg/dl.

Il diabete mellito, invece, è diagnosticato in presenza di una glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dl o di una glicemia a 2 ore dal carico ≥ 200 mg/dl.

I successivi controlli dello stato glicemico vanno effettuati a cadenze periodiche, stabilite dalle Raccomandazioni del *V Workshop-Conference on GDM* ²³ (Tab. I).

Tabella I. Valutazione del rischio metabolico nelle donne con pregresso GDM.

TEMPISTICA	TEST
Dopo il parto (1-3 giorni)	Automonitoraggio glicemico e/o glicemia a digiuno o random
Valutazione precoce post-partum (6-12 sett.)	OGTT 75 g 2-h
1 anno dopo il parto	OGTT 75 g 2-h
Annualmente	a) Glicemia a digiuno (se OGTT normale) b) OGTT 75 g (se IFG/IGT)
Ogni 3 anni	OGTT 75 g 2-h
Prima di una gravidanza	OGTT 75 g 2-h

In particolare, il primo OGTT a 2 ore con 75 g di glucosio va ripetuto ad un anno dal parto ed il successivo a 3 anni. Un ulteriore OGTT è raccomandato, inoltre, prima di intraprendere una successiva gravidanza.

Le donne con pGDM a cui è stato diagnosticato un IGT nell'immediato post-partum, dovrebbero essere inserite in un programma educativo volto ad evitare l'aumento ponderale, attraverso una dieta equilibrata ed un piano di attività fisica.

L'OGTT andrebbe poi ripetuto ad intervalli regolari, data la reversibilità della condizione di IGT.

Nel caso in cui dovesse persistere una ridotta tolleranza glucidica, nonostante gli interventi sullo stile di vita, si potrebbe prendere in considerazione il ricorso alla terapia farmacologica che prevede l'impiego di insulino-sensibilizzanti come la metformina ed i tiazolidinedioni. Trial clinici randomizzati e controllati hanno messo in evidenza che interventi incisivi (dieta ed esercizio fisico per 30-60 minuti al giorno almeno 5 volte alla settimana ed i farmaci ipoglicemizzanti) possono ritardare significativamente o prevenire la comparsa di diabete di tipo 2 in donne con ridotta tolleranza glucidica (IGT). Gli insulino-sensibilizzanti, in particolare, producono un miglioramento dell'assetto lipidico, della funzionalità cardiovascolare e renale e preservare le beta cellule pancreatiche²⁴⁻²⁷.

È molto importante, infine, pianificare anche in queste pazienti una successiva gravidanza, in modo da evitare un concepimento in presenza di uno scadente controllo glicemico.

Follow-up per la prevenzione del rischio cardiovascolare

In assenza di strategie specifiche ed in attesa dei risultati di ulteriori studi prospettici, necessari per meglio definire i meccanismi patogenetici alla base della comparsa della malattia cardiovascolare in questa categoria di pazienti, per le donne che hanno avuto una gravidanza complicata da GDM, devono essere applicate le stesse raccomandazioni messe in atto per la valutazione del rischio cardiovascolare nella popolazione diabetica (Tab. II). In tal caso, lo *screening* cardiovascolare consisterà nell'effettuare almeno una volta all'anno: la valutazione dell'assetto lipidico,

la misurazione della pressione arteriosa, l'esame dei polsi periferici, un ECG a riposo e la misurazione delle pressioni distali (indice di Winsor: rapporto pressione arteriosa caviglia/braccio).

Nei pazienti a rischio elevato sarebbe opportuno eseguire anche: un Ecocolordoppler carotideo ed un Ecocolordoppler arti inferiori (se indice di Winsor < 0,80 o arterie incompressibili), un ECG da sforzo o una scintigrafia da sforzo o con stress farmacologico o un ecocardiografia con stress farmacologico.

In caso di negatività è opportuno ripetere tali esami dopo un intervallo di tempo, variabile per ciascun paziente (da 1 a 3 anni). Ulteriori studi di follow-up a lungo termine risultano, tuttavia, necessari per identificare la frequenza ed il valore di alcuni marker di rischio cardiovascolare e per stabilire quali siano gli interventi più appropriati in grado di ridurre, nelle donne con pregresso GDM, la frequenza o la mortalità per malattia coronarica, scompenso cardiaco ed ictus.

Conclusioni

Il GDM rappresenta un evento importante da valutare tra i determinanti del rischio per la comparsa a distanza di complicanze metaboliche e vascolari. Recenti evidenze indicano che l'inizio delle alterazioni che condurranno al danno vascolare possa avvenire durante la gravidanza, per cui il GDM si può considerare un valido modello per approfondire le conoscenze sulle alterazioni precoci delle CVD.

Tuttavia, in attesa di ulteriori studi, è opportuno raccomandare a tutte le donne con pregresso GDM, anche se con normale tolle-

Tabella II. Valutazione del rischio CVD.

FATTORE DI RISCHIO	CONTROLLO
Dislipidemia	Annuale
Ipertensione	Annuale
ECG	Annuale
Polsi periferici	Annuale
Misurazione delle pressioni distali (indice di Winsor)	Se negativo, ogni 3 anni

ranza glucidica, l'acquisizione di un corretto stile di vita volto a ridurre l'insulino-resistenza e lo stato di infiammazione subclinica, in modo da prevenire le complicanze metaboliche ed il rischio cardiovascolare.

Bibliografia

- 1 Cheung NW, Byth K. *Population health significance of gestational diabetes*. Diabetes Care 2003;26:2005-9.
- 2 Corrado F, D'Anna R, Cannata ML, Cannizzaro D, Caputo F, Raffone E, et al. *Positive association between a single abnormal glucose tolerance test value in pregnancy and subsequent abnormal glucose tolerance*. Am J Obstet Gynecol 2007;196:339:1-5.
- 3 Wilson BJ, Watson MS, Prescott GJ, Sunderland S, Campbell DM, Hannaford P, et al. *Hypertensive disease of pregnancy and risk of Hypertension and stroke in later life: results from Cohort study*. Br Med J 2003;326:845-856.
- 4 Lauenborg J, Mathiesen E, Hansen T, Glumer C, Jorgensen T, Borch-Johnsen K, et al. *The prevalence of the metabolic syndrome in a Danish population of women with previous gestational diabetes mellitus is three-fold higher than in the general population*. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:4004-10.
- 5 Di Cianni G, Lencioni C, Volpe L, Ghio A, Cuccuru I, Pellegrini G, et al. *C-reactive protein and metabolic syndrome in women with previous gestational diabetes*. Diabetes Metab Res Rev 2007;23:135-40.
- 6 Belke DD, Laurens TS, Gibbs EM, Severson DL. *Altered metabolism causes cardiac dysfunction in perfused hearts from diabetic (db/db) mice*. Am J Physiol Endocrinol Metab 2000;279:E1104-13.
- 7 Buchanan J, Mazumder PK, Hu P, Chakrabarti G, Roberts MW, Yun UJ, et al. *Reduced cardiac efficiency and altered substrate metabolism precedes the onset of hyperglycemia and contractile dysfunction in two mouse models of insulin resistance and obesity*. Endocrinology 2005;146:5341-9.
- 8 An D, Rodrigues B. *Role of changes in cardiac metabolism in development of diabetic cardiomyopathy*. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2006;291:H1489-506.
- 9 Cai L, Kang YJ. *Oxidative stress and diabetic cardiomyopathy: a brief review*. Cardiovasc Toxicol 2001;1:181-93.
- 10 Volpe L, Cuccuru I, Lencioni C, Napoli V, Ghio A, Fotino C, et al. *Early subclinical atherosclerosis in women with previous gestational diabetes*. Diabetes Care 2008;31:32.
- 11 Sheu WH, Jeng CY, Young MS, Le WJ, Chen YT. *Coronary artery disease risk predicted by insulin resistance, plasma lipids, and hypertension in people without diabetes*. Am J Med Sci 2000;319:84-8.
- 12 Palaniappan L, Carnethon MR, Wang Y, Hanley AJ, Fortmann SP, Haffner SM, et al. *Predictors of the incident metabolic syndrome in adults: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study*. Diabetes Care 2004;27:788-93.
- 13 D'Anna R, Baviera G, Corrado F, Giordano D, De Vivo A, Nicocia G, et al. *Adiponectin and insulin resistance in early- and late-onset pre-eclampsia*. BJOG 2006;113:1264-9.
- 14 Wilson BJ, Watson MS, Prescott GJ, Sunderland S, Campbell DM, Hannaford P, et al. *Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study*. BMJ. 2003;19;326:845.
- 15 Di Benedetto A, Russo GT, Corrado F, Di Cesare E, Alessi E, et al. *Inflammatory markers in women with a recent history of gestational diabetes*. J Endocrinol Invest 2005;28:34-38.
- 16 Heitritter SM, Solomon CG, Mitchell G, et al. *Subclinical inflammation and vascular dysfunction in women with previous gestational diabetes mellitus*. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:3983-88.
- 17 Verma A, Boney CM, Tucker R, Vohr B. *Insulin Resistance Syndrome in Women with prior history of Gestational Diabetes Mellitus*. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:3227-35.
- 18 Feig DS, Briggs GG, Kraemer JM, Ambrose PJ, Moskovitz DN, Nageotte M, et al. *Transfer of glyburide and glipizide into breast milk*. Diabetes Care 2005;28:1851-5.
- 19 Hale TW, Kristensen JH, Hackett LP, Kohan R, Ilett KF. *Transfer of metformin into human milk*. Diabetologia 2002;45:1509-14.
- 20 Gardiner SJ, Kirkpatrick CMJ, Begg EJ, Zhang M, Moore MP, Saville DJ. *Transfer of metformin into human milk*. Clin Pharmacol Ther 2003;73:71-7.
- 21 Briggs GG, Ambrose PJ, Nageotte MP, Padilla G, Wan S. *Excretion of metformin into breast milk and the effect on nursing infants*. Obstet Gynecol 2005;105:1437-41.
- 22 Merlob P, Levitt O, Stahl B. *Oral antihyperglycemic agents during pregnancy and lactation*. Pediatr Drugs 2002;4:755-60.
- 23 Kitzmiller JL, Dang-Kilduff L, Taslimi MM. *Gestational diabetes after delivery. Short-term management and long-term risks*. Diabetes Care 2007;30(Suppl 2):S225-35.
- 24 Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group. *The Diabetes Prevention Program (DPP): description of lifestyle intervention*. Diabetes Care 2002;25:2165-71.
- 25 Klein S, Sheard NF, Pi-Sunyer X, Daly A, Wyllie-Rosett J, Kulkarni K, Clark NG. *Weight management through lifestyle modification for the prevention and management of type 2 diabetes: rationale and strategies: a statement of the American Diabetes Association, the North American Association for the Study of Obesity, and the American Society of Clinical Nutrition*. Diabetes Care 2004;27:2067-73.
- 26 Ratner RE. *Prevention of type 2 diabetes in women with previous gestation diabetes*. Diabetes Care 2007;30(Suppl. 2):S242-5.
- 27 Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Marroquin A, Goico J, Ochoa C, et al. *Effect of pioglitazone on pancreatic beta-cell function and diabetes risk in Hispanic women with prior gestational diabetes*. Diabetes 2006;55:517-22.
- 28 Buchanan TA. *Prevention of type 2 diabetes: what is it really?* Diabetes Care 2003;26:1306-8.
- 29 Stumvoll M, Tataranni PA, Stefan N, Vozarova B, Bogardus C. *Glucose allostasis*. Diabetes 2003;52:903-9.
- 30 Carpenter MW. *Gestational diabetes, pregnancy hypertension, and late vascular disease*. Diabetes Care 2005;30(Suppl 2):S246-50.

1. In che percentuale le donne con pregresso GDM svilupperanno il DM2 a 5 anni dal parto?

- a. 10-15%
- b. 30-50%
- c. 60-80%

2. Quali sono i meccanismi patogenetici più importanti implicati nella comparsa di alterazioni cardiovascolari nelle donne con pGDM?

- a. insulino-resistenza
- b. infiammazione cronica
- c. ipertensione arteriosa
- d. tutte le precedenti

3. A quante settimane dal parto, le donne con pGDM devono effettuare il primo l'OGTT?

- a. 3-4 settimane
- b. 6-12 settimane
- c. 20-24 settimane

4. Quale di questi farmaci non passa nel latte materno?

- a. glicazide
- b. metformina
- c. insulina

Pre-diabete: dalla diagnosi al follow-up Cosa deve sapere il medico di medicina generale

Marco Passamonti

Medico di Medicina Generale
Area Metabolica, SIMG

PAROLE CHIAVE

Pre-diabete • Impaired Glucose
Tolerance (IGT) • Impaired Fasting
Glucose (IFG) • Medicina Generale

CORRISPONDENZA

MARCO PASSAMONTI
mpassam@alice.it

Riassunto

Il soggetto con pre-diabete deve essere considerato a rischio di sviluppare, non solo un diabete mellito franco, ma anche di essere interessato da eventi cardio-cerebrovascolari maggiori.

Lo stato di pre-diabete deve avere il medico di medicina generale (MMG), sempre supportato nello schema di integrazione con il consulente diabetologo, come principale attore dell'atto preventivo dell'elevato rischio cardiometabolico. È necessario, quindi, che sia attuato un rigoroso management che preveda, da parte del MMG, il raccomandare, motivare il soggetto con pre-diabete ad uno stile di vita corretto (riduzione del peso corporeo del 5-10%, attività fisica, regolare, di 30-60'/die, 5 giorni/ settimana, restrizione calorica della dieta, aumento delle fibre e limitazione dei carboidrati). Malgrado i risultati emersi da numerosi trial multicentrici randomizzati è bene che il MMG sappia che non esistono farmaci approvati per il pre-diabete con intento preventivo: ne consegue che l'uso di farmaci anti-diabetici orali, in questa popolazione, è off-label.

I dati della letteratura suggeriscono con forza di utilizzare, nel soggetto con pre-diabete, gli stessi target terapeutici in uso per il diabete mellito tipo 2, relativamente ai parametri della pressione arteriosa e controllo della dislipidemia.

Di grande rilevanza nella pratica clinica, è conoscere il raccomandato follow-up da applicare nel soggetto con pre-diabete, con l'obiettivo di monitorare l'eventuale peggioramento del compenso glico-metabolico.

Così come per il diabete mellito, anche per lo stato di pre-diabete, si impone la concretizzazione di una gestione pratica di tipo "malattia cronica".

Introduzione

La dizione pre-diabete, abolita nel 1980 dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, è stata riproposta nel 2003¹ attribuendone uno specifico e importantissimo obiettivo: "... comunicare, sia agli operatori sanitari che alla popolazione, un concetto di alto rischio". Alto rischio, inteso come significativo aumento della probabilità di sviluppare sia un franco diabete mellito che un evento cardiocerebrovascolare.

Nel mese di luglio del 2008, si è svolto a Washington, sotto l'egida dell'*American College of Endocrinology*, la *Pre-Diabetes Consensus Conference* al fine di focalizzare i dati della ricerca, di validare e uniformare le procedure di intervento terapeutico nei confronti della popolazione riconosciuta esserne interessata.

In questo articolo, faremo specificamente riferimento alle pubblicazioni che sono seguite all'evento citato²⁻⁵, cercando di trarre le informazioni più rilevanti e compiere un aggiornamento/formazione per il MMG affinché possa realizzare, per questa popolazione di soggetti, una corretta pratica clinica, dal momento diagnostico al follow-up.

Lo stato di pre-diabete è, per definizione, asintomatico e, inevitabilmente, proprio per questo, coinvolge il MMG in virtù del suo ruolo svolto nell'ambito del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Il MMG, infatti, per la peculiarità dei suoi compiti professionali, come ben rimarcato dal documento che definisce la disciplina della Medicina Generale/di Famiglia⁶, è unanimemente considerato l'operatore sanitario con la maggiore potenzialità di svolgere compiutamente

la prevenzione e, realizzare procedure di screening. Alcune caratteristiche specifiche della Medicina Generale come “luogo” di primo contatto medico all'interno del SSN capace di fornire un accesso diretto e illimitato ai cittadini, di promuovere la salute e il benessere con interventi appropriati ed efficaci, sono “cardini” per la realizzazione di iniziative di prevenzione e *screening*^{6,7}. Il primo assioma da acquisire, in ordine al pre-diabete, che, inesorabilmente, presenta notevoli ripercussioni in tema di prevenzione è che “... c'è sempre una condizione di pre-diabete prima del diabete mellito ...”². Essendo, quest'ultimo, come ben noto, associato a un elevato numero di complicanze di tipo micro e macroangiopatico, ne consegue che il pre-diabete non può essere considerato una condizione benigna. A tutt'oggi, non abbiamo evidenze che provino come un precoce intervento in questa popolazione di soggetti, prima della diagnosi di diabete mellito, sia migliore di un intervento più tardivo, dopo la comparsa dello stesso² ma è, probabilmente, solo una questione di necessità di una prova, di una dimostrazione che, non tarderà a essere, nel tempo, dimostrata. La domanda alla quale dobbiamo rispondere è: “Quali sono i criteri diagnostici per definire la condizione di normo-glicemia, di pre-diabete e di diabete mellito?”⁵.

I criteri diagnostici

Si parla di pre-diabete nelle persone con diagnosi di alterata glicemia a digiuno (*Impaired Fasting Glucose*, IFG) e/o ridotta tolleranza al glucosio (*Impaired Glucose Tolerance*, IGT)⁵. Le due condizioni citate, possono essere presenti nello stesso individuo. La Tabella I mostra i valori glicemici per formulare la diagnosi di normoglicemia, pre-diabete e diabete mellito⁸.

In pratica c'è uno “spettro continuo” dei valori glicemici tra quelli giudicati normali (a digiuno < 100 mg/dl; carico orale con 75 g di glucosio-OGTT-75 g dopo 2 ore < 140 mg/dl) e quelli diagnostici di diabete (a digiuno ≥ 126 mg/dl; OGTT-75 g dopo 2 ore ≥ 200 mg/dl). I valori cut-off, sono arbitrari, sulla base della apparizione di una delle caratteristiche complicanze organo-specifiche del diabete, principalmente la retinopatia. Ma, per rendere il tutto non semplice, nella condizione di pre-diabete sono stati descritti soggetti con presenza delle alterazioni iniziali delle complicanze sia macro- che micro-angiopatiche che si riscontrano nel diabete mellito^{5,9,10}.

Questi dati confermano che lo stato “intermedio” di pre-diabete costituisce una condizione di “rischio patologico” che impone l'utilizzo di un'etichetta, da un punto di vista semantico, che ne rimarchi con forza la potenzialità di rischio. Va rimarcato che questa posizione dell'*American College of Endocrinology*² non è condivisa dalle autorevoli società scientifiche diabetologiche italiane (Associazione Medici Diabetologi, AMD, Società Italiana di Diabetologia, SID) che, negli standard italiani per la cura del diabete mellito¹¹, in considerazione del fatto che non tutti i soggetti con pre-diabete, con certezza, svilupperanno un franco diabete, giudicano non consoni l'adottare il termine pre-diabete perché potrebbe avere ripercussioni sfavorevoli sia per l'individuo sia per il SSN invitando, quindi, a non usarlo nella pratica clinica.

La Tabella I mostra, con facilità interpretativa, i valori glicemici che consentono di classificare il soggetto con pre-diabete. Si pone la diagnosi di IFG, quando la glicemia a digiuno è compresa tra 100 mg/dl e 125 mg/dl; mentre si parla di IGT, quando la glicemia, dopo 2 ore durante OGTT-75 g, è tra 140-199 mg/dl^{5,11}. È bene, inoltre, ricordare, che è necessario avere una conferma del valore diagnostico di pre-diabete, mediante una seconda determinazione dopo un breve periodo di tempo. È ovvio, allora, che nella pratica clinica del MMG, non sarà semplice invitare il soggetto all'esecuzione di un secondo OGTT-75 g, mentre non dovrebbe essere problematica la determinazione della glicemia a digiuno. È bene ricordare, inoltre, che la *Pre-diabetes Consensus Statement* dell'*American College of Endocrinology* e *American Association of Clinical Endocrinologists*⁵ giudica la Sindrome Metabolica, diagnosticata con i criteri dell'ATPIII¹², come condizione pre-diabete equivalente. A riprova, si stima che più del 50% dei soggetti con IGT siano diagnosticati, secondo la classificazione dell'ATPIII¹², aventi anche una Sindrome Metabolica⁵.

La storia naturale della condizione di pre-diabete

Sin dall'inizio, abbiamo rimarcato che il rischio, nel tempo, del paziente con pre-diabete è quella di sviluppare un franco diabete mellito e un evento cardiovascolare maggiore.

La progressione a diabete, nel soggetto con IGT, è del 6-10% ogni anno, mentre nei soggetti con sia IFG che IGT, in un periodo di tempo pari a 6 anni, può raggiungere il 65%⁵. I dati epidemiologici stimano, nel soggetto con IFG, una probabilità pari al 20-30% di sviluppare il diabete, in periodo compreso tra 5-10 anni¹³.

Numerosi sono gli studi che indicano come il rischio di essere colpito da una malattia cardiovascolare segua una correlazione

Tabella I. Linee Guida dell'American Association of Clinical Endocrinologists per la gestione della pratica clinica del diabete (da AACE Diabetes Mellitus Guidelines, Endocr Pract 2007;13(Suppl 1)).

INTERPRETAZIONE CLINICA DELLE CONCENTRAZIONI PLASMATICHE DI GLUCOSIO	
Concentrazione glucosio mg/dL	Interpretazione clinica
Digiuno	
< 100	nel range delle normalità
125-125	alterata glicemia a digiuno/ pre-diabete
≥ 126	diabete mellito
2 ^a ora dopo carico di 75 g di glucosio	
< 140	nel range delle normalità
140-199	ridotta tolleranza glucidica/ pre-diabete
≥ 200	diabete mellito

lineare con il valore glicemico, anche per valori di glicemia inferiori a quelli diagnostici per diabete e si estendono anche a glicemie inferiori a quelle giudicate proprie per l'IFG^{5,14}. Lo studio Australiano (AusDiab)¹⁴, comprendente una significativa coorte di popolazione (10428, di cui 425 con diabete noto, 610 con IFG e 1298 con IGT) mostra, dopo gli opportuni aggiustamenti statistici circa i fattori di rischio cardiovascolari, che i soggetti con diabete mellito hanno un rischio di mortalità superiore di ben due volte rispetto ai soggetti normoglicemici, mentre, il rischio, è superiore del 50-60%, sempre rispetto al normoglicemico, per la coorte con IFG e IGT. Anche studi di intervento, quali lo STOP-NIDDM (*Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus*)¹⁵ e il DREAM (*Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication*)¹⁶ mostrano un raddoppio del rischio cardiovascolare, rispetto ai soggetti senza IGT o IFG, nella popolazione con pre-diabete.

Quali rischi clinici, se non trattiamo i soggetti con pre-diabete?

Premettiamo che la domanda ha molteplici implicazioni per il MMG in particolare.

Per dare una risposta al quesito, possiamo fare riferimento sia a studi osservazionali relativi alla popolazione con pre-diabete, sia a studi di intervento che comparino il placebo con il trattamento attivo.

Nello studio DECODE (22000 pazienti)¹⁷, il valore della glicemia, alla 2ª ora dopo OGTT-75 g, è correlato in modo lineare con tutte le cause di mortalità, con l'aumento della glicemia da 95 a 200 mg/dl. Nel follow-up di 23 anni dell'*Honolulu Heart Study*, l'incidenza degli eventi cardiovascolari, dalla morte per cause cardiache a quella per ogni causa, si correla con il grado della tolleranza glucidica, testato con il dosaggio della glicemia alla 2ª ora dopo OGTT-75 g¹⁸.

Dati epidemiologici mostrano come il rischio di sviluppo di diabete mellito è maggiore nel soggetto con IGT rispetto a quello con IFG³. Le condizioni di pre-diabete differiscono, in quanto lo stato di isolato IGT è maggiormente associato all'insulino-resistenza, mentre l'IFG al deficit insulinico³.

La banale conclusione è che dobbiamo, alla luce dei dati emersi, attuare tutti i provvedimenti che provatamente migliorano la tolleranza glicemica in questi soggetti.

Il management della condizione di pre-diabete

Un irreprensibile management del pre-diabete comprende una serie di goal da raggiungere con l'obiettivo di ridurre, in ultima analisi, il rischio cardiometabolico.

Il *Consensus Statement dell'American College of Endocrinology* e dell'*American Association of Clinical Endocrinologists*⁵ suggerisce, con forza, di utilizzare, nel soggetto con pre-diabete, gli stessi cut-off usati per il diabete mellito tipo 2, per i parametri della pressione arteriosa e controllo della dislipidemia.

Questa raccomandazione nasce dalle evidenze dell'elevato rischio cardiovascolare per le persone con pre-diabete e rappresenta un'affermazione forte che offre, da un lato certezze per il MMG in virtù della fonte di origine della raccomandazione, dall'altro la necessità di modificare in modo rilevante il comportamento di follow-up nella pratica clinica quotidiana.

I dati della letteratura, relativi sia alla sicurezza che alla "forza" dell'evidenza, sono unanimi nel considerare il corretto stile di vita l'approccio di trattamento più efficace per migliorare la glicemia e ridurre i fattori di rischio cardiovascolari⁵. Per questo deve essere "prescritto" a tutti i soggetti con pre-diabete e re-inforzato ad ogni visita da parte dell'operatore sanitario. Ancora, il corretto stile di vita è l'approccio fondamentale capace di prevenire o ritardare la progressione dello stato di pre-diabete in diabete. Questa affermazione è stata validata nello studio *Diabetes Prevention Program (DPP)*¹⁹ dove la terapia "stile di vita" è risultata, in modo statisticamente significativo, più efficace rispetto al placebo e alla metformina per ridurre l'incidenza del viraggio a diabete mellito tipo 2 dei soggetti con pre-diabete (Fig. 1).

Operativamente, le persone con pre-diabete dovrebbero, alla luce dei risultati ottenuti dal DPP, ridurre il loro peso corporeo del 5-10%¹⁹.

Viene raccomandato un programma di attività fisica, regolare, moderata-intensa di 30-60' al giorno per 5 giorni la settimana, associata a una dieta che comporti una restrizione calorica, con un aumento delle fibre e limitazione dei carboidrati⁵.

Nei soggetti ipertesi, si suggerisce la riduzione dell'intake di sodio e dell'eccesso alcolico⁵.

Sebbene tutto questo sia, nella pratica clinica di non facile applicazione, il MMG deve mettere in atto ogni sforzo per motivare e perpetuare nel tempo le raccomandazioni in tutti i soggetti con pre-diabete.

Una breve considerazione circa l'utilità della strategia farmacologica è necessaria. Ci sono, infatti, evidenze che l'orlistat è capa-

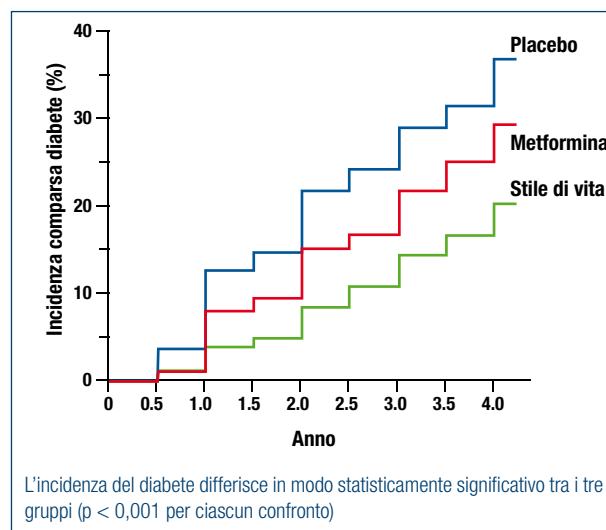


Figura 1.

Incidenza del diabete mellito secondo i dati del DPP Research Group¹⁹.

ce di prevenire la progressione da pre-diabete a diabete ^{5 20}. La sibutramina offre, sostanzialmente risultati simili circa la riduzione del peso e il miglioramento dell'assetto lipidico, migliora la tolleranza glucidica, ma presenta effetti collaterali da non trascurare sui valori della pressione arteriosa ⁵.

La terapia farmacologica nel pre-diabete

Occorre fare una premessa di estrema importanza: attualmente, non esistono farmaci che sono stati approvati, per il pre-diabete, con l'intento di prevenire il diabete mellito nell'adulto, né esistono opzioni terapeutiche in uso per gli adolescenti o i bambini ⁵. Ne consegue che l'uso di farmaci anti-diabetici orali, nel soggetto con pre-diabete, sono, a tutt'oggi, off-label. Il MMG deve aver ben chiaro questa affermazione.

Ci sono, però, evidenze significative, emerse da trial multicentrici randomizzati, che mostrano come la metformina e l'acarbose sono in grado di ridurre la progressione del pre-diabete a diabete ^{5 19 21}. Va anche ripetuto che, entrambi i farmaci sono meno efficaci, rispetto alla correzione dello stile di vita, nel raggiungere l'obiettivo, ma a loro pro sta il fatto che sono farmaci con un noto profilo di sicurezza, maneggevoli e di quotidiano uso da parte del MMG. Aspetti, questi ultimi, di non trascurabile utilità, in un eventuale loro futuro specifico utilizzo nella pratica clinica.

Ci sono, inoltre, evidenze, sempre più robuste, che dimostrano che l'obiettivo preventivo sia realizzato anche dai tiazolidinedioni o glitazoni. I dati, emergono dallo studio DREAM ¹⁶, dal DPP ²². Il panel del *Prediabetes Consensus Statement* ⁵, sottolinea la necessità di studi per accertare la sicurezza di un loro uso protratto, ma evidenzia la possibilità di un loro uso nei soggetti con pre-diabete a elevato rischio o in quelli, dove le strategie di stile di vita hanno fallito.

Di rilievo, in merito, è stata la considerazione di Ralph DeFron-

zo, da San Antonio (Texas). Il ricercatore fa presente come, dati inconfutabili, dimostrino che il volume delle beta-cellule, in studi autoptici, sia inversamente correlato al valore della glicemia a digiuno e sia, diminuito di circa il 50% allo stadio di IGT ^{3 23} (Fig. 2). Il ricercatore, allora, suggerisce: "Dobbiamo intervenire precocemente... sarebbe ideale cominciare ... molto prima della comparsa dell'IGT" ²³.

I dati dello studio ACT_NOW (*Actos Now for Prevention of Diabetes*) ³, in anteprima presentati al Congresso (602 soggetti con IGT, glicemia basale > 95 mg/dl e un altro fattore di rischio presente), rilevano una riduzione dello sviluppo del diabete (1,5 vs. 6,8%) e un raddoppio della conversione alla normoglicemia, nei soggetti con pre-diabete in trattamento con pioglitazone rispetto al gruppo trattato con placebo ³.

Malgrado abbiamo la necessità di avere trial clinici per chiarire la possibilità dell'uso delle incretine, sia gli agonisti del GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) che gli inibitori del DPP-IV (*dipeptidyl peptidase-IV*), almeno da un punto di vista teorico, queste dovrebbero rappresentare un'arma efficace per la prevenzione del diabete mellito grazie al provato effetto di mantenimento o miglioramento della funzione e massa beta-cellulare ^{5 24}.

Ci dobbiamo, quindi, attendere, in un prossimo futuro raccomandazioni sempre più convincenti relative al precoce utilizzo di farmaci nei soggetti con pre-diabete.

Come già accennato, la Consensus Statement raccomanda che il goal lipidico, nel soggetto con pre-diabete, deve essere uguale a quello del diabete mellito ⁵.

Malgrado i dati in merito siano limitati, il concetto di "essere proattivo" è assolutamente difendibile, alla luce di quanto esposto. Quindi il target da raggiungere è: < 100 mg/dl di LDL (*Low-Density Lipoprotein*) - colesterolo.

Anche per il fattore di rischio pressione arteriosa, riconoscendo la limitazione dei dati nel pre-diabete, la Consensus Statement raccomanda di raggiungere gli stessi cut-off pressori suggeriti per il soggetto con diabete mellito: < 130/80 mmHg ⁵.

Ancora, così come per il soggetto con diabete mellito tipo 2, la Consensus Statement raccomanda l'uso di basse dosi di aspirina nelle persone con pre-diabete ⁵.

Il follow-up

Di estremo rilievo nella pratica clinica è la conoscenza dell'appropriato follow-up da applicare nel soggetto con pre-diabete con l'obiettivo di monitorare l'eventuale peggioramento del compenso glico-metabolico.

Il follow-up dovrebbe includere, con cadenza annuale: a) glicemia a digiuno; b) emoglobina glicata (A1c); c) OGTT-75 g solo nei soggetti in cui il sospetto di progressione a diabete è molto elevato; d) microalbuminuria; e) assetto lipidico (colesterolo totale, trigliceridi, HDL (*High-Density-Lipoprotein*) - colesterolo e calcolo del LDL-colesterolo); f) determinazione della pressione arteriosa (Tab. II) ⁵.

L'annuale determinazione del *Body Mass Index* (BMI) e della circonferenza addominale non possono che far parte della gestione di questi pazienti con elevato rischio cardiometabolico.

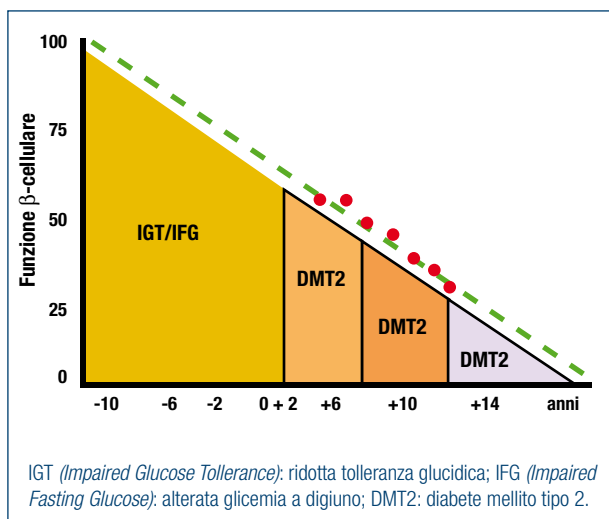


Figura 2. Progressione del deficit della funzione beta-cellulare nel diabete mellito tipo 2 ²³.

Tabella II. *Follow-up del soggetto con pre-diabete: accertamenti annuali.*

Glicemia a digiuno
Emoglobina glicata
Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) con 75 g di glucosio
Dosaggio della glicemia al tempo basale e dopo 2 ore*
Microalbuminuria
Colesterolo totale
Trigliceridi
Colesterolo-HDL
Colesterolo-LDL (calcolato)
Determinazione della pressione arteriosa sisto-diastolica
BMI e circonferenza addominale
* Solo nel soggetto con pre-diabete in cui il sospetto di progressione a diabete è molto elevato.

Accenni di epidemiologia

Studi relativi alla consapevolezza del MMG sulla prevalenza e attitudine al “management clinico” dello stato di pre-diabete in Italia non sono stati, a mia conoscenza, ancora effettuati. Facciamo, allora, riferimento alla pubblicazione del 2002, sulla prestigiosa rivista *The British Medical Journal*²⁶, dove si è indagato sia il livello di conoscenza della condizione di pre-diabete da parte del MMG, che la qualità del *management* clinico della Medicina Generale nel Regno Unito (*Northern and Yorkshire Regional*) nei soggetti classificati con IGT.

I risultati hanno indicato che, mentre la consapevolezza dello stato di IGT era buono tra i MMG reclutati in modo randomizzato, la conoscenza della prevalenza e il significato clinico della condizione non era affatto adeguata. Lo studio mostrò inoltre una sorta di incertezza circa il corretto management e follow-up da intraprendere nei soggetti con IGT. La scarsa propensione allo screening dei soggetti con pre-diabete era motivata dal riconoscimento dello scarso successo di modificare lo stile di vita del soggetto, riconoscendo, quindi, l'insufficiente impatto pratico della “terapia” riconosciuta essere la più efficace. È bene subito segnalare, affinché il MMG si motivi all'azione che, recentemente, sono stati pubblicati studi che riproducono il DPP nell'ambito del setting della Medicina Generale. Esistono, infatti, studi che dimostrano come le raccomandazioni, le informazioni, i suggerimenti offerti dal MMG siano capaci di incrementare l'attività fisica nella popolazione con effetti rilevanti in termini di salute nella popolazione in generale²⁷. Più articolato è il *Prevention of Diabetes Self-management Program* (PREDIAS), un trial randomizzato controllato nella primary care Tedesca²⁸, coinvolgente 182 soggetti ad alto rischio di DMT2 (età media \pm DS: $56,3 \pm 10,1$; BMI medio \pm DS $31,5 \pm 5,3$ kg/m²) per un periodo di follow-up di 12 mesi. Un programma di 12 lezioni con obiettivo l'acquisizione dell'appropriato stile di vita ha comportato, rispetto al gruppo di controllo, una riduzione statisticamente significativa del peso corporeo

($-3,8 \pm 5,2$ vs. $-1,4 \pm 4,09$ kg; $p = 0,001$). Inoltre, il trial ha evidenziato una significativa riduzione della glicemia a digiuno ($-4,3 \pm 11,3$ vs. $1,8 \pm 13,1$ mg/dl; $p = 0,001$) e un incremento del tempo dedicato all'attività fisica ($46,6 \pm 95,5$ vs. $17,9 \pm 63,8$ min/settimana; $p = 0,03$) nel gruppo PREDIAS. Questo studio, di enorme rilevanza pratica, prova come un programma di intervento strutturato e standardizzato nel setting della Medicina Generale, con obiettivo la prevenzione primaria del diabete mellito, sia fattibile e porti a risultati statisticamente significativi.

Tornando allo studio svolto nel Regno Unito²⁶ i MMG hanno mostrato la necessità di aver linee guida validate per il *management* dei soggetti con pre-diabete. Questo “bisogno” è sicuramente presente anche nella Medicina Generale italiana.

Una recente *Consensus Statement dell'American Diabetes Association* (ADA)²⁹ riferisce che la prevalenza dell'IFG e IGT varia ampiamente e sottolinea come negli USA, dati recenti, riportino a circa il 26% la prevalenza dell'IFG, mentre una pubblicazione più datata riferisce che la prevalenza dell'IGT è a circa il 15%²⁹. C'è da considerare che, la maggior parte dei dati sulla prevalenza dell'IFG si basano su studi che utilizzavano il vecchio cut-off a 110-125 mg/dl, quindi la prevalenza reale sarà, certamente, maggiore.

Conclusioni

Lo stato di pre-diabete rappresenta l'ennesima sfida che il medico, in generale e il MMG, in particolare, deve oggi e dovrà sempre di più in un prossimo futuro, saper affrontare. Il medico dovrà acquisire le conoscenze, validate, per saper pienamente realizzare il corretto *management* atto a prevenire o ritardare la comparsa degli esiti del rischio patologico presente.

La letteratura ci segnala che la storia naturale dello stato di pre-diabete è variabile, con circa il 25% che progredirà verso il franco diabete mellito, il 50% resterà nella condizione di pre-diabete e il 25% regredirà alla normalità in un periodo di tempo variabile tra 3-5 anni²⁹. Sappiamo, anche, a ulteriore testimonianza dell'importanza e potenzialità dell'azione preventiva, che i soggetti con pre-diabete più anziani, in soprappeso o obesi hanno una maggiore probabilità di evolvere verso il diabete mellito. Ma i dati epidemiologici relativi a studi osservazionali di lunga durata, ci rivelano che la maggior parte dei soggetti con pre-diabete (fino al 70%) svilupperà, nel tempo il diabete mellito²⁹.

Queste considerazioni e quanto espresso precedentemente impone, l'applicazione, in questi soggetti, di una gestione pratica di tipo “malattia cronica”³⁰ che, inesorabilmente presenta maggior impegno, costanza, abnegazione, aggiornamento, determinazione da parte del MMG per il suo management. Questa gestione prevede, necessariamente che il MMG conosca e sappia utilizzare un trattamento terapeutico che non ci viene affatto insegnato all'università: l'educazione/istruzione del paziente. Per educazione, qui si deve intendere un processo terapeutico di formazione che ha per scopo il “far sapere” al paziente “cosa e come fare” per arrivare ad un “saper essere” nei confronti della propria salute. Ma, lo scopo del trattamento educativo non si può limitare a questo, il passo successivo, per rendere il tutto più complesso,

è persuadere il paziente ad attuare cambiamenti spesso radicali nello stile di vita, motivarlo, convincerlo, cioè vincere insieme, paziente e medico ³⁰.

Bibliografia

- 1 American Diabetes Association - Position Statement. *Standard of medical care for patients with diabetes mellitus*. Diabetes Care 2003;26:S33-50.
- 2 Bloomgarden ZT. *American College of Endocrinology Pre-Diabetes Consensus Conference: Part one*. Diabetes Care 2008;31:2062-9.
- 3 Bloomgarden ZT. *American College of Endocrinology Pre-Diabetes Consensus Conference: Part two*. Diabetes Care 2008;31:2222-9.
- 4 Bloomgarden ZT. *American College of Endocrinology Pre-Diabetes Consensus Conference: Part three*. Diabetes Care 2008;31:2404-9.
- 5 ACE/AACE Consensus Statement. *Diagnosis and management of prediabetes in the continuum of hyperglycemia. When do the risks of diabetes begin? A Consensus Statement from The American College of Endocrinology and The American Association of Clinical Endocrinologists*. Endocr Pract 2008;14:933-46.
- 6 Passamonti M. *Screening del diabete mellito tipo 2 nel setting della Medicina Generale*. Aggiornamento Medico 2008;32:22-9.
- 7 Evans P, for WONCA Europe (The European Society of General Practice/Family Medicine). *The European Definition of General Practice/Family Medicine* 2002, p. 5.
- 8 AACE. *Diabetes Mellitus Clinical Practice Guidelines task Force American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for The management of Diabetes Mellitus*. Endocr Pract 2007;13:S3-68.
- 9 Diabetes Prevention Program Research Group. *The prevalence of retinopathy in impaired glucose tolerance and recent-onset diabetes in the Diabetes Prevention Program*. Diabet Med 2007;24:137-44.
- 10 DECODE Study Group. *Glucose tolerance and mortality: Comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study Group. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology: collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe*. Lancet 1999;354:617-21.
- 11 Associazione Medici Diabetologi (AMD), Società Italiana di Diabetologia (SID), Diabete Italia. *Standard italiani per la cura del diabete mellito. Linee guida e raccomandazioni*. Torino: Infomedica Srl 2007.
- 12 Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *Executive summary of the Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)*. JAMA 2001;285:2486-97.
- 13 Bock G, Dalla Man C, Campioni M, Chittilapilly E, Basu R, Toffolo G, et al. *Pathogenesis of Pre-Diabetes. Mechanisms of Fasting and Postprandial Hyperglycemia in People with Impaired Glucose and/or Impaired Glucose Tolerance*. Diabetes 2006;55:3536-49.
- 14 Barr EL, Zimmet PZ, Welborn TA, Jolley D, Magliano DJ, Dunstan DW, et al. *Risk of cardiovascular and all-cause mortality in individuals with diabetes mellitus, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab)*. Circulation 2007;116:151-7.
- 15 Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M, for 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.
- 16 Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, for the DREAM (Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication) Trial Investigators. *Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial*. Lancet 2006;368:1096-105.
- 17 DECODE Study Group, European Diabetes Epidemiology Group. *Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? Diabetes Care* 2003;26:688-96.
- 18 Rodriguez B, Lau N, Burchfiel CM, Abbott RD, Sharp DS, Yano K, et al. *Glucose intolerance and 23-year risk of coronary heart disease and total mortality. The Honolulu Program*. Diabetes Care 1999;22:1262-5.
- 19 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*. Diabetes Prevention Program Research Group. N Engl J Med 2002;346:393-403.
- 20 Heymsfield SB, Segal KR, Hauptman J, Lucas CP, Boldrin MN, Rissanen A, et al. *Effects of weight loss with orlistat on glucose tolerance and progression to type 2 diabetes in obese adults*. Arch Intern Med 2000;160:1321-6.
- 21 Chiasson JL, 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.
- 22 Knowler WC, Hamman RF, Edelstein SL, Barrett-Connor E, Ehrmann DA, Walker EA, et al. *Diabetes Prevention Program Research Group*. Diabetes 2005;54:1150-6.
- 23 Cordera R, Cucinotta D, De Cosmo S, De Micheli A, Pontiroli A, Sesti G, per il Gruppo di Lavoro Intersocietario Associazione Medici Diabetologi e Società Italiana di Diabetologia. *Il fallimento secondario degli ipoglicemizzanti orali nel diabete mellito tipo 2: inquadramento fisiopatologico ed approccio terapeutico*. Il Diabete 2008;20:57-81.
- 24 Horton ES. *Can newer therapy delay the progression of type 2 diabetes mellitus? Endocr Pract* 2008;14:625-38.
- 25 Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. *International Diabetes Federation: a consensus on type 2 diabetes prevention*. Diabet Med 2000;24:451-63.
- 26 Wylie G, Hungin APS, Neely J. *Impaired glucose tolerance: qualitative and quantitative study of general practitioners' knowledge and perceptions*. BMJ 2002;324:1190-5.
- 27 Grandes G, Sanchez A, Sanchez-Pinilla RO, Torcal J, Montoya I, Lizarraga K, et al., for PEPAF Group. *Effectiveness of physical activity advice and prescription by physicians in routine primary care: a cluster randomized trial*. Arch Intern Med 2009;169:694-701.
- 28 Kulzer B, Hermanns N, Gorges D, Schwarz P, Haak T. *Prevention of Diabetes Self-management Program (PREDIAS): effects on weight, metabolic risk factors, and behavioural outcomes*. Diabetes Care 2009;32:1143-6.
- 29 Nathan DM, Davidson M, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R, Zinman B. *Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance*. Diabetes Care 2007;30:753-9.
- 30 Passamonti M. *Il medico di medicina generale e la cronicità: una sfida da vincere*. MeDia 2002;2:1-9.

1. Il valore di glicemia basale per classificare una condizione di IFG è:
 - a. glicemia compresa tra 110-125 mg/dl
 - b. glicemia compresa tra 100-126 mg/dl
 - c. glicemia compresa tra 100-125 mg/dl
 - d. glicemia compresa tra 110-140 mg/dl

2. La letteratura ci segnala che la storia naturale dello stato di pre-diabete è variabile, con circa il 25% che progredirà verso il franco diabete mellito, il 50% resterà nella condizione di pre-diabete e il 25% regredirà alla normalità in un periodo di tempo variabile tra 3-5 anni. L'affermazione è vera o falsa?
 - a. vera
 - b. falsa

3. Studi autoptici dimostrano che il volume delle beta-cellule, nella condizione di IGT è: è diminuito di circa il 50% allo stadio di IGT ^{3 23}
 - a. simile a quella dei soggetti normoglicemici
 - b. diminuito di circa il 50%, rispetto ai soggetti normoglicemici
 - c. diminuito di circa il 30% rispetto ai soggetti normoglicemici
 - d. diminuito di circa il 75% rispetto ai soggetti normoglicemici

4. Evidenze, emerse da trial multicentrici randomizzati, mostrano che la metformina e l'acarbose sono in grado di ridurre la progressione del pre-diabete a diabete. Quale delle seguenti è l'affermazione corretta: va anche ripetuto che, entrambi i farmaci sono meno efficaci, rispetto alla correzione dello stile di vita, nel raggiungere l'obiettivo, ma a loro pro sta il fatto che sono farmaci con un noto profilo di sicurezza, maneggevoli e di quotidiano uso da parte del MMG
 - a. metformina e acarbose sono più efficaci rispetto alla correzione dello stile di vita nel ridurre la progressione del pre-diabete in diabete
 - b. la correzione dello stile di vita è più efficace rispetto alla metformina e acarbose nel ridurre la progressione del pre-diabete in diabete
 - c. la correzione dello stile di vita è più efficace rispetto all'acarbose, ma meno rispetto alla metformina nel ridurre la progressione del pre-diabete in diabete
 - d. la correzione dello stile di vita è più efficace rispetto alla metformina, ma meno rispetto all'acarbose nel ridurre la progressione del pre-diabete in diabete

5. Studi di intervento, quali lo STOP-NIDDM e il DREAM mostrano un aumento raddoppiato del rischio cardiovascolare, rispetto ai soggetti normoglicemici, nella popolazione con pre-diabete. Di che entità è l'aumento?
 - a. maggiore del 50%
 - b. maggiore del 60%
 - c. si raddoppia
 - d. è, in verità, un trend di aumento, ma non raggiunge la significatività statistica

Insufficienza renale cronica (dallo stadio I al III): cosa fare?

Riassunto

L'insufficienza renale cronica (IRC) rappresenta una patologia rilevante sia dal punto di vista socio-sanitario che economico. La prevalenza standardizzata di nefropatia nella popolazione adulta in Italia è stata stimata pari al 9,33%. Nel nostro sistema sanitario si ravvisano alcuni problemi di gestione clinica individuale ma anche di clinical governance e tra questi la presa in carico tardiva da parte del medico di medicina generale (MMG) o del nefrologo costituisce una criticità per un corretto trattamento dell'IRC e per la prevenzione della progressione.

Alla diagnosi d'IRC si può pervenire per un percorso clinico noto sin dall'inizio, come accade per patologie d'organo già evidenti, o per un percorso più occulto per patologie che incostantemente sono responsabili di IRC.

Essendo in buona parte una condizione progressiva ed irreversibile, è maggiormente suscettibile di controllo e trattamento negli stadi più precoci della malattia e un passaggio obbligato è costituito dall'identificazione dei pazienti a rischio di IRC o con IRC negli stadi più precoci.

I pazienti al I, II e III stadio d'IRC debbono essere sottoposti ad un protocollo d'intervento i cui fini sono: identificare i pazienti a rischio per progressione dell'insufficienza renale, valutare il profilo di rischio individuale, usare correttamente gli strumenti diagnostici, valutare l'opportunità dell'intervento del nefrologo e di altri professionisti, adottare interventi farmacologici e non farmacologici per una riduzione del rischio complessivo, usare correttamente gli strumenti terapeutici, monitorare ed ottimizzare l'efficacia della terapia e, in caso di resistenza alla terapia, definire le cause e le modalità per rimediare ad essa. Dei pazienti in stadio I-III, solo una minor parte progredirà verso l'IRC conclamata.

Nella maggior parte delle condizioni cliniche, la salvaguardia del benessere del paziente passa da un buon counseling comportamentale, da un'adeguata strategia terapeutica, da un'attenta strategia di evitamento e da una gestione condivisa con altri professionisti.

Introduzione

L'insufficienza renale cronica (IRC) è una condizione caratterizzata dalla riduzione della funzione renale per la sofferenza del nefrone, causata da un'eziopatogenesi diretta o indiretta. L'IRC è una sindrome spesso complessa che coinvolge diversi organi ed il trattamento richiede un intervento multidisciplinare.

È una condizione che negli ultimi decenni ha registrato un progressivo aumento d'incidenza in tutto il mondo per l'invecchiamento della popolazione, per la conduzione di stili di vita non coerenti con le regole del *wellness*, per l'aumento della prevalenza delle malattie degenerative (ipertensione arteriosa, diabete mellito, aterosclerosi, malattie immunitarie, malattie neoplastiche, ecc.) che ne possono essere cause determinanti, per l'esposizione a farmaci potenzialmente nefro-tossici e dell'automedicazione o per procedure associate a riduzione acuta della funzione renale.

Ha un comportamento, spesso, progressivo e irreversibile, ancor più se la diagnosi viene posta tardivamente o se non si instaurano comportamenti mirati a limitarne i danni.

Pertanto, rappresenta, oggi, una patologia rilevante, sia dal punto di vista socio-sanitario

**Salvatore Campo
Umberto Alecci***

Medico di Medicina Generale,
Area Urologica, SIMG Palermo;
* Medico di Medicina Generale,
Area Metabolica, SIMG Messina

PAROLE CHIAVE

Insufficienza renale cronica • IRC
• CKD • Rischio cardiovascolare
• *Late referral* • Nefroprotezione

CORRISPONDENZA

SALVATORE CAMPO
campo.salva@tin.it

UMBERTO ALECCI
umalecci@tin.it

che economico. Infatti, il suo profilo epidemiologico la rende una delle patologie che più gravano sulla spesa e sulla sostenibilità economica dei sistemi sanitari dei Paesi industrializzati. In Italia è la seconda patologia per spesa pubblica dopo il diabete mellito. Ai costi sanitari diretti devono essere aggiunti quelli non sanitari ed indiretti sostenuti in parte dal sistema socio-assistenziale, ma prevalentemente dal cittadino e dal sistema assistenziale "familiare". Spesso, i costi di gestione dell'IRC sono più alti rispetto alle patologie delle quali può essere una complicanza. La letteratura presenta lavori sui vantaggi, oltre che sanitari, economici delle procedure di prevenzione primaria e secondaria.

Epidemiologia

È possibile tracciarne un'epidemiologia descrittiva su base geografica, anagrafica, fisio-patologica e sociale.

Negli USA, su una popolazione adulta non selezionata, studi come il *National Health And Nutrition Examination Survey* (NHANES), hanno stimato nella popolazione generale il 4,7% di IRC in stadio III-V e oltre l'11% di IRC in qualunque stadio (19,2 milioni).

In Europa (25 paesi), l'incidenza dei pazienti in emodialisi è di 137/mil/anno (65.000 nuovi pazienti) e la prevalenza di 786/mil. (circa 370.000 pazienti) ¹.

Lo stato socio-economico influisce sull'epidemiologia e la clinica dell'IRC. Nel mondo, circa 1,2 miliardi di persone vivono in condizioni di estrema povertà e 2,7 miliardi in condizioni di moderata povertà; la povertà e i disagi sociali sono legati ad un aumento delle malattie renali croniche e ne condizionano negativamente la predisposizione, la diagnosi e il management ².

In Italia, si calcola che 1 persona su 10 soffra di insufficienza renale moderata senza saperlo, una condizione che se non trattata per tempo porta al rischio di dialisi. Sono disponibili, da anni, dati epidemiologici che riguardano l'IRC terminale e i pazienti in dialisi, ma sino a qualche anno or sono mancavano quelli sull'IRC di grado meno severo (Tab. I). Il primo studio che ha cercato di fotografare la prevalenza dell'IRC in Italia è frutto della collaborazione tra Società Italiana di Medicina Generale (SIMG) e Società Italiana di Nefrologia (SIN) ³. È stato fatto sul *database* della Medicina Generale Health Search (HS).

Tabella I. Stadi di severità progressiva dell'IRC.

STADI DI IRC	GFR ML/MIN	
I	> 90	Soggetti a rischio o con malattia renale, con funzione renale conservata
II	89-60	Insufficienza renale lieve
III	59-30	Insufficienza renale moderata
IV	29-15	Insufficienza renale severa
V	< 15	Insufficienza renale terminale

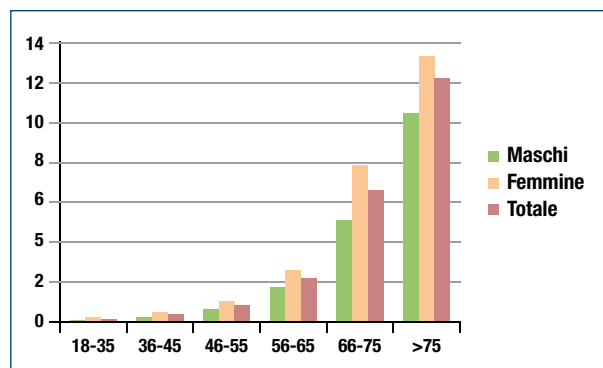


Figura 1.

Prevalenza di IRC (GFR < 60 ml/min) nella popolazione Health Search nel 2003.

In tale *database*, nel 2003, tra i 451.548 soggetti inclusi nella valutazione, la creatinina serica era disponibile in 77.630 soggetti e tra questi sono stati identificati quelli con diagnosi di nefropatia o con filtrato glomerulare stimato inferiore a 60 mL/min/1,73 m² (Fig. 1).

Il valore di creatinina serica è più frequentemente riportato nei diabetici, negli ipertesi, negli affetti da malattie autoimmuni, negli anziani e nelle donne (Tab. II).

Tabella II. Condizioni nelle quali è più frequentemente riportato il valore della creatininemia (Database Health Search).

CONDIZIONE	ODDS RATIO	IC
Diabete mellito	1,31	1,20-1,42
Iipertensione arteriosa	1,10	1,02-1,19
Malattie autoimmuni	1,42	1,11-1,82
Anziani	2,70	2,63-2,78
Donne	1,09	1,06-1,12

La prevalenza standardizzata di nefropatia nella popolazione adulta è stata stimata pari al 9,33% (11,93% nelle donne, 6,49% negli uomini) e la proiezione delle stime di prevalenza all'intera popolazione italiana adulta indica un numero di soggetti nefropatici di oltre 4,4 milioni di individui. Un altro studio effettuato dalla SIMG e da Nephrocare-Comegen Srl nella regione Campania ha evidenziato la distribuzione dell'IRC nei diversi stadi (Tab. III).

Tabella III. Distribuzione dell'IRC nei diversi stadi (SIMG-Nephrocare-Comegen).

STADIO	V	IV	III	II	I
% M	0,007	0,016	0,207	0,450	0,427
% F	0,004	0,036	0,411	0,367	0,101
% tot.	0,005	0,028	0,326	0,402	0,237

Il disease management e le problematiche

Le premesse epidemiologiche e la valenza clinica contribuiscono a porre le problematiche del disease management dell'IRC quasi in termini di "emergenza" perché nel nostro sistema sanitario (ma anche in quelli di altri Paesi) si ravvisano alcuni problemi di gestione clinica individuale ma anche di *clinical governance* e tra questi la presa in carico tardiva, da parte del MMG o del Nefrologo, costituisce una criticità per un corretto trattamento dell'IRC e per la prevenzione della progressione.

Alcuni aspetti riassumono buona parte dei problemi riscontrabili sul piano assistenziale e sono elencati nella Tabella IV.

Tabella IV. Problemi riscontrabili sul piano assistenziale nella gestione dell'IRC.

Carenza di formazione professionale specifica del MMG
Scarsa interazione MMG-nefrologo
Gestione attuale del rischio IRC e del paziente con IRC non ottimale
IRC terminale e la dialisi, in alcuni casi, sono possibile conseguenza della carenza della prevenzione primaria e secondaria, con pesanti inferenze sul benessere del cittadino e sui costi assistenziali
Non appropriato uso degli strumenti diagnostici per IRC iniziale
Tardiva attivazione della consulenza del nefrologo (<i>Late referral</i>)
Carenza interattiva funzionale che possa configurare l'esistenza di una corretta clinical governance dell'IRC

La situazione non ottimale esistente è fotografata da uno studio effettuato da D'Ambrosio ⁴ sul database HS; lo studio prende in considerazione i dati degli archivi dei 320 migliori ricercatori di HS (482.834 assistiti al 31.2.2005) con un'estrazione dati ed un'analisi, relativa al 2005, per valutare:

1. quanti pazienti siano da considerare "a rischio" di nefropatia per l'età > 60 anni, per la presenza di diabete e ipertensione arteriosa;
2. a quanti di questi pazienti è stata prescritta una creatinemia negli ultimi 2 anni;
3. in quanti soggetti a rischio era presente la disponibilità dell'esito della creatinemia e dei dati antropometrici per consentire di valutare la funzione renale mediante la *clearance* della creatinina stimata con la formula di Cockcroft-Gault (Ccg).

Dai risultati è emerso che una creatinemia è stata richiesta nel corso degli ultimi 2 anni a 98.964 soggetti pari al 56,15% della popolazione a rischio ed è stato possibile il calcolo della Ccg solo in 39.809 pazienti, pari al 22,6% della popolazione a rischio.

I dati esposti, in maniera sintetica, evidenziano la necessità della presa in carico della problematica IRC, sia sotto il profilo della prevenzione che sotto quello della gestione clinica ottimale.

È palese che, nella realtà italiana odierna, la gestione del rischio IRC non è ottimale e la MG non ha remore nel riconoscerlo e nel sottolineare, anche, una questione culturale-formativa. In una buona percentuale dei casi si usa solo l'azotemia, invece della creatinina, per la valutazione della funzione renale, si tende ad attribuire scarso significato a valori della creatinemia ai limiti massimi dei valori normali o appena superiori, si assumono *cut-off* di normalità della creatinina che non possono avere validità per tutte le diverse condizioni biologiche e dal neonato al vecchio, si usa poco la valutazione della velocità di filtrazione glomerulare (GFR o VFG) con la *clearance* della creatinina (Clcr) o con la *clearance* calcolata (Formula di Cockcroft-Gault od altre), omettendo, così, l'intervento nel momento in cui verosimilmente maggiore può essere il beneficio a tutela del benessere del paziente.

Un'ostacolo alla diagnosi precoce è insito anche nella indisponibilità attuale di indagini ottimamente sensibili e specifici d'alterata funzione renale. Infatti, l'azotemia è soggetta a notevole variabilità per fattori anche non correlati alla funzionalità renale; la creatinemia è poco sensibile e può innalzarsi quando il GFR si è ridotto anche del 50% ⁵. A ciò va aggiunto che nell'anziano con IRC, la ridotta massa muscolare può minimizzare le variazioni di creatinemia, inducendo ad una sottovalutazione del reale danno renale.

Il trattamento di diverse condizioni e patologie porta alla prescrizione di farmaci o all'uso di mezzi fisici con potenziali nefrotossici, la cui conoscenza è indispensabile per una corretta gestione del rischio IRC e dell'IRC.

Oggi, l'interazione professionale tra il MMG e il nefrologo non è ottimale e sono sporadici i tentativi di pianificare percorsi clinico-assistenziali adeguati.

Bisogna, anche, sottolineare come spesso si perviene ad una tardiva attivazione del nefrologo (*late referral*) per una inconsapevolezza o sottovalutazione delle condizioni nefrologiche del paziente che non rendono possibile l'*early referral*, ma anche per un'errata percezione della *mission* del nefrologo come medico dell'IRC terminale e il nefrologo, attivato tardivamente, talvolta non può che avere un ruolo quasi "compassionevole".

La progressione dei determinismi patologici di molte forme di IRC "obbliga" ad un intervento negli stadi precoci dell'IRC; questi sono i momenti in cui le sinergie multi-professionali possono assicurare il maggiore beneficio per il paziente.

L'impegno del MMG e del nefrologo possono conseguire il risultato di migliorare il disease management dell'IRC, ma per ottimizzare gli outcome è necessario far interagire attivamente tutte le componenti sanitarie, politiche e sociali che concorrono alla gestione generale della problematica, in un'ottica di clinical governance, ponendo al centro del sistema il cittadino, piuttosto che la struttura sanitaria o una categoria professionale. Pertanto l'implementazione dell'interazione professionale ai fini di una gestione ottimale del rischio IRC e dell'IRC vale anche per i rapporti con il diabetologo, il cardiologo e per altri professionisti che per competenza sono chiamati a concorrere alla promozione della salute del paziente.

Il disease management e l'impegno della Medicina Generale

Alla diagnosi d'IRC si può pervenire per un percorso clinico noto sin dall'inizio, come accade per patologie d'organo già evidenti che portano ad un progressivo decadimento funzionale dell'emuntorio renale, o per un percorso più occulto per patologie che incostantemente sono responsabili di IRC e che rivelano al manifestarsi dell'IRC l'esito di processi patologici iniziati da tempo, spesso prima funzionali e poi organici, che hanno interessato il rene.

L'impossibilità di percepire all'esordio molte condizioni che porteranno all'IRC induce a pensare ad una prevenzione che individui i fattori di rischio e che tramite un'intervento su essi possa portare ad una maggiore conservazione della riserva renale.

La linearità dell'enunciazione teorica non sempre ha una corrispondente linearità nella clinica. Per esempio, se l'ipertensione arteriosa è un fattore di rischio per l'IRC e la sua normalizzazione è un obiettivo di prevenzione perseguibile, non sempre la terapia dell'ipertensione e quella della preservazione della funzione renale riconoscono gli stessi farmaci, identiche posologie terapeutiche, identici target pressori e non sempre la compliance terapeutica è identica nei pazienti.

Gli interventi di prevenzione hanno costi e benefici; perseguendo obiettivi di razionalizzazione delle risorse, queste possono essere indirizzate, come prevenzione primaria, alla popolazione generale con indicazioni mirate alla condivisione di stili di vita e ad evitare esposizioni nocive e, come prevenzione secondaria, ai soggetti a più alto rischio d'IRC e nei quali è stato dimostrato un ampio margine di successo secondario all'intervento^{6,7}.

I pazienti negli stadi IV e V, in base alle evidenze dello studio Simg-Nephrocare-Comegen, costituiscono circa il 3-4% dei casi di IRC e, per le condizioni di severità clinica, hanno minori margini di prevenzione e devono essere sottoposti a consulenza nefrologica per una gestione clinica condivisa.

Sempre secondo lo stesso studio, i pazienti nello stadio III sono il 33% circa dei casi in IRC, mentre nel I e II stadio, il 62%.

Nei soggetti negli stadi I-III un'appropriato disease management può portare a reali benefici clinici.

L'IRC, essendo in buona parte una condizione progressiva ed irreversibile, è suscettibile di controllo e trattamento negli stadi più precoci della malattia e, in una strategia d'intervento clinico di prevenzione secondaria, dovendo operare su una popolazione numerosa, un passaggio obbligato è costituito dall'identificazione dei pazienti a rischio di IRC o con IRC negli stadi più precoci, operando una selezione su basi epidemiologiche e cliniche.

Inoltre, mentre la prevenzione epidemiologica può anche fare a meno dalle considerazioni riferite al singolo individuo, quella applicata alla clinica deve tener conto anche delle variabili fisiopatologiche e delle risposte individuali.

Ai fini della razionalizzazione dell'intervento, la selezione di una popolazione target a maggiore rischio di IRC e sulla quale poter agire con interventi di prevenzione può essere effettuata tenendo conto delle condizioni elencate in Tabella V che, pur non essendo esaustive, costituiscono le più frequenti cause determinanti dell'IRC.

Tabella V. Categorie di persone a rischio per IRC⁸.

• Età > 60 anni
• Diabete mellito
• Ipertensione arteriosa
• Insufficienza cardio-circolatoria
• Malattie autoimmuni
• Infezioni sistemiche
• Esposizione ad assunzione cronica di FANS
• Esposizione a farmaci o procedure associate a riduzione della funzione renale
• Pregresso episodio di insufficienza renale acuta
• Storia familiare di malattie renali croniche
• Ridotta massa renale
• Nefropatie acquisite
• Nefropatie congenite
• Neoplasie

In base ai dati di HS, un MMG dovrebbe avere 57 pazienti diabetici e 212 ipertesi ogni 1000 assistiti.

La nefropatia diabetica e quella ipertensiva sono le cause che più contribuiscono all'incidenza e alla prevalenza dell'IRC.

La nefropatia diabetica è presente nel 20-40% dei pazienti diabetici ed è la principale singola causa di nefropatia allo stadio terminale⁹. Un ruolo patogenetico essenziale lo eserciterebbe l'iperglicemia che causerebbe un aumento della filtrazione glomerulare ed una successiva alterazione della membrana basale, con eliminazione di proteine; parteciperebbe anche l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, con vasocostrizione dell'arteriola efferente, aumento della pressione glomerulare ed aumento delle cellule mesangiali; le proteine filtrate dal glomerulo verrebbero in parte riassorbite nel tubulo prossimale e col tempo determinerebbero una sofferenza interstiziale che favorirebbe la fibrosi e quindi la nefrosclerosi e l'IRC. La sorveglianza dell'insorgenza della proteinuria consente una diagnosi precoce e la possibilità di una terapia. Nella Tabella VI sono riportate le raccomandazioni dell'Associazione Medici Diabetologi (AMD) e della Società Italiana di Diabetologia (SID) per la nefropatia diabetica⁹.

La nefropatia ipertensiva è una malattia progressiva, come quella diabetica; nei suoi determinismi patogenetici, che possono portare alla nefrosclerosi, coinvolge il glomerulo, il tubulo e l'interstizio e interessa, soprattutto, i soggetti con forme ipertensive severe o resistenti alle terapie e quelli sottoposti a terapie inadeguate a conseguire un'utile riduzione dei valori pressori.

Degli stadi I e II d'IRC fanno parte un numero considerevole di persone, poche delle quali progrediranno verso stadi d'IRC più severi perché interessati da un processo patologico in evoluzione, per le comorbidità o per altro e la loro identificazione può essere fatta sottoponendo i pazienti al dosaggio della creatininemia e al calcolo della clearance della creatinina (*Casefinding*).

I soggetti con IRC in stadio III hanno maggiori probabilità di evolvere verso condizioni più severe e su di loro deve essere maggiormente focalizzato l'intervento medico. Utilizzando i dati forniti da ISTAT, Progetto Cuore e database Health Search-Thales, secondo il "Documento sulla gestione cronica del paziente ad alto rischio cardiovascolare in Medicina Generale", il MMG, ogni 1000 assistiti, deve attendersi 150 pazienti con IRC in III

stadio ¹⁰. Vi fanno parte pazienti il cui quadro clinico è spesso sottovalutato sia sotto il profilo epidemiologico sia sotto quello clinico. Spesso, i loro valori di creatininemia sono appena ai limiti superiori della norma e solo la determinazione o la stima della *clearance* della creatinina consente di rivelare la loro appartenenza ad uno stadio di IRC o ad una condizione di rischio di progressione patologica.

Tabella VI. Raccomandazioni dell'AMD e della SID per la nefropatia diabetica.

RACCOMANDAZIONI GENERALI	
• Ottimizzare il compenso glicemico per ridurre il rischio e/o rallentare la progressione della nefropatia. (Livello della prova I, Forza della Raccomandazione A)	
• Ottimizzare il controllo pressorio per ridurre il rischio e/o rallentare la progressione della nefropatia. (Livello della prova I, Forza della Raccomandazione A)	
• Nei pazienti con nefropatia conclamata l'apporto proteico dovrebbe essere ridotto alla razione dietetica raccomandata (0,8 g/kg/die). Un'ulteriore riduzione (0,6-0,8 g/kg/die) può essere utile nel rallentare il declino del filtrato glomerulare (GFR) in pazienti in progressione nonostante l'ottimizzazione del controllo glicemico e pressorio e l'uso di ACE-inibitori e/o ARB (Sartani). (Livello della prova III, Forza della Raccomandazione B)	
• Correggere eventuali alterazioni del quadro lipidico al fine di rallentare la progressione della nefropatia e ridurre l'associato rischio cardiovascolare. (Livello della prova VI, Forza della Raccomandazione B)	
SCREENING E STADIAZIONE	
• Eseguire la ricerca della microalbuminuria annualmente nel diabete tipo 1 con durata del diabete > 5 anni e in tutti i diabetici tipo 2 iniziando alla diagnosi e durante la gravidanza (Livello della prova VI, Forza della Raccomandazione B)	
• La creatinina sierica dovrebbe essere misurata annualmente per la stima del GFR in tutti gli adulti con diabete indipendentemente dal grado d'escrezione urinaria di albumina. La creatinina sierica da sola non dovrebbe essere usata come misura della funzionalità renale, ma piuttosto essere utilizzata per stimare il volume filtrato glomerulare (Livello della prova VI, Forza della Raccomandazione B)	
TERAPIA	
• Nel trattamento della micro- e della macroalbuminuria dovrebbero essere utilizzati gli ACE-inibitori o gli ARB, a eccezione che in gravidanza (Livello della prova I, Forza della Raccomandazione A)	
• Sebbene non esistano adeguati confronti diretti tra ACE-inibitori e ARB, vi sono trial a supporto di ognuna delle seguenti affermazioni:	
nei pazienti con diabete tipo 1, ipertensione e qualsiasi grado di albuminuria gli ACE-inibitori rallentano la progressione della nefropatia (Livello della prova I, Forza della Raccomandazione A)	
nei pazienti con diabete tipo 2, ipertensione e normoalbuminuria gli ACE-inibitori riducono il rischio di sviluppare microalbuminuria (Livello della prova I, Forza della Raccomandazione A)	
nei pazienti con diabete tipo 2, normotesi e microalbuminurici, gli ACE-inibitori riducono il rischio cardiovascolare (Livello della prova I, Forza della Raccomandazione A)	
nei pazienti con diabete tipo 2, ipertensione e microalbuminuria gli ACE-inibitori e gli ARB rallentano la progressione a macroalbuminuria (Livello della prova I, Forza della Raccomandazione A)	
nei pazienti con diabete tipo 2, ipertensione, macroalbuminuria e insufficienza renale (creatininemia >1,5 mg/dl), gli ARB rallentano la progressione della nefropatia (Livello della prova I, Forza della Raccomandazione A)	
se una delle due classi non è tollerata dovrebbe essere sostituita con l'altra (Livello della prova VI, Forza della Raccomandazione B)	
• L'uso dei calcioantagonisti diidropiridinici (DCCB) come terapia iniziale non è più efficace del placebo nel rallentare la progressione della nefropatia. Il loro uso nella nefropatia dovrebbe essere limitato al ruolo di terapia addizionale per ottenere un ulteriore abbassamento dei valori pressori in pazienti già trattati con ACE-inibitori o ARB (Livello della prova III, Forza della Raccomandazione B)	
• Nei pazienti in cui non sono tollerati gli ACE-inibitori e/o gli ARB è possibile considerare l'uso di calcioantagonisti non-diidropiridinici (NDCCB), beta-bloccanti diuretici per il controllo dei valori pressori (Livello della prova VI, Forza della Raccomandazione B)	
• Se sono utilizzati un ACE-inibitore, un ARB o un diuretico è opportuno controllare la funzione renale e i livelli sierici di potassio 1-2 settimane dopo l'inizio del trattamento o dopo un aumento di dosaggio e poi con cadenza annuale o più ravvicinata in pazienti con funzione renale ridotta (Livello della prova VI, Forza della Raccomandazione B)	

Obiettivi di nefroprotezione

Mirando ad obiettivi di corretta gestione clinica, i pazienti al I, II e III stadio d'IRC debbono essere sottoposti ad un protocollo d'intervento i cui fini sono sintetizzati nella Tabella VII.

Identificare i pazienti a rischio per progressione dell'insufficienza renale

L'identificazione dei pazienti a maggiore rischio di progressione dell'IRC parte dalla valutazione dei pazienti con le condizioni indicate nella Tabella V e dalla valutazione del loro profilo di rischio individuale.

Valutare il profilo di rischio individuale

Nell'ultimo decennio il concetto di valutazione del rischio è profondamente mutato, passando da una valutazione assegnata ad una singola condizione a quella complessiva delle condizioni del paziente, comprese le esposizioni ambientali e farmacologiche, con la definizione di rischio assoluto o di rischio cardiovascolare globale assoluto. Un contributo alla gestione clinica delle patologie cardiovascolari è stato dato nel 2005 dall'introduzione della "carta del rischio cardiovascolare globale assoluto" a 10 anni, secondo le indicazioni del Progetto Cuore del Ministero della Salute italiano. Il suo inserimento nei software dei programmi di studio ha consentito un'agevole calcolo del rischio ai fini dell'azione diagnostica e terapeutica, pur avendo dei limiti individuabili soprattutto nella mancata considerazione di alcuni fattori che possono influire sulla prognosi (IRC, proteinuria, ipertrofia ventricolare sinistra, ecc.).

Tabella VII. Protocollo per un intervento di nefroprotezione ¹¹.

• Identificare i pazienti a rischio per progressione dell'insufficienza renale
• Valutare il profilo di rischio individuale
• Usare correttamente gli strumenti diagnostici.
• Valutare l'opportunità dell'intervento del nefrologo e di altri professionisti
• Adottare interventi farmacologici e non per una riduzione del rischio complessivo
• Usare correttamente gli strumenti terapeutici
• Monitorare ed ottimizzare l'efficacia della terapia
• In caso di resistenza alla terapia, definire le cause e le modalità per rimediare ad essa

Nella gestione clinica dell'IRC la valutazione del rischio secondo il Progetto Cuore può essere utile, ma deve essere integrato con la valutazione delle comorbidità e da una valutazione dinamica, tenendo conto, oltre che delle condizioni di partenza, anche della stabilità o della progressione del quadro clinico.

Il corretto uso degli strumenti diagnostici

Abbiamo già accennato alla indisponibilità di strumenti ottimali per la valutazione della funzionalità renale e in Tabella VIII sono riassunte le principali caratteristiche dell'azotemia e della creatininemia ¹².

Il valore assoluto dell'azotemia e della creatininemia sono solo approssimativamente correlabili alla funzionalità renale, per cui è necessario ricorrere alla valutazione della clearance. Quella dell'urea, per le sue caratteristiche, non consente un'ottimale determinazione del filtrato glomerulare.

La clearance della creatinina consente di determinare un GFR ben relazionato allo stato di funzionalità renale e pertanto deve essere determinata nei soggetti con rischio d'IRC o con IRC. Può essere determinata con la classica formula che prevede il dosaggio della creatininemia e della creatininuria nelle 24 ore, oppure, in maniera stimata e partendo dalla sola creatininemia, con la formula di Cockcroft-Gault che è valida per GRF superiore a 60 ml/min, mentre sovrastima i valori di clearance in presenza di malattia di grado più severo; in tali casi è più utile il tasso di filtrazione glomerulare con la formula MDRD. Entrambe le formule consentono di evidenziare un filtrato glomerulare ridotto anche in pazienti con valori di creatininemia normali ma con IRC ¹³⁻¹⁴.

La microalbuminuria e la proteinuria sono associate ad un aumentato rischio di IRC, di progressione del danno renale e di un aumento rischio di mortalità per cause cardio-vascolari, sia nei soggetti diabetici che in quelli non diabetici ¹⁵. Un'esame generale delle urine può darci importanti notizie (Presenza di eritrociti, batteri, ecc.) per la definizione del quadro clinico. Nel paziente in cui è stata accertata la presenza di una IRC deve essere eseguita una buona ecografia renale e vescicale in grado di fornire i dati dimensionali del rene e, soprattutto, quelli morfologici; l'utilità è legata alla possibilità di evidenziare sia i segni di una sofferenza parenchimale secondaria (diabete, ipertensione arteriosa, ecc.) sia un'eventuale patologia d'accompagnamento (cisti renali, uropatia ostruttiva, ecc.) la cui conoscenza può modificare l'orientamento terapeutico e la prognosi.

Altre indagini di laboratorio (glicemia, assetto lipidico, esame emocromocitometrico, elettroliti, ecc.) e strumentali (ECG, ecocardiografia, ecocolordoppler delle arterie renali, biopsia renale, ecc.) e il monitoraggio periodico di parametri d'alterazione dello

Tabella VIII. Caratteristiche dell'azotemia e della creatininemia.

AZOTEMIA	CREATININEMIA
<ul style="list-style-type: none"> • Deriva dal catabolismo proteico ed include l'azoto ureico (urea) e non ureico (aminoacidi, creatinina, acido urico, ecc.) • È filtrata dal glomerulo e riassorbita in maniera variabile dal tubulo • È influenzata dall'apporto dietetico di proteine, dal grado di idratazione, dai diuretici, dallo scompenso cardiaco, ecc. 	<ul style="list-style-type: none"> • Deriva dalla creatinina e dalla fosfocreatinina che si trovano prevalentemente nel muscolo e quindi è influenzata dalla massa muscolare • È filtrata dal glomerulo, è secreta dal tubulo renale ma non è riassorbita • Risente dell'assunzione di proteine con la dieta

stato di benessere (peso, BMI, PAO, stili di vita, ecc.) possono essere indicate nella valutazione clinica e dettate da particolari esigenze diagnostiche e terapeutiche.

Valutare l'opportunità dell'intervento del nefrologo e di altri professionisti

L'IRC è di competenza multidisciplinare per la variabilità delle condizioni determinanti o per altre che ne possono condizionare una progressione sfavorevole. Nella Tabella IX sono elencate alcune delle condizioni che, nell'IRC di grado I-III, possono indicare l'attivazione della consulenza del nefrologo o di altri professionisti, per una più efficace gestione dei pazienti e per una maggiore integrazione comunicativa e culturale.

Interventi farmacologici e non farmacologici per una riduzione del rischio complessivo

La terapia farmacologica ha il fine di migliorare la condizione di rischio e la progressione dell'IRC e di ridurre le complicanze. Deve tener conto della frequente associazione dell'IRC con altre condizioni che ne rendono composita la strategia terapeutica.

Alcuni obiettivi terapeutici sono riassunti nella Tabella X.

Il buon controllo dell'ipertensione arteriosa è uno dei principali obiettivi nei pazienti con IRC perché rende meno probabile l'insorgenza di eventi cardiovascolari e rallenta la progressione delle nefropatie. Alcuni farmaci antipertensivi hanno un'attività anti-proteinurica, contribuendo a rallentare la progressione della malattia, indipendentemente dal controllo dei valori pressori.

Negli ipertesi con IRC il target pressorio è posto su valori inferiori a 130/80 mmHg; alcuni dati di letteratura suggeriscono un maggiore beneficio con valori di pressione intorno a 120/80 mmHg¹⁶.

Nella Tabella XI sono riportate le indicazioni per la terapia con antipertensivi per la prevenzione della progressione delle nefropatie croniche, secondo le linee guida del 2007 della Sin¹⁷.

Le linee guida dell'*European Society of Hypertension* (ESH) e dell'*European Society of Cardiology* (ESC) del 2007 confermano il ruolo degli ACE-inibitori e dei sartani (ARB) come farmaci di prima scelta nel trattamento dell'IRC.

Si tenga conto che gli ACE-inibitori, ma anche i sartani, soprattutto all'inizio della terapia, possono determinare una diminuzione del GFR perché verosimilmente riducono l'effetto vasocostrittore dell'angiotensina II sull'arteriola efferente, portando ad una diminuzione delle resistenze della stessa arteriola e ad una diminu-

Tabella X. Obiettivi terapeutici nell'IRC di grado I-III.

• Controllo dell'ipertensione arteriosa
• Riduzione della microalbuminuria e della proteinuria
• Controllo dell'eventuale dislipidemia
• Controllo metabolico dell'eventuale diabete mellito
• Uso appropriato dei farmaci per le comorbidità
• Attenzione all'uso di farmaci potenzialmente nefrolesivi

zione della pressione capillare e quindi del GFR. Tale risposta è più evidente in presenza di ostruzione delle arterie renali, d'insufficienza cardiaca e di compromissione dei vasi renali di piccolo calibro, come nella nefroangiosclerosi, e deve portare a monitorare la funzionalità renale nel periodo iniziale della terapia¹⁸.

Tra i diuretici, specie negli stadi più avanzati dell'IRC, sono da privilegiare quelli dell'ansa.

Una dieta ricca di trigliceridi e un elevato rapporto LDL/HDL incrementano la possibilità di sviluppare IRC; il trattamento con statine riduce il rischio di eventi cardiovascolari e della mortalità cardiovascolare¹⁷.

Tra gli interventi non farmacologici vanno privilegiati: i miglioramenti degli stili di vita, l'abolizione del fumo di sigaretta, la normalizzazione del peso corporeo, l'esercizio fisico, la riduzione dell'apporto dietetico di sale, un moderato uso di bevande alcoliche e una dieta ricca di frutta e verdura, con alimenti poveri di acidi grassi saturi. Per l'apporto alimentare delle proteine non sembra che, negli stadi I-III, una limitazione condizioni la progressione della malattia, mentre può dare dei benefici sul piano metabolico, diminuendo l'acidosi e migliorando l'effetto ipoproteinurico della terapia con ACE-inibitori e sartani (Tab. XII). Bisogna ricordare che le indicazioni per gli interventi non farmacologici, anche se frequentemente suggeriti dal medico e dai mass-media, spesso cadono nel nulla; per un maggiore possibilità che possano essere seguiti dal paziente è necessario associarli ad un buon counseling, con interventi periodici di richiamo e a supporto delle motivazioni.

L'esposizione ad alcuni farmaci e varie sostanze può avere un effetto nocivo sulla funzionalità renale e pertanto un loro uso o una loro esposizione debbono essere limitati in caso di IRC (Tab. XIII).

Tabella IX. Momenti per l'attivazione della consulenza del nefrologo e di altri professionisti nell'IRC di grado I-III.

• Creatininemia compresa tra 1,5-2 mg/dl
• Clearance della creatinina anche di 60 ml o più, con problemi nefrologici attivi
• Ipertensione arteriosa (IA) con proteinuria nel range nefrosico
• IA e IRC presumibilmente dovuta a nefropatia ischemica o parenchimale
• Malattie sistemiche con possibile interessamento renale
• Proteinuria non nefrosica associata ad altre anomalie del sedimento urinario e/o a manifestazioni sistemiche
• Micro- o macroematuria con workup urologico negativo
• IA resistente alla terapia

Tabella XI. Farmaci antipertensivi per la prevenzione della progressione delle nefropatie croniche: Linee Guida della Sin.

<p align="center">TERAPIA CON ACE-INIBITORI</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Nefropatie non diabetiche</i> La terapia con ACE-inibitore rallenta in modo significativo la progressione delle nefropatie croniche verso l'uremia terminale o "end stage renal disease" (ESRD) e riduce significativamente la proteinuria, anche in assenza d'ipertensione arteriosa (Livello di evidenza 2) • <i>Nefropatia diabetica</i> a) <i>Progressione del danno renale.</i> La terapia con ACE-inibitore riduce il rischio di progressione della nefropatia, definita come raddoppio della creatininemia o ESRD (Livello 1). Tale effetto sembra essere di modesta entità b) <i>Progressione da micro- a macroalbuminuria.</i> La terapia con ACE-inibitore riduce significativamente il rischio di progressione da micro- a macroalbuminuria (Livello 1) c) <i>Regressione da micro- a normoalbuminuria.</i> La terapia con ACE-inibitore aumenta significativamente la probabilità di regressione da micro- a normoalbuminuria (Livello 1) La mancanza di un'analisi separata per tipo di diabete non consente di effettuare raccomandazioni specifiche al diabete di tipo 1 o 2
<p align="center">TERAPIA CON SARTANI</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Nefropatie non diabetiche</i> La terapia con sartani sembra avere un'efficacia analoga all'ACE-inibitore nel rallentare la progressione delle nefropatie croniche non diabetiche verso l'ESRD e nel ridurre la proteinuria (Livello 2) • <i>Nefropatia diabetica</i> a) <i>Progressione del danno renale.</i> La terapia con sartani riduce significativamente il rischio di progressione della nefropatia, definita come raddoppio della creatininemia o ESRD (Livello 1) b) <i>Progressione da micro- a macroalbuminuria.</i> La terapia con sartani riduce significativamente il rischio di progressione da micro- a macroalbuminuria (Livello 1) c) <i>Regressione da micro- a normoalbuminuria.</i> La terapia con sartani aumenta significativamente la probabilità di regressione da micro- a normoalbuminuria (Livello 1) Gli effetti tra ACE-inibitore e sartani sembrano sovrapponibili. La Linea Guida è stata ottenuta da studi sul diabete di tipo 2
<p align="center">TERAPIA CON CALCIO-ANTAGONISTI</p> <p>I calcio-antagonisti non diidropiridinici sembrano ridurre significativamente la proteinuria [(analisi non aggiustata) (Livello 1)]; non ci sono dati attendibili sulla progressione del danno renale I calcio-antagonisti diidropiridinici non hanno effetto significativo sulla proteinuria, né sulla progressione delle nefropatie (Livello 1)</p>
<p align="center">TERAPIE DI ASSOCIAZIONE</p> <p>L'associazione ACE-inibitore e sartani riducono significativamente la progressione delle nefropatie croniche e la proteinuria [(dati a lungo termine solo nelle nefropatie non diabetiche) (Livello 2)] L'associazione ACE-inibitore e calcio-antagonisti rispetto ai farmaci in monoterapia non sembra avere effetto aggiuntivo sulla proteinuria, né sulla progressione nelle nefropatie non diabetiche; è possibile un effetto sulla proteinuria nella nefropatia diabetica (Livello 2)</p>

Tabella XII. Percorsi di prevenzione, con interventi non farmacologici, della IRC.

• Promozione di corretti stili di vita
• Cessazione del fumo di sigaretta
• Uso moderato di alcolici
• Riduzione del peso corporeo, in caso di sovrappeso ed obesità
• Attività fisica
• Dieta ricca di frutta e verdura, con alimenti poveri di acidi grassi saturi
• Un counseling appropriato

Tabella XIII. Farmaci e sostanze a possibile effetto nefrolesivo¹⁸.

• Aminoglicosidi
• Cisplatino, amfotericina, ciclosporina, metotrexato
• Aciclovir
• FANS
• Trimetoprim-sulfametossazolo
• Litio
• Piombo, cadmio, mercurio ed altri metalli pesanti

Il corretto uso degli strumenti terapeutici: continuità ed aderenza alle terapie

Nella clinical governance delle patologie croniche uno dei punti più critici per il raggiungimento del *target* terapeutico è la scarsa aderenza alla terapia e l'Organizzazione Mondiale della Sanità afferma che "La scarsa aderenza alle terapie croniche compromette gravemente l'efficacia del trattamento".

Un recente lavoro sul database HS è stato pubblicato online su *Circulation* ed ha dimostrato che coloro che mostrano un'aderenza ottimale alla terapia antipertensiva sono a minor rischio di sviluppare eventi cardiovascolari se confrontati con soggetti che utilizzano gli stessi farmaci in maniera discontinua¹⁹.

Per questi motivi, è necessario procedere, direttamente o indirettamente, al monitoraggio della continuità e dell'aderenza alle terapie prescritte.

Monitorare e ottimizzare l'efficacia della terapia

Anche se nella maggior parte dei pazienti con IRC il declino della funzionalità renale è lento, i *target* terapeutici individuati debbono essere periodicamente valutati per verificarne il raggiungimento, in funzione del GFR, della diminuzione della PAO e della proteinuria. Alcuni aggiustamenti posologici e modificazioni terapeutiche saranno necessari per adeguare il trattamento ai nuovi livelli raggiunti dal paziente per effetto della terapia e per le condizioni generali.

In caso di resistenza alla terapia, definire le cause e le modalità per rimediare ad essa

Non sempre gli obiettivi terapeutici posti vengono raggiunti. Alcuni fattori, elencati nella Tabella XIV, possono limitare l'efficacia delle indicazioni terapeutiche.

La loro individuazione deve indurre il medico a rivalutare le terapie, le strategie e, se necessario, ricorrere ad un counseling più appropriato. Merita attenzione la ricerca di consumo da parte del paziente di farmaci ritenuti "da banco", contenenti FANS o altre sostanze potenzialmente nefrolesive, assunti senza il parere del medico e ritenuti innocui dal paziente.

Nella pratica clinica, il raggiungimento degli obiettivi terapeutici, frequentemente, richiede l'associazione razionale di più farmaci e la rivalutazione dinamica delle condizioni del paziente, con il

Tabella XIV. Fattori che possono condizionare l'efficacia delle indicazioni terapeutiche per l'IRC.

• Insufficiente aderenza alle terapie prescritte
• Inefficacia dei farmaci prescritti
• Fattori legati al farmaco (dosi, tempo, ecc)
• Fattori genetici
• Assunzione di farmaci potenzialmente nefro-lesivi, senza il parere del medico
• Incapacità a modificare gli stili di vita, secondo i suggerimenti dati
• Progressione della nefropatia di base
• Peggioramento delle comorbidità

contributo dei professionisti chiamati per competenza alla gestione clinica.

Conclusioni

L'insufficienza renale cronica è una patologia rilevante, sia dal punto di vista socio-sanitario che economico. Il medico deve avere la consapevolezza delle possibilità di intervento in termini di prevenzione primaria e secondaria per evitarne l'insorgenza o per limitarne la progressione.

Dei casi in stadio I-III, solo una minor parte, per la severità dei processi patologici, progredirà verso l'insufficienza renale conclamata. Nella maggior parte delle condizioni cliniche, la salvaguardia del benessere del paziente passa da un buon counseling comportamentale, da un'adeguata strategia terapeutica, da un'attenta strategia di evitamento e da una gestione condivisa con altri professionisti. Niente di straordinario e di difficile. Bisogna solo pensarci ed operare.

Bibliografia

- 1 Lameire N, Jager K, Van Biesen W, De Bacquer D, Vanholde R. Kidney International 2005;68(Suppl. 99):S30-8.
- 2 Hossain MP, Goyder EC, Rigby JE, El Nahas M. *CKD and poverty: a growing global challenge*. Am J Kidney Dis 2009;53:166-74.
- 3 Minutolo R, De Nicola L, Mazzaglia G, Postorino M, Mantovani LG, Cricelli C, et al. *Detection and Awareness of Moderate to Advanced CKD by Primary Care Practitioners: A Cross Sectional Study from Italy*. Am J Kidney Diseases DOI: 10.1053/j.ajkd.2008.03.002
- 4 D'Ambrosio G. *Il paziente con insufficienza renale cronica nell'ottica della Medicina Generale*. Rivista SIMG 2005;6:10.
- 5 Hoods B, Attman P, Ahlmen J, Jagenburg R. *Renal hemodynamics and limitations of creatinine clearance in determining filtration rate in glomerular disease*. Scand J Urol Nephrol 1971;5:154.
- 6 Ramsay EL. *The hypertension detection and follow-up program: 17 years on*. JAMA 1997;277:167-70.
- 7 Harris DCH, Hammond WS, Burke TJ, Schrier RW. *Verapamil protects against progression of experimental chronic renal failure*. Kidney Int 1987;31:41-6.
- 8 K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease guideline 3. *Individuals at increased risk of chronic kidney disease*. Am J Kidney Dis 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
- 9 ADM – SID Diabete Italia. *Standard italiani per la cura del diabete mellito. Linee-guida e raccomandazioni*. Edizioni Infomedica Srl. 2007. <http://www.aemmedi.it-linee-guida-e-raccomandazioni-pdf-2007-cura-diabete-mellito.pdf>.
- 10 SIMG. *Documento sulla gestione cronica del paziente ad alto rischio cardiovascolare in Medicina Generale*. Aprile 2009. http://www.simg.it-documenti-aree_cliniche-Cardiovascolare-supporti-alto_rischio-alto%20rischio.pdf.
- 11 Navis G, De Jong PE, Dick de Zeeuw. *Approcci farmacologici specifici alla nefropatia clinica*. In: Brenner & Rectors. *The kidney*. Vol. 4. Verduci Ed. 2003, pp. 2321-52.
- 12 Kasiste BI, Keane WF. *Valutazione di laboratorio delle nefropatie: clearance, esame delle urine e biopsia renale*. In: Brenner e Rectors. *The kidney*. Verduci Ed. 2003, pp. 1119-160.

- ¹³ Moe S, Drueke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al., Kidney Disease: Improving global Outcomes (KDIGO). *Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease; Improving global outcomes (KDIGO)*. *Kidney Int* 2005;67:2089-21100.
- ¹⁴ Shulman NB, Ford CE, Hall WD, Blaufox MD, Simon D, Longford HG, et al., on behalf of the Hypertension Detection and Follow-up program Group. *Prognostic value of serum creatinina and effect of treatment of hypertension on renal function*. *Hypertension* 1989;13(Suppl I):190-3.
- ¹⁵ Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al., HOPE Study Investigators. *Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and hearth faikure in diabetic and nondiabetic individuals*. *JAMA* 2001;286:421-26.
- ¹⁶ *Linee Guida 2007 per il trattamento dell'ipertensione arteriosa. European Society of Hypertension (ESH) ed European Society of Cardiology (ESC)*. *J Hypertension* 2007;25:1105-187.
- ¹⁷ Del Vecchio L, Manno C, Rafani P, De Nicola L, Cianciaruso B. *Antihypertensive agents for the prevention of chronic kidney disease progression: guideline from the Italian Society of Nephrology*. *Giornale Italiano di Nefrologia* 2007;(24) S-37:S64-82.
- ¹⁸ Cronin RE, Henrich WL. *Nefropatie tossiche*. In: Brenner & Rectors. *The Kidney*. Verduci Ed. 2003, pp. 1547-80.
- ¹⁹ Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M, Filippi A, Sessa E, Immordino V, et al. *Adherence to Antihypertensive Medications and Cardiovascular Morbidity Among Newly Diagnosed Hypertensive Patients*. *Circulation* published online 2009. <http://circ.ahajournals.org>.

1. Secondo i dati del database Health Search, qual'è la prevalenza d'IRC relativa al 2003, nei gradi III-V, nella popolazione italiana?
 - a. 1,0%
 - b. 3,0%
 - c. 5,20%
 - d. 9,33%

2. In tutti gli adulti con diabete mellito, secondo le raccomandazioni AMD-SID, ogni quanto tempo dovrebbe essere dosata la creatininemia per la stima del GRF?
 - a. ogni tre mesi
 - b. ogni sei mesi
 - c. ogni anno
 - d. ogni tre anni

3. La microalbuminuria e la proteinuria sono associate ad un aumentato rischio di IRC, di progressione del danno renale e di un aumento rischio di mortalità per cause cardio-vascolari:
 - a. solo nei soggetti diabetici.
 - b. sia nei soggetti diabetici che in quelli non diabetici
 - c. solo nei soggetti ipertesi
 - d. sia in tutti i soggetti ipertesi che in quelli con ipertrofia prostatica benigna

4. Negli ipertesi con IRC il target pressorio è posto:
 - a. su valori inferiori a 130/80 mmHg, anche se alcuni dati di letteratura suggeriscono un maggiore beneficio con valori di pressione intorno a 120/80 mmHg
 - b. su valori inferiori a 140/85 mmHg
 - c. su valori inferiori a 110/70 mmHg
 - d. su valori inferiori a 130/80 mmHg, solo nei pazienti con IRC, ipertesi e diabetici, con proteinuria > 1,5 g

Diabete e immigrazione

**Lucia Ianni
Adolfo Arcangeli***

U.O. Diabetologia e Malattie
Metaboliche, Ospedale Misericordia
e Dolce, ASL4 Prato;

* UOC Diabetologia, Ospedale di Prato

PAROLE CHIAVE

Immigrazione • Salute • Diabete

CORRISPONDENZA

LUCIA IANNI
luciaianni@libero.it

L'immigrazione

L'immigrazione è uno dei fenomeni mondiali sociali più problematici e controversi non solo per le cause ma anche per le conseguenze che determina. Per quanto riguarda i paesi destinatari dei fenomeni migratori, i problemi che si pongono riguardano la regolamentazione ed il controllo dei flussi migratori in ingresso e della permanenza degli immigrati con la loro integrazione nella società ospite. Nel nostro paese il fenomeno è relativamente recente essendo quasi del tutto sconosciuto fino agli anni settanta, ha invece assunto una progressiva rilevanza negli ultimi venti anni. Le cifre possono chiarire la dimensione del fenomeno: se infatti al censimento del 1981 la presenza di stranieri stabili ammontava a 321.000, all'ultimo rapporto ISTAT (2007) la presenza di stranieri residenti è risultata pari a 3.433.000. È da sottolineare che tale cifra è inferiore al rapporto Caritas /Migrantes¹ che accredita un numero superiore d'immigrati regolarmente presenti per il 2007 che oscilla tra i 3.800.000 e 4.000.000 con un'incidenza del 6,2% sul totale della popolazione (leggermente superiore alla media UE nel 2006: 6,0%) e con un'ampia distribuzione per continente d'origine (Fig. 1). Ciò non deve apparire una discrepanza dal momento che si tratta di distinte categorie d'immigrati giacché il Dossier Caritas tiene conto anche di quegli individui che, arrivati più di recente, non hanno ancora acquisito la residenza per il cui ottenimento si richiede spesso più di un anno. Dai dati aggiornati ogni anno dal Dossier emerge un quadro del fenomeno migratorio nel nostro Paese caratterizzato da un forte incremento annuale, da un progressivo aumento dell'incidenza femminile diventata ormai paritaria a quella maschile, da una crescente tendenza alla stabilizzazione, dal carattere sempre più familiare degli insediamenti con un peso sempre crescente dei minori e delle seconde generazioni. La dimensione globale delle grandi città italiane anticipa quello che sarà il futuro per il resto del paese: a Milano l'incidenza degli stranieri è del 14%, Roma 10% circa. In realtà i dati provenienti da città minori quali Prato dove l'incidenza si attesta al 14% o Brescia con il 9,4%, indicano che le piccole e medie realtà locali sono quelle che, per particolari caratteristiche economiche e produttive, spesso possono risentire in maniera maggiore dell'impatto sociale del fenomeno.

La salute degli immigrati

Uno degli aspetti più complessi del fenomeno migratorio riguarda sicuramente lo stato di salute delle popolazioni immigrate.

Sebbene negli ultimi anni sia stata approfondita la conoscenza dei principali aspetti che caratterizzano la popolazione straniera, le informazioni sulle condizioni di salute e sull'accesso ai servizi sanitari degli stranieri residenti nel nostro Paese sono ancora molto frammentarie. L'analisi di tali fenomeni appare fondamentale per adeguare l'offerta di servizi alla domanda e ai bisogni di salute specifici di questa popolazione, tenuto conto che ormai la presenza straniera in Italia si consolida sempre più.

È un dato noto che il migrante giunge nel paese ospite con un bagaglio salute sostanzialmente integro, nell'ambito di un processo che potremmo definire d'autoselezione che pre-

cede l'immigrazione stessa, in base al quale partono i soggetti in stato di salute migliore con più garanzie di portare a termine il processo migratorio²⁻³. Certo è che qualunque sia il patrimonio di salute in dotazione al migrante, più o meno rapidamente questo viene dissipato per una serie di fattori di rischio per malattie che incombono nel paese ospite soprattutto se i processi d'integrazione sono lenti e vischiosi: il malessere psicologico legato alla condizione d'immigrato, la mancanza di lavoro e di reddito, la sottoccupazione in professioni lavorative rischiose e non tutelate, il degrado abitativo in un contesto diverso dal paese d'origine, l'assenza del supporto familiare, il clima e le abitudini alimentari diverse spesso inserite in una condizione di *status* nutrizionale compromesso, la discriminazione nell'accesso ai servizi sanitari nonostante le leggi. Questo tipo di problematiche nel loro complesso vengono sempre più chiamate in causa come fattori di rischio nel far emergere nel tempo patologie a carattere cronico-degenerativo quali il diabete⁴ e le malattie cardiovascolari la cui incidenza nelle popolazioni migranti è al momento poco conosciuta.

I primi dati sono sicuramente di grande interesse: nel 2005 l'ISTAT ha effettuato un'analisi sullo stato di salute e sul ricorso ai servizi sanitari⁵ dei migranti residenti nel nostro Paese. Attraverso questa ricerca che ha coinvolto circa 60.000 famiglie si sono raccolti dati per alcuni fattori di rischio per la salute: fumo ed eccesso di peso. Rispetto ai cittadini italiani si evidenzia una minore diffusione del consumo di tabacco nella popolazione straniera (30,9 vs. 27%), ma con marcate differenze tra i vari gruppi etnici tanto che la più alta prevalenza di fumatori viene registrata per esempio nella popolazione albanese. L'eccesso di peso invece non mostra differenze significative nella categoria dell'obesità mentre le evidenzia nella categoria del sovrappeso rispetto alle donne italiane dove si registra una maggiore prevalenza nelle donne straniere (24,9 vs. 21,9%). Anche in questo caso alcune etnie risultano più a rischio: la popolazione maschile albanese e la popolazione femminile marocchina mostrano la più alta prevalenza d'eccesso di peso. Considerando inoltre alcuni degli indicatori che consentono di cogliere l'attitudine alla prevenzione, si evince che le donne straniere fanno più controlli dei loro coetanei maschi ma che i livelli globali sono decisamente più bassi rispetto alla popolazione italiana. In particolare se tra i maschi stranieri di 18-64 anni il 43,7% non ha mai controllato il livello di colesterolo nel sangue tale percentuale, controllata per età, scende al 36,3% per la popolazione femminile straniera. Sono analoghe le percentuali riferite in merito all'assenza di controllo della glicemia, mentre sono leggermente più basse nel caso di mancato controllo della pressione arteriosa nel corso della vita: 39,1% gli uomini e 31% le donne. Il confronto con la popolazione italiana evidenzia la maggiore propensione dei cittadini italiani a controllare le proprie condizioni di salute: solo uno su quattro degli uomini italiani e una donna su cinque di 18-64 anni non si sono mai sottoposti al controllo del livello di colesterolo o della glicemia nel sangue; le quote si attestano invece al 22% tra i maschi e al 17,3% tra le donne immigrate. Un dato interessante che emerge da quest'analisi è che comunque il grado di percezione dello stato di salute dei migranti è buono dal momento che si dichiara

in buone condizioni di salute il 79% degli stranieri e a parità di età gli uomini e le donne straniere dichiarano migliori condizioni di salute rispetto alla popolazione italiana. Una chiave di lettura di questo vantaggio può certo basarsi sul fatto che la popolazione straniera residente in Italia è rappresentata da migranti di prima generazione con buon capitale di salute e con età media piuttosto bassa (non a caso l'analisi comprende un'età inferiore a 65 anni e non ha raggiunto un campione sufficientemente rappresentativo per età superiore) e che coinvolge immigrati residenti che quindi per le caratteristiche di maggiore stabilità rispetto alla popolazione straniera non regolarizzata, vivono in condizioni di salute meno precarie.

Diabete e immigrazione

È un fatto discusso in letteratura che non solo la prevalenza del diabete ma le sue complicanze e la stessa mortalità possono essere condizionate in misura variabile dall'appartenenza ad un dato gruppo etnico⁶⁻⁸. Con questo termine quanto mai aspecifico vengono compresi fattori in parte genetici ma anche socio-economici e culturali che si pensa siano in grado di condizionare gli outcome clinici. In questi ultimi anni sono stati condotti molti studi epidemiologici in paesi storicamente ad elevato flusso migratorio come USA e UK. Uno dei primi dati risalenti al 1992 ha analizzato la diversa prevalenza del diabete tra un campione di popolazione d'origine messicana a San Antonio (USA) ed un campione di popolazione messicana di Mexico city⁹. Nonostante

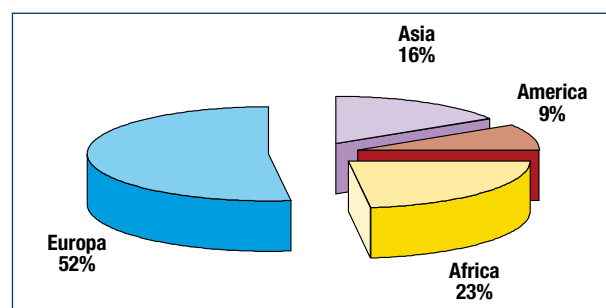


Figura 1.

Stranieri residenti per continenti di origine. Fonte: Dossier Statistico Caritas Migrantes.

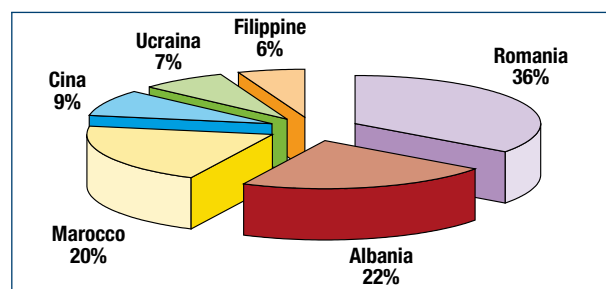


Figura 2.

Stranieri residenti per principali paesi di origine. Fonte: Dossier Statistico Caritas Migrantes.

il simile profilo genetico e lo stesso ambito sociale, i primi hanno dimostrato una maggiore prevalenza rispetto al campione residente a Mexico City che risultava anche più magro, più attivo fisicamente e che seguiva una dieta a minor contenuto di grassi. Questa prima evidenza ha messo in luce che vi è un effetto molto complesso che scaturisce dall'interazione che l'immigrato stabilisce con il paese ospite e che induce una modificazione globale dei comportamenti che influiscono in modo non del tutto chiaro sul suo stato di salute. Questo tipo d'interazione comprende non solo gli aspetti legati alla condizione di disagio relativa allo stato d'immigrato di per sé ma anche fattori che potremmo definire etnico-specifici (costumi, credo religioso, struttura familiare, ecc.) che si trovano ad interagire con il nuovo contesto del paese ospi-

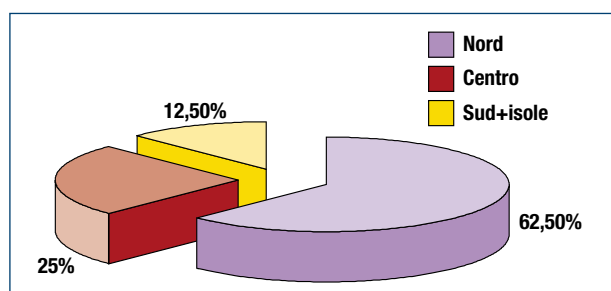


Figura 3.

Distribuzione territoriale stranieri residenti in Italia anno 2007. Fonte: Dossier Statistico Caritas Migrantes.

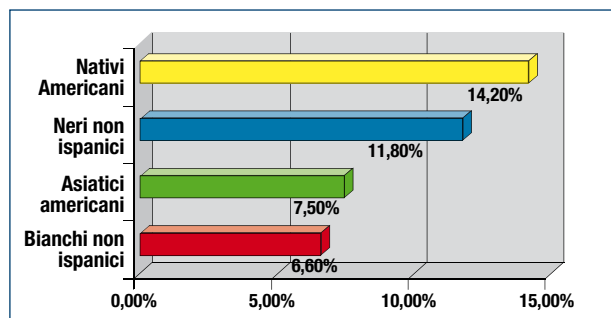


Figura 4.

Prevalenza del diabete negli Stati Uniti per gruppo etnico.

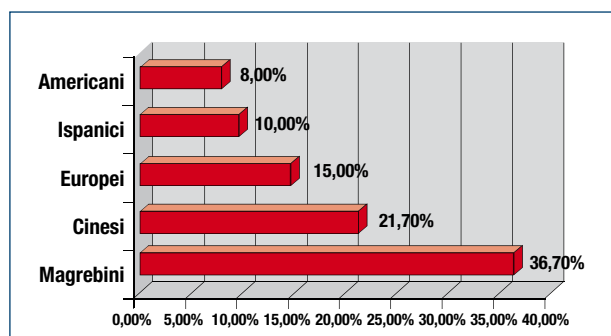


Figura 5.

Studio Dawn: distribuzione per gruppo etnico.

te. Nei vari studi finora condotti sono stati di volta in volta analizzati lo stato socio economico acquisito nel paese ospite, il grado di livello culturale inteso anche come integrazione sociale, la conoscenza della lingua, la preservazione del patrimonio culturale d'origine. Sappiamo che tutti questi fattori influiscono in maniera diversa e con un peso diverso nell'ambito delle diverse popolazioni influenzando stile di vita, capacità d'accesso alle cure e qualità stessa della cura. Il *San Antonio Heart Study*¹⁰ ha evidenziato come nell'ambito della popolazione immigrata messicana il livello culturale inteso come integrazione sociale abbinato alla capacità di preservare valori familiari e d'identità del proprio gruppo etnico si associasse ad una riduzione sia dell'obesità sia del diabete. Questo dato però non è generalizzabile ad altri gruppi etnici. Uno studio condotto nella popolazione asiatica immigrata negli USA¹¹ sembra invece dimostrare una stretta e consistente relazione tra prevalenza del diabete e grado d'integrazione culturale intesa come "assimilazione" evidenziando cioè una più elevata prevalenza del diabete nella popolazione asiatica più integrata in un modello di vita di tipo occidentale. Ciò viene in parte spiegato anche in relazione ad un grado maggiore di "suscettibilità" (genetica?) esistente nei gruppi etnici asiatici, rispetto per esempio agli ispanici, ad acquisire quelle modificazioni che intervengono con il nuovo stile di vita occidentale, come per esempio l'aumento del BMI. Si è notato infatti come nei gruppi etnici asiatici lo sviluppo dell'intolleranza glicidica e o del diabete intervenga ad un grado minore di BMI rispetto ad altri gruppi etnici.

Uno degli aspetti cruciali riguarda quindi l'individuazione d'indicatori specifici a descrivere il fenomeno. La diversa definizione del gruppo etnico d'appartenenza può condurre a conclusioni molto diverse. È il caso di uno studio condotto negli USA nell'ambito del gruppo etnico definito "Latino"¹² che rappresenta il 14% della popolazione USA e costituisce un gruppo ad elevata prevalenza per diabete ma anche con maggiore incidenza delle complicanze e maggiore mortalità rispetto al ceppo anglosassone. Tale definizione comprende in realtà un gruppo eterogeneo tra ispanici d'origine messicana (64%), portoricani (10%) ed altri gruppi minori. La distinzione nei sottogruppi etnici d'appartenenza mostra un quadro molto diverso con un diverso outcome e gestione del diabete a favore dei portoricani che risultano disporre di un livello educativo migliore e quindi di una migliore gestione della patologia cronica e qualità del trattamento. Questa distinzione apparentemente semplice ha permesso quindi di descrivere meglio un fenomeno sociale nel quale è la condizione di Puerto Rico come Stato Commonwealth degli USA che permette un diverso grado integrazione e quindi un diverso accesso alle cure rispetto al resto della popolazione ispanica. Lo stesso fenomeno è stato osservato tra i gruppi etnici del sub continente indiano immigrati (indiani, pakistani Bangladesh) nel Regno Unito.

L'aspetto della qualità del trattamento e l'accessibilità alle cure è un fattore su cui negli ultimi anni si è cominciato a focalizzare l'attenzione fino a considerarlo potenzialmente determinante nel condizionare le differenze etniche dello stato di salute. Poco studiato in ambito diabetologico, quest'aspetto ha dimostrato il suo ruolo nel campo della Sindrome depressiva dove una migliore qualità del trattamento ha dimostrato ridurre sostanzialmente le

disparità etniche^{12 13}. A tutt'oggi non si è ancora in grado di dare una risposta per il diabete ma alcune differenze si sono osservate fra studi condotti negli USA e quelli condotti nel Regno Unito. Negli studi condotti negli USA si è spesso osservato un aumento di mortalità e complicanze dovuti al diabete mentre in quelli condotti nel Regno Unito le minoranze etniche più spesso riportano un rischio minore o uguale se paragonato alla popolazione autoctona. Queste differenze non possono essere attribuite solo a fattori genetici (gli studi spesso interessano stessi gruppi etnici) e si pone la possibilità che anche il contesto sanitario del paese ospite possa influenzare gli outcome e la qualità del trattamento attraverso la diversa accessibilità ai servizi sanitari. Il fatto che la maggior parte degli studi finora siano stati condotti negli USA fa sì che le conclusioni non possano essere rappresentative della realtà degli altri paesi. Un ultimo aspetto inoltre da considerare è che non disponiamo ancora d'evidenze scientifiche e quindi di linee guida che possano indicarci specificità di trattamento per i diversi gruppi etnici. Ignorare aspetti peculiari etnico-specifici del diabete nei differenti gruppi può quindi determinare una minore qualità del trattamento.

Diabete e immigrazione in Europa

La disponibilità di dati e di conoscenze a livello europeo è ancora più frammentaria. Dal 2007 la Commissione Europea ha istituito un osservatorio (*Migrants and Ethnic Health Observatory*, MEHO) che si pone l'obiettivo di raccogliere dati di morbidità e mortalità, sviluppare indicatori di salute etnico-specifici per cinque aree fra le quali la malattia cardiovascolare e il diabete. Il Network europeo comprende al momento 24 stati: per ciascuno è stata individuata la disponibilità e la qualità dei dati di mortalità, morbidità, prevalenza. I dati provengono per i due terzi dall'Europa nord-occidentale. Esistono ampie differenze circa disponibilità, tipo e qualità di dati etnici specifici per diabete e malattia cardiovascolare all'interno degli stessi stati e ovviamente tra stati diversi¹⁴. Emerge la difficoltà a codificare correttamente le etnie, e ad utilizzare una metodologia uniforme, vi è una mancanza di formazione e di supporti per la raccolta e lo scambio dei dati. Come già accennato l'etnicità è un indicatore di difficile definizione e soggetto a variazioni nel tempo del suo stesso concetto. La sua registrazione è spesso molto difforme andando ad indicare in maniera molto variabile il luogo di nascita, la nazionalità o la cittadinanza. La nazionalità e la cittadinanza si sono dimostrati degli indicatori problematici dal momento che anche all'interno di una stessa cittadinanza o nazionalità possono coesistere gruppi etnici che differiscono per cultura, stile di vita, credo religioso. La mancanza di un accordo sugli indicatori d'etnicità disponibili dalle varie fonti che spesso sono incomplete (cartelle di dimissione, registri di morte) ne limita l'utilizzo per produrre dati paragonabili sul peso della patologia cardiovascolare e del diabete nei vari gruppi etnici.

L'Italia che pure fa parte del MEHO si trova in una posizione simile ad altri Stati europei con spesso dati incompleti o non disaggregati per etnicità il che rende impossibile formulare non solo ipotesi eziologiche ma produrre un'adeguata pianificazione degli interventi di salute pubblica necessari.

Diabete e immigrazione in Italia: lo studio DAWN

L'esperienza dello studio Dawn¹⁵ ha rappresentato una prima fotografia del diabete nelle popolazioni migranti nel nostro Paese. L'indagine è stata condotta in 3 centri diabetologici del nostro SSN, scelti in ragione delle etnie presenti nei rispettivi bacini d'utenza: Prato, perché annovera una consistente comunità cinese (intorno alle 15.000 persone), Mazara del Vallo, per la massiccia presenza d'immigrati nordafricani; Genova, per la caratteristica della multi-etnicità della sua immigrazione. I risultati hanno avuto un valore esplorativo e rappresentano prime acquisizioni suscettibili di conferme o modifiche in successive indagini su campioni più consistenti. Si è cercato di confrontare le risultanze dell'indagine sugli immigrati con diabete con i risultati dell'indagine sugli italiani con diabete. La comparazione ha solo un valore indicativo, date le dimensioni contenute del campione degli immigrati (e i suoi criteri costitutivi); si è, tuttavia, ritenuto interessante utilizzare le acquisizioni dell'indagine sugli italiani con diabete per avere un riferimento rispetto ai risultati emersi dall'indagine sugli immigrati con diabete. La popolazione interessata è molto eterogenea (maghrebini 37%, cinesi 22%, ispanici 10%, Est Europa 15%) e quindi eterogeneo risulta il contesto culturale, religioso, sociale d'origine. Quest'aspetto non sembra secondario nel condizionare la suscettibilità alle patologie cronico-degenerative ed in particolare modo al diabete. Alcuni dati però sono risultati interessanti e degni d'ulteriore analisi per permettere quella pianificazione in termini d'interventi sanitari che si renderà sempre più necessaria verso la popolazione straniera. La distribuzione degli immigrati con diabete per classi d'età appare per esempio profondamente diversa da quella degli italiani: essa presenta, infatti, una consistente concentrazione sotto i 44 anni ed una sostanziale assenza nelle classi d'età sopra i 65 anni. Entrambe queste caratteristiche appaiono riconducibili alla minore età media degli immigrati rispetto alla popolazione italiana, ma la concentrazione sotto i 44 anni va posta in relazione, in particolare, ad una maggiore frequenza di diabetici di tipo 1. Il diabete di tipo 1 è, infatti, il doppio più diffuso, in proporzione, tra gli immigrati diabetici rispetto ai diabetici italiani. L'immigrato con il diabete ha tipicamente un'età inferiore a 55 anni (63%), ne aveva meno di 44 quando è stata diagnosticata la patologia (58%), la cui diagnosi risale, nella metà dei casi, a meno di 5 anni fa. Al 60% degli intervistati il diabete è stato diagnosticato per la prima volta in Italia: si tratta, generalmente, di immigrati residenti in Italia da più di 5 anni, mentre agli immigrati da meno di 5 anni (33%) il diabete è stato plausibilmente diagnosticato per la prima volta nel paese d'origine. L'altro aspetto da considerare è la tipologia del trattamento che comprende in larga percentuale l'impiego dell'insulina prescritta al momento della prima diagnosi, nel 42% circa (a fronte del 24% degli italiani), a conferma forse anche della maggiore incidenza del diabete di tipo 1 tra gli immigrati con diabete. L'informazione corretta sull'ereditarietà del diabete e sul far parte di una categoria a rischio comprende solo un terzo degli immigrati che sanno di avere, o di avere avuto, familiari con il diabete, a fronte del 47% circa dei diabetici italia-

ni (che sanno di avere, o di avere avuto, familiari con il diabete). Prendere le medicine è il consiglio medico più seguito dagli immigrati, seguito dal sottoporsi ad analisi. Fare esercizio fisico è, invece, il consiglio meno seguito in assoluto, ma anche il rispetto dell'organizzazione giornaliera e il seguire una dieta appaiono rispettati integralmente solo da minoranze. Gli indici globali di *compliance* ("del tutto" più "in parte") degli immigrati diabetici sono analoghi a quelli dei diabetici italiani. Per quanto riguarda l'assunzione di medicine e il sottoporsi ad analisi, risultano invece inferiori per quanto riguarda l'organizzazione giornaliera, la dieta e soprattutto l'esercizio fisico. Il Centro per diabetici ed il medico specialista sono le fonti d'informazione più importanti sul diabete per i pazienti stranieri. Il ruolo preminente del Centro specialistico come fonte d'informazione per gli immigrati appare un dato di ricerca originale e rilevante ai fini delle politiche di comunicazione. La convinzione della responsabilità in prima persona della gestione e del controllo del proprio diabete, che investe la maggioranza assoluta dei diabetici italiani, è notevolmente meno diffusa tra gli immigrati diabetici. Tra questi ultimi appare, al contrario, relativamente più diffusa la delega di responsabilità al medico specialistico o addirittura all'infermiere specialistico. Gli immigrati con diabete incontrano più difficoltà dei diabetici italiani a farsi visitare dal medico generico (il 30% al confronto dell'8% circa) e ancor più dal medico specialista (il 43,3% al confronto sempre dell'8% circa). La difficoltà principale, nel caso del medico generico, è rappresentata dalle barriere linguistiche. Nel caso del medico specialistico, le barriere linguistiche passano al secondo posto, configurandosi come una difficoltà addizionale rispetto a quella di prendere appuntamento, che rappresenta il primo motivo di difficoltà. La patologia collaterale più diffusa riguarda il danno oculare come per gli italiani, seguita da problemi agli arti inferiori, che sono il doppio più diffuse che tra i diabetici italiani (quest'ultimo dato per esempio trova riscontro in altri studi condotti al di fuori del nostro Paese). La percentuale d'immigrati diabetici attualmente in cura per qualche patologia non legata al diabete è meno della metà di quella quota riscontrata tra gli italiani (il 25% a fronte del 60%). Questa circostanza potrebbe essere riconducibile alla più giovane età media degli immigrati diabetici rispetto ai diabetici italiani.

Conclusioni

Il fenomeno migratorio è sicuramente dirompente per i cambiamenti d'ordine politico, economico e sociale che determina nei paesi ospiti. La modificazione nel tempo dei flussi migratori, la loro tendenza alla stabilizzazione non consente più che ci si limiti a gestire semplicemente l'emergenza, ma impone la necessità di definire nuovi piani organizzativi che tengano conto della nuova realtà. L'ambito della salute è un aspetto cruciale della necessità di questa pianificazione che si deve svolgere non solo a livello nazionale ma europeo. Il diabete è già troppo spesso una patologia sommersa che già nell'ambito della popolazione autoctona soffre dell'estremo ritardo di diagnosi e del controllo delle complicanze. Nell'ambito delle popolazioni migranti questo fenomeno rischia di assumere un peso ancora più rilevante

con conseguente inevitabile aumento della spesa sanitaria ed elevati costi sociali. Il primo passo comprende necessariamente un'analisi quanto più puntuale della presenza del diabete fra le popolazioni immigrate, conoscere gli aspetti peculiari che questa patologia può assumere nei diversi gruppi etnici ed operare piani d'intervento sanitari atti a facilitare l'accesso ai programmi di prevenzione e diagnosi.

Bibliografia

- ¹ Caritas/Migrantes Immigrazione *Dossier Statistico 2008, XVI Rapporto sull'immigrazione*. IDOS – Centro Studi e Ricerche Immigrazione Dossier Statistico, Roma.
- ² Geraci S, Marceca M. *Le malattie degli immigrati*. In: Geraci S, Marceca M, Mazzetti M, a cura di. *Migrazioni e salute in Italia*. Dossier di ricerca del Convegno internazionale "Migrazioni. Scenari per il XXI secolo". Agenzia romana per la preparazione del Giubileo, Roma 2000.
- ³ Da Villa G, Pasini W. *Aspetti sanitari del fenomeno migratorio in Italia*. Roma: Istituto Italiano di Medicina Sociale Editore 1995.
- ⁴ Carballo M, Siem F. *Migration and diabetes: the emerging challenge*. Diabetes Voices 2006;51:31-3.
- ⁵ *Salute e ricorso ai servizi sanitari della popolazione straniera residente in Italia*. Istituto nazionale di Statistica 2005.
- ⁶ Lanting LC, Joung IMA, Mackenbach JP, Lamberts SWJ, Bootsma AH. *Ethnic differences in mortality, end stage complications and quality of care among diabetes patients*. Diabetes Care 2005;28;9:2280-8.
- ⁷ Lavery LA, Asry HR, Val Houtum W, Pugh JA, Harkless LB, Basu S. *Variation in the incidence and proportion of diabetes related amputations in minorities*. Diabetes Care 1996;19:48-52.
- ⁸ Lavery LA, Asry HR, Val Houtum WH, Ashry HR, Armstrong DG, Pugh JA. *Diabetes related lower extremity amputations disproportionately affect Blacks and Mexican*. Am South Med J 1999;92:593-9.
- ⁹ Stern MP, Gozales C, Mitchell BD, Villalpando E, Hafner SM, Hazuda HP. *Genetic and environmental determinants of type II diabetes in Mexico City and San Antonio*. Diabetes 1992;41:484-92.
- ¹⁰ Hazuda MP, Hafner SM, Stern HP, Eifler CW. *Effects of acculturation and socioeconomic status on obesity and diabetes in Mexican Americans*. The San Antonio Heart Study. Am J Epidemiol 1988;28:1289-301.
- ¹¹ Kandula NR, Diez-Roux AV, Chan C, Daviglius ML, Jackson SA, Ni H, et al. *Association of Acculturation Levels and Prevalence of Diabetes in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)*. Diabetes Care 2008;31:1621-8.
- ¹² Mainous AG 3rd, Diaz VA, Saxena S, Geesey ME. *Heterogeneity in management of diabetes mellitus among Latino ethnic subgroups in the United States*. J Am Board Fam Med 2007;20:598-605.
- ¹³ Harris HM. *Racial and ethnic differences in health care access and health outcomes for adult with type 2 diabetes*. Diabetes Care 2001;24:454-9.
- ¹⁴ Rafnsson SB, Bhopal RS. *Large-scale epidemiological data on cardiovascular disease and diabetes in migrant and ethnic minority groups in Europe*. Eur J public Health 2009;19:484-91.
- ¹⁵ *Rapporto Immigrati con Diabete*. Studio Dawn Italia. www.dawnstudyitaly.com.

La colesterolemia di Andrea. Statina o no ? ... questo è il problema

Caso clinico 1° step

Andrea, 53 anni, è ragioniere presso la banca del paese. Non ha mai fumato. È stato, 2 anni orsono, classificato come portatore di una condizione di alterata glicemia a digiuno (IFG) (Tab. I) ¹, per il resto la sua anamnesi patologica, sia remota che prossima, è muta. Anamnesi familiare: padre, deceduto per stroke, all'età di 82 anni e sofferente di diabete mellito tipo 2 e ipertensione arteriosa. Non assume alcun farmaco, ma si sottopone con regolarità all'annuale controllo della glicemia a digiuno e post-prandiale, dell'assetto lipidico, della pressione arteriosa (PA) e della determinazione del *Body Mass Index* (BMI) che il proprio medico di medicina generale (MMG) gli raccomanda. Andrea è alto 1,77 m e pesa 91 kg (BMI 29,0).

Si presenta in ambulatorio con i risultati del *check* annuale: glicemia basale 111 mg/dl, post-prandiale 142 mg/dl, colesterolo totale 251 mg/dl, colesterolo-HDL 64 mg/dl, trigliceridi 145 mg/dl, colesterolo-LDL (calcolato) 158 mg/dl. Il valore della PA è 136/86 mmHg.

Il MMG esegue un calcolo del rischio cardiovascolare, a 10 anni, utilizzando l'algoritmo Cuore per i soggetti privi di eventi cardiovascolari. Pone il no, al quesito, presenza o meno di diabete mellito ottenendo un valore di rischio pari a 4,2%. Perplesso, chiede ad Andrea di concedergli due giorni per una rivalutazione del caso.

Domanda:

1. La manifesta perplessità del MMG di Andrea è appropriata?

Risposta:

La perplessità del MMG di Andrea è più che appropriata:

1. Facendo, infatti, riferimento a quanto emerso nella recente *Pre-Diabetes Consensus Conference* ² che ha avuto come obiettivo il confronto tra esperti circa l'analisi dei dati della letteratura specifica per giungere a offrire alla comunità scientifica internazionale delle raccomandazioni pratiche in tema di stato di pre-diabete, questa condizione rappresenta uno stato di "rischio cardiometabolico". Molteplici sono gli studi che provano come il rischio di essere interessato da un evento cardiovascolare si correli, in modo lineare con il valore glicemico. Questo si ha anche per valori glicemici inferiori a quelli diagnostici per diabete e si estende addirittura alle glicemie inferiori a quelle giudicate proprie per l'IFG ². Lo studio Australiano (AusDiab) ³, mostra che i soggetti con diabete mellito hanno un rischio di mortalità superiore di almeno due volte rispetto ai soggetti normoglicemici, mentre il rischio è superiore del 50-60%, sempre rispetto al normoglicemico, per la coorte con IFG e IGT. Anche studi di intervento STOP-NIDDM (*Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus*) ⁴ e DREAM (*Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication*) ⁵ mostrano un raddoppio del rischio cardiovascolare, rispetto ai soggetti normoglicemici, nella popolazione con IFG e/o IGT.
2. È ben noto, che le condizioni di IFG e IGT, sono oggi meglio definite come pre-diabete in quanto studi osservazionali di lunga durata, mostrano che la maggior parte di essi evolverà (fino al 70%) in diabete mellito franco ⁶.

Quindi la condizione di pre-diabete di Andrea, deve essere giudicata ad elevato rischio car-

Marco Passamonti

Gerardo Medea

Medico di Medicina Generale
Area Metabolica, SIMG

OBIETTIVI

1. Valutare come interpretare clinicamente un valore di colesterolemia in un soggetto con pre-diabete
2. Conoscere il corretto follow-up da impostare nel soggetto con pre-diabete
3. Rimarcare l'importanza del ruolo del MMG nella gestione del pre-diabete al fine di prevenire il viraggio a diabete mellito tipo 2 e/o alla comparsa di eventi cardiocerebrovascolari

CORRISPONDENZA

MARCO PASSAMONTI
mpassam@alice.it

Tabella I. Criteri diagnostici.

LE ALTERAZIONI DELLA GLICEMIA NON DIAGNOSTICHE PER DIABETE DEVONO ESSERE CLASSIFICATE COME:
<ul style="list-style-type: none"> alterata glicemia a digiuno (<i>Impaired Fasting Glucose</i>, IFG) (glicemia a digiuno 100-125 mg/dl)
<ul style="list-style-type: none"> ridotta tolleranza al glucosio (<i>Impaired Glucose Tolerance</i>, IFG) (glicemia due ore dopo carico orale di glucosio ≥ 140 e < 200 mg/dl)

diometabolico, malgrado la determinazione del rischio cardiovascolare, con l'algoritmo Cuore, fosse rassicurante.

Caso clinico 2° step

Andrea, puntuale, dopo due giorni torna a consulto dal proprio MMG, il quale oltre agli usuali inviti relativi al miglioramento dello stile di vita (riduzione del peso corporeo, riduzione dell'apporto calorico, aumento dell'uso delle fibre alimentari e incremento dell'attività fisica) gli raccomanda l'assunzione di una compressa/die di atorvastatina da 20 mg. Gli prescrive un successivo controllo ematochimico dopo 4 mesi.

Passati i quali, Andrea, torna dal MMG con l'esito degli esami ematochimici. PA 128/78 mmHg, colesterolo totale 196 mg/dl, colesterolo-HDL 68 mg/dl, trigliceridi 144 mg/dl, colesterolo-LDL (calcolato) 99,2 mg/dl, glicemia basale 107 mg/dl, glicemia post-prandiale 122 mg/dl, peso corporeo 88 kg (BMI 28,1).

Il MMG rimarca ad Andrea il raggiungimento del *target* per il valore di colesterolo-LDL e per la PA. Si congratula inoltre con lui per la riduzione del BMI. Lo esorta a continuare con questa determinazione rinforzando l'importanza dello stile di vita come trattamento *gold-standard*.

Domanda:

1. È, a nostro giudizio, consono l'aver suggerito l'uso della statina? È corretto essersi posto come obiettivo terapeutico da raggiungere un valore di LDL < 100 mg/dl e di PA $< 130/80$ mmHg, nel caso di Andrea?

Risposta:

Il *Consensus Statement* dell'*American College of Endocrinology* e dell'*American Association of Clinical Endocrinologists*² raccomanda, con forza, di seguire, nel soggetto con pre-diabete gli stessi cut-off usati per il diabete mellito tipo 2, per i parametri della PA e controllo della dislipidemia.

Quindi:

1. l'obiettivo di raggiungere un valore di colesterolo-LDL < 100 mg/dl, che si è posto il MMG, è perfetto. Lo stesso, dicasi per i valori della PA $< 130/80$ mmHg;
2. nel management dello stato di pre-diabete, così come per il diabete mellito tipo 2, si deve comprendere una serie di goal da raggiungere con l'obiettivo di ridurre, in ultima analisi, l'implicito rischio cardiometabolico che caratterizza la condizione;

3. i dati della letteratura, sono unanimi nel considerare il corretto stile di vita l'approccio di trattamento più efficace per migliorare la glicemia e ridurre i fattori di rischio cardiovascolari².

Nella pratica, i soggetti con pre-diabete dovrebbero avere come obiettivo la riduzione del proprio peso corporeo del 5-10%², l'attuare un programma di attività fisica, regolare, moderata-intensa di 30'-60' al giorno per 5 giorni la settimana, associata a una dieta che comporti una restrizione calorica, con un aumento delle fibre e limitazione dei carboidrati viene raccomandato².

Ne consegue che il continuo e perseverante rinforzo circa lo stile di vita attuato dal MMG di Andrea è assolutamente validato dalla letteratura.

Caso clinico 3° step

Il MMG suggerisce ad Andrea, visto il raggiungimento degli obiettivi dell'assetto lipidico e della PA, il controllo della serie di parametri, sopra descritti, dopo un anno.

Domanda:

1. Sono sufficienti i parametri richiesti, annualmente dal MMG?

Risposta:

Di estrema rilevanza, nella pratica clinica è la conoscenza dell'appropriato follow-up da applicare nel soggetto con pre-diabete con l'obiettivo di monitorare l'eventuale peggioramento del compenso glico-metabolico.

Il follow-up annuale corretto dovrebbe essere il seguente:

1. glicemia a digiuno;
2. emoglobina glicata (A1c);
3. *Oral Glucose Tolerance Test* (OGTT) con 75 g di glucosio, nei soggetti in cui il sospetto di progressione a diabete è molto elevato;
4. microalbuminuria;
5. assetto lipidico (colesterolo totale, trigliceridi, colesterolo-HDL e calcolo del colesterolo-LDL);
6. determinazione della PA (Tab. II)².

L'annuale determinazione del BMI e della circonferenza addominale non possono che far parte della gestione di questi pazienti con elevato rischio cardiometabolico.

Ne consegue che, secondo il panel di esperti, il MMG di Andrea e immagino la stragrande maggioranza di noi MMG, dovranno aggiornare le variabili da inserire nell'annuale controllo del soggetto con IFG e più correttamente, nei soggetti con pre-diabete.

Commento finale sul caso clinico

Le raccomandazioni che emergono dalla recente *Pre-Diabetes Consensus Conference*² porteranno ad una sostanziale modifica del *management* realizzato dai medici, in particolare dal MMG, nei confronti dei soggetti con pre-diabete con lo specifico obiettivo di prevenire o rallentare la comparsa delle due problematiche ad elevato rischio in questi soggetti: il viraggio al diabete mellito tipo 2 e

Tabella II.

FOLLOW-UP DEL SOGGETTO CON PRE-DIABETE: ACCERTAMENTI ANNUALI RACCOMANDATI
Glicemia a digiuno
Emoglobina glicata
Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) con 75 g di glucosio
Dosaggio della glicemia al tempo basale e dopo 2 ore*
Microalbuminuria
Colesterolo totale
Trigliceridi
Colesterolo-HDL
Colesterolo-LDL (calcolato)
Determinazione della PA sisto-diastolica
BMI e circonferenza addominale

* Solo nel soggetto con pre-diabete in cui il sospetto di progressione a diabete è molto elevato.

la comparsa di un evento cardiocerebrovascolare maggiore. Tenu-
to conto che "...c'è sempre una condizione di pre-diabete prima
del diabete mellito ..." ⁷, è facile comprendere l'importanza di una
puntuale valutazione di questi soggetti a rischio cardiometabolico.
Da un punto di vista pratico, riteniamo di grosso impatto il sugge-
rimento espresso dal panel di esperti circa la necessità, nel pre-
diabete, di porre gli stessi cut-off del soggetto con franco diabete
mellito per il valore del colesterolo-LDL e la PA.

Bibliografia

- ¹ Associazione Medici Diabetologi (AMD), Società Italiana di Diabetologia (SID), Diabete Italia. *Standard italiani per la cura del diabete mellito. Linee-guida e raccomandazioni*. Torino: Infomedica Srl. 2007.
- ² ACE/AACE Consensus Statement. *Diagnosis and Management of Prediabetes in the continuum of Hyperglycemia. When do the Risks of Diabetes Begin? A Consensus Statement from The American College of Endocrinology and The American Association of Clinical Endocrinologists*. *Endocr Pract* 2008;14:933-46.
- ³ Barr EL, Zimmet PZ, Welborn TA, Jolley D, Magliano DJ, Dunstan DW, et al. *Risk of cardiovascular and all-cause mortality in individuals with diabetes mellitus, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab)*. *Circulation* 2007;116:151-7.
- ⁴ Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M for 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.
- ⁵ Gertein HC, Yusuf S, Bosch J, for the DREAM (Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication) Trial Investigators. *Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial*. *Lancet* 2006;368:1096-105.
- ⁶ Nathan DM, Davidson M, De Fronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R, et al. *Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance*. *Diabetes Care* 2007;30:753-9.
- ⁷ Bloomgarden ZT. *American College of Endocrinology Pre-Diabetes Consensus Conference: Part one*. *Diabetes Care* 2008;31:2062-9.

Valutazione del rischio cardiovascolare e di diabete mellito. Le informazioni dal web

Marco Passamonti

Area Metabolica, SIMG, Varese

È a tutti ben noto che, da un lato, le malattie cardiovascolari (CVD) rappresentano la principale causa di mortalità ¹ e, dall'altro, che il diabete mellito tipo 2 (DMT2) ha una prevalenza che, prospettivamente, sarà in drammatico e progressivo aumento in tutti i Paesi Occidentali. Nel *World Health Report* 2002 ² dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) si legge che è necessario dare maggior enfasi all'atto preventivo di queste importanti patologie. L'attività di prevenzione, sia essa primaria o secondaria, rappresenta una grossa parte della quotidianità lavorativa del medico di medicina generale (MMG). Il web rappresenta, oggi, uno strumento di innegabile utilità per il medico pratico perché consente di ottenere, rapidamente, una valutazione sia del rischio di CVD che della probabilità di sviluppare il DMT2.

<http://professional.diabetes.org/ResourcesForProfessionals.aspx?typ=17&cid=60379>



Questo è il ricco portale dell'*American Diabetes Association* (ADA) che dettaglia i vari fattori di rischio modificabili e non. La pagina permette di ottenere anche materiale educativo da offrire ai pazienti (... è, ovviamente in inglese) e quindi di rilevante utilità pratica.

<http://www.cuore.iss.it/valutazione/carte.asp>



CORRISPONDENZA

MARCO PASSAMONTI
mpassam@alice.it

MEDIA

La Carta del Rischio Cardiovascolare, strumento irrinunciabile per il medico che si adopera all'azione preventiva, consente di stimare la probabilità di essere interessati da un primo evento cardio-cerebrovascolare nei 10 anni a seguire. Gli indicatori necessari sono semplici e di uso quotidiano nella pratica clinica del MMG: l'età, il sesso, l'aver o meno la diagnosi di diabete mellito, l'abitudine al fumo, i valori di pressione sistolica, di colesterolemia totale e colesterolo-HDL. La carta, utile esclusivamente in prevenzione primaria, è valida per soggetti, di entrambi i sessi, di età compresa fra 40 e 69 anni.

<http://www.cuore.iss.it/prevenzione/pdf/Cuore%20-%20Scheda%20alimentazione.pdf>



La scheda di alimentazione, nello stesso portale, può essere stampata e consegnata al paziente dopo l'appropriato counseling.

<http://www.cuore.iss.it/prevenzione/pdf/Cuore%20-%20Scheda%20Attivit%C3%A0%20Fisica.pdf>



Anche la scheda relativa all'attività fisica è di facile consultazione e rappresenta un "materiale" consegnabile al paziente.

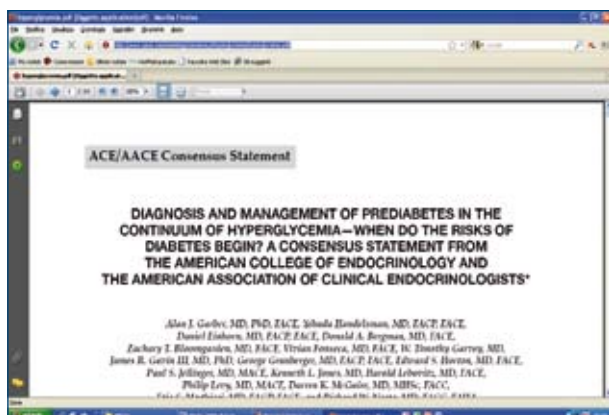
<http://www.aemmedi.it/linee-guida-e-raccomandazioni/index.php?anno=2007>



Di rilevante utilità pratica è il *Diabetes Risk Score*, scaricabile nel sito dell'Associazione Medici Diabetologi (AMD), che consente una agevole identificazione dei soggetti a rischio di diabete. Di facile e veloce uso per il medico pratico.

Diabetes Risk Score		Punti	Punteggio
1. Età	<45 anni 45-54 anni 55-64 anni >64 anni	0 p. 2 p. 3 p. 4 p.	
2. BMI (Body Mass Index) <i>Se non conosce il suo BMI chiedi al suo medico di calcolarlo</i>	<25 kg/m ² 25-30 kg/m ² >30 kg/m ²	0 p. 1 p. 3 p.	
3. Circonferenza vita	Uomini Donne		
	<84 cm 84-102 cm >102 cm	<80 cm 80-88 cm >88 cm	0 p. 3 p. 4 p.
4. Svolge attività fisica durante il tempo libero o lavori fisicamente impegnativi per almeno 30 minuti quasi ogni giorno?	Sì No	0 p. 2 p.	
5. Con quale frequenza mangia vegetali e frutta?	Tutti i giorni Non tutti i giorni	0 p. 1 p.	
6. Ha mai usato farmaci per la pressione alta?	No Sì	0 p. 2 p.	
7. Le è mai stato detto da qualche dottore che Lei ha gli zuccheri nel sangue troppo alti (se, durante una visita medica di controllo o in occasione di una malattia o di una gravidanza)?	No Sì	0 p. 0 p.	
8. Nella Sua famiglia c'è qualche parente con il diabete?	No Sì: nonni, zii o cugini Sì: padre o madre biologici, fratelli o figli	0 p. 3 p. 5 p.	
Punteggio totale del DIABETES RISK SCORE (somma i punteggi di tutte le domande, 1-8)			
Il suo rischio di sviluppare il diabete nei prossimi 10 anni è:			
		Punteggio	Rischio
<7		Basso: 1 su 100	
7-11		Leggermente elevato: 1 su 25	
12-14		Moderalmente: 1 su 6	
15-20		Alto: 1 su 3	
>20		Molto alto: 1 su 2	

<http://www.aace.com/meetings/consensus/hyperglycemia/hyperglycemia.pdf>



L'American College of Endocrinology e l'American Association of Clinical Endocrinologists hanno recentemente pubblicato la loro *Consensus Statement* circa la diagnosi e il management delle condizioni di pre-diabete. Di estrema utilità per il MMG, primo attore dell'azione di screening e di prevenzione primaria.

<http://www.diabetes.fi/english/risktest/>



Anche sul sito del *Finish Diabetes Association* si trova un facile *form* per calcolare con estrema rapidità il rischio diabete.

Bibliografia

- ¹ Filippi A, Medea G. *Il nuovo documento della Società Italiana di Medicina Generale per la gestione dei Pazienti ad alto rischio cardiovascolare in Medicina Generale: obiettivi, strumenti e strategie*. *MeDia* 2009;9:51-4.
- ² World Health Organization. *The World Health Report 2002. Charter Seven, prevention risk and taking action*. WHO 2002, pp. 159-67.

Una pagina per il paziente

Gerardo Medea

Area Metabolica SIMG, Brescia

Il diabete, almeno quello di tipo 2, è considerato da molti un equivalente cardiovascolare anche se non vi è totale accordo su questo argomento. Alcuni studi indicano infatti che tale equivalenza è modulata dall'età, dal sesso (maggiore rischio nelle donne diabetiche), dalla durata di malattia e dalla contemporanea presenza di altri fattori di rischio cardiovascolare. A tal proposito, le linee guida italiane del 2002 per la prevenzione cardiovascolare nel paziente diabetico, redatte da un Comitato di esperti, rappresentativo delle società scientifiche italiane in ambito diabetologico (AMD, SID), cardiologico (SIIA, FIC, Forum per la prevenzione delle malattie cardiovascolari) e lipidologico (SISA), della SIMG, del Gruppo *Cochrane Collaboration* Italia e della FAND sottolineano, in accordo con quanto raccomandato da altre linee guida, l'importanza della valutazione del rischio cardiovascolare globale (età, sesso, familiarità per coronaropatia o morte improvvisa, attività fisica, fumo, peso corporeo e distribuzione del grasso corporeo, durata della malattia diabetica, controllo glicemico, pressione arteriosa, microalbuminuria, lipidi plasmatici), nonché della stratificazione del rischio mediante l'utilizzo di algoritmi. Il documento – che identifica fattori di rischio e relativi cut-off come risultato di una *consensus conference* – rileva come gli algoritmi disponibili non siano ottimali, da un lato perché considerano il diabete come una variabile dicotomica, senza prendere in considerazione la durata della malattia e il grado di compenso metabolico, dall'altro perché disegnati per popolazioni a più elevato rischio cardiovascolare rispetto alla popolazione italiana. Analoghe considerazioni vengono avanzate nelle linee guida neozelandesi che, riferendosi all'algoritmo di Framingham, ne sottolineano la non applicabilità a tutti i gruppi etnici, ai diabetici con durata di malattia superiore a 10 anni o con $HbA_{1c} > 8\%$, alle persone con sindrome metabolica e ai diabetici con microalbuminuria.

All'inizio del 2004 sono state presentate alla comunità scientifica e pubblicate sul sito dell'Istituto Superiore di Sanità le carte del rischio cardio- e cerebrovascolare italiane, basate su 17 studi di coorte effettuati nel nostro Paese dagli anni '80 del secolo scorso (www.cuore.iss.it). Queste carte, pur essendo state disegnate sulla popolazione italiana, continuano a considerare il diabete come una variabile dicotomica (presenza/assenza), senza considerare la durata di malattia e il grado di compenso metabolico: non rappresentano, pertanto, ancora lo strumento ottimale per il calcolo del rischio cardiovascolare nella popolazione diabetica italiana.

Nel 2001 i ricercatori del UKPDS hanno formulato un algoritmo nel quale vengono presi in considerazione sia la durata di malattia sia il valore di HbA_{1c} (UKPDS RISK ENGINE <http://www.dtv.ox.ac.uk/index.php?maindoc=/riskengine/>).

Le linee guida neozelandesi e quelle dell'IDF, sulla base delle considerazioni sopra esposte, considerano questo algoritmo come il più idoneo per la popolazione diabetica.

Pertanto, sulla base di quanto su esposto, si può convenire che è giusto effettuare una sia pur minima stratificazione del rischio cardiovascolare anche nei pazienti diabetici in base all'età (> 40 anni) e alla presenza di uno o più fattori di rischio. In alternativa, si potrebbe utilizzare l'UKPDS Engine, che se da una parte ha il vantaggio di considerare sia la durata del diabete che il grado di compenso, dall'altra presenta lo svantaggio di essere stato creato sui dati di una popolazione di diabetici non italiana.

CORRISPONDENZA

GERARDO MEDEA
medea.gerardo@simg.it

Liraglutide: dati clinici dal programma LEAD

Domenico Cucinotta

Dipartimento di Medicina Interna,
Università di Messina

Introduzione

Le possibilità di trattamento dell'iperglicemia nel diabete mellito di tipo 2 sono negli ultimi anni consistentemente ed efficacemente aumentate, grazie all'introduzione sul mercato di una nuova categoria di farmaci, gli "incretino-mimetici", che agiscono aumentando l'attività del *Glucagon-Like Peptide-1* (GLP-1). Il GLP-1 è un ormone prodotto dall'apparato digerente in occasione dei pasti, che agisce sostanzialmente aumentando la secrezione di insulina in risposta allo stimolo glucidico alimentare (effetto incretinico); inoltre, esso sopprime la secrezione di glucagone, rallenta lo svuotamento gastrico, riduce l'appetito e, probabilmente, aumenta non solo la capacità secretoria ma anche quella replicativa delle cellule beta pancreatiche, producenti insulina¹. Il GLP-1 endogeno è rapidamente degradato dall'enzima dipeptidil-peptidasi-IV (DPP-IV), per cui la sua emivita biologica è di pochi minuti.

Nel diabete di tipo 2 l'effetto incretinico è ridotto e ciò contribuisce alla perdita, nel tempo, della capacità da parte delle cellule beta di produrre insulina, che è una caratteristica della storia naturale della malattia, e all'aumento della secrezione di glucagone; entrambi questi difetti concorrono a peggiorare l'iperglicemia, specie nella fase postprandiale. Il ripristino di una normale attività incretinica con il rimpiazzo esogeno del GLP-1 è reso difficile dalla breve emivita dell'ormone, che ne rende necessaria l'infusione venosa continua, di fatto impraticabile. Due vie alternative all'uso del GLP-1 nativo sono state individuate per ovviare a questo inconveniente: l'inibizione farmacologica dell'attività dell'enzima DPP-IV, con conseguente potenziamento della residua attività incretinica endogena o il rimpiazzo esogeno del GLP-1 con analoghi resistenti all'azione degradante del DPP-IV. La prima strategia è stata utilizzata per produrre farmaci già da qualche tempo in commercio e cioè il sitagliptin o il vildagliptin, cui si aggiungeranno presto altre molecole anch'esse in grado di potenziare l'attività del GLP-1 endogeno. La seconda strategia, cioè la somministrazione esogena di analoghi del GLP-1 resistenti alla degradazione enzimatica, è stata resa possibile per la prima volta dalla scoperta, nella saliva di un particolare rettile del deserto dell'Arizona, di una sostanza, la exendina 4, che ha analogie strutturali e funzionali con il GLP-1, ma che non è degradata dal DPP-IV. Da tale sostanza è stata poi ottenuta per via biosintetica l'exenatide, primo farmaco che, somministrato per via sottocutanea 2 volte al giorno, mostra una potente attività GLP-1 simile. Sia gli inibitori del DPP-IV che, in misura lievemente superiore, l'analogo del GLP-1 hanno una buona efficacia ipoglicemizzante, all'incirca pari a 0,8-1 punto percentuale di riduzione della HbA_{1c}, associata ad una notevole tollerabilità ed alla assenza di effetti collaterali di rilievo; solo la nausea è un evento relativamente frequente con exenatide, che peraltro ha il vantaggio di indurre anche un discreto calo ponderale. Un altro aspetto positivo dell'uso di questi farmaci è che essi, in virtù del meccanismo di azione di tipo incretinico, cioè efficiente in condizioni di iperglicemia postprandiale, non stimolano la secrezione insulinica in condizioni di normoglicemia e quindi non espongono al rischio di ipoglicemia^{2,3}.

La modalità oggi più utilizzata per produrre analoghi del GLP-1 utilizzabili in terapia è quella che, partendo dalla struttura dell'ormone nativo, ne individua modifiche tali che lo rendano resistente all'azione degli enzimi degradanti ma che ne mantengano l'efficacia biologica. Ha ormai completato la sperimentazione clinica ed è in prossimità dell'introduzione in commercio anche nel nostro paese il primo degli analoghi sintetici del GLP-1 ottenuto con questa strategia, la liraglutide. La liraglutide differisce dal GLP-1 nativo per una sostituzione aminoacidica

CORRISPONDENZA

DOMENICO CUCINOTTA
domenico.cucinotta@unime.it

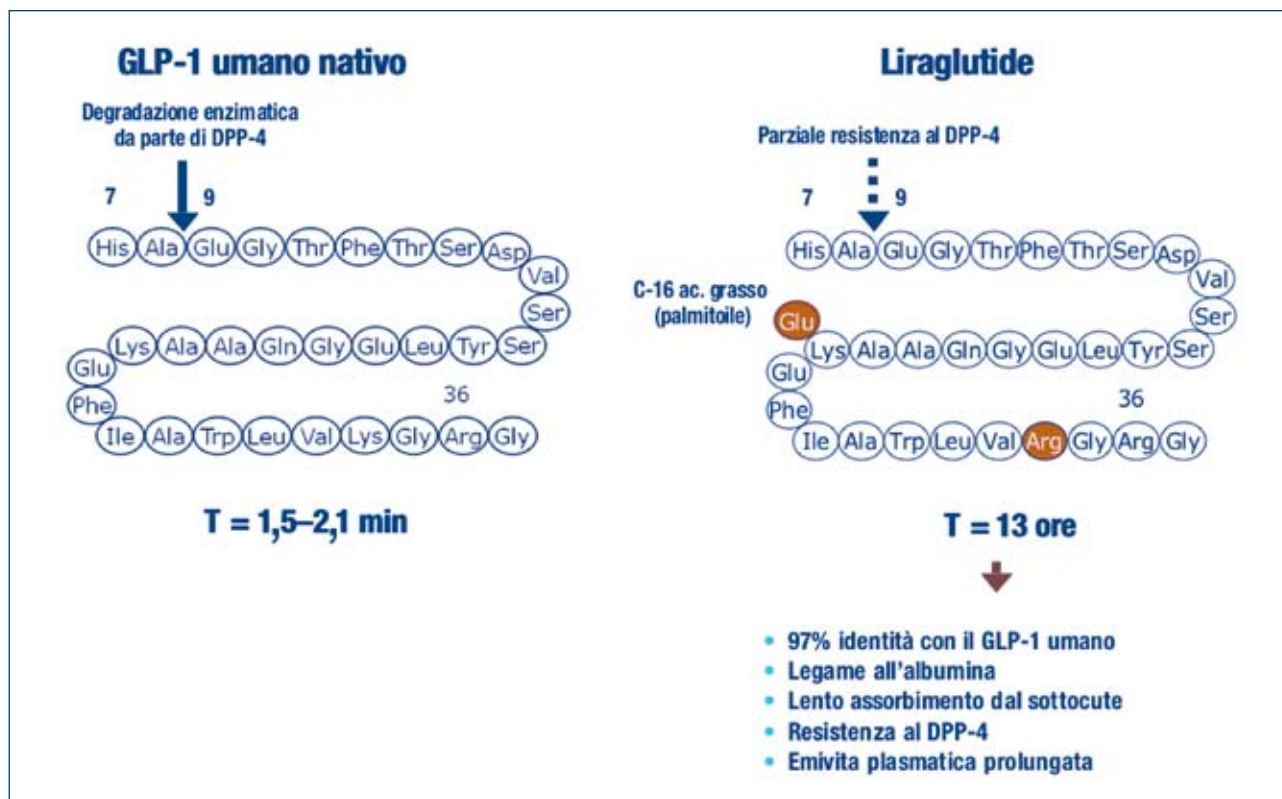


Figura 1.

Struttura chimica di liraglutide e del GLP-1 umano (da Agerso et al. *Diabetologia* 2002;45:195-202; Knudsen et al. *J Med Chem* 2000;43:1664-9; Degen et al. *Diabetes* 2004;53:1187-94; Vilsboll et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:220-4, mod.).

in posizione 34 (lisina al posto di arginina) che la rende resistente alla degradazione e per l'inserimento di un acido grasso 16 C in posizione 26, che ne prolunga l'emivita (Fig. 1). Questo ultimo accorgimento, già utilizzato con successo dalla azienda produttrice (Novo Nordisk) per ottenere insuline ad azione prolungata, consente alla liraglutide di poter essere somministrata, sempre per via sottocutanea, una sola volta al giorno⁴. Sono peraltro in studio o in fase avanzata di sperimentazione ulteriori modificazioni sia di exenatide che di liraglutide e di altri analoghi del GLP-1 non ancora in commercio, che ne renderanno possibile una somministrazione ancora più dilazionata nel tempo.

Gli studi clinici di fase II su liraglutide hanno dimostrato che il farmaco ha una azione ipoglicemizzante dose-dipendente, con una efficacia ottimale alla posologia di 1,2 e 1,8 mg/die e pari all'incirca a 1-1,5 punti percentuali di riduzione della HbA_{1c}, rispetto al placebo. Anche la perdita di peso e l'assenza di ipoglicemie di rilievo erano dati costanti di questi studi, così come la segnalazione relativamente frequente (20-30% dei pazienti trattati) di nausea come effetto collaterale di rilievo. Inoltre il trattamento con liraglutide è stato associato a miglioramenti significativi di marker surrogati della funzione beta-cellulare (rapporto proinsulina/insulina, indice HOMA, ecc.), della pressione arteriosa e di alcuni fattori di rischio cardiovascolare (PAI-1, proteina C reattiva, ecc.)⁵.

Gli studi LEAD

La fase III del programma di sviluppo di liraglutide ha compreso una serie di studi clinici controllati, tutti indicati con il termine LEAD (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes*), che hanno avuto l'obiettivo di valutare il farmaco in ampie casistiche e per periodi di tempo prolungati, nei confronti del placebo o degli altri farmaci oggi disponibili per il trattamento dell'iperglicemia nel diabete di tipo 2. Di questi studi vedremo sinteticamente i risultati e le implicazioni cliniche principali, seguendo non l'ordine numerico progressivo ma piuttosto le modalità d'uso (in monoterapia o in combinazione), anche ai fini di una più comoda applicabilità clinica dei risultati (Tab. I).

L'unico studio che ha valutato il farmaco in monoterapia è il LEAD 3, nel quale 2 diverse dosi di liraglutide (1,2 e 1,8 mg/die) sono state confrontate con glimepiride al dosaggio massimo (8 mg/die) per 52 settimane in 746 pazienti già trattati con sola dieta o con ipoglicemizzanti orali in monoterapia⁶. Alla fine dello studio liraglutide è risultata più efficace di glimepiride nel ridurre i livelli di HbA_{1c} (da 8,2 a 7,5% con liraglutide 1,2 mg, a 7,2% con 1,8 e a 7,8% con glimepiride) e la percentuale di soggetti che raggiungevano i target ottimali di HbA_{1c} era maggiore con l'analogo del GLP-1. La riduzione della HbA_{1c} era maggiore nel sottogruppo di pazienti mai trattati prima farmacologicamente. Alla

Tabella I. Studi LEAD: dati di efficacia

STUDIO	RIDUZIONE HbA _{1c} %	TARGET HbA _{1c} < 7% %	IDF TARGET < 6,5% %	VARIAZIONE FPG (MMOL/L)	VARIAZIONE PESO (KG)	VARIAZIONE PRESSIONE ARTERIOSA SISTOLICA (MMHG)
LEAD 3: LIRAGLUTIDE IN MONOTERAPIA (VS. GLIMEPIRIDE)						
Liraglutide 1,2 mg	-0,84	43%	28%	-0,84	-2,05	-2,12
Liraglutide 1,8 mg	-1,14	51%	38%	-1,42	-2,45	-3,64
Glimepiride 8 mg	-0,51	28%	16%	-0,29	+1,12	-0,69
LEAD 2: LIRAGLUTIDE IN AGGIUNTA A METFORMINA (VS. GLIMEPIRIDE)						
Liraglutide 1,2 mg	-0,97	35%	20%	-1,64	-2,6	-2,8
Liraglutide 1,8 mg	-1,0	42%	24%	-1,69	-2,8	-2,3
Glimepiride 4 mg	-0,98	36%	22%	-1,31	+1,0	+0,4
Placebo	+0,09	11%	4%	+0,40	-1,5	-1,8
LEAD 1: LIRAGLUTIDE IN AGGIUNTA A GLIMEPIRIDE (VS. ROSIGLITAZONE)						
Liraglutide 1,2 mg	-1,08	34%	21%	-1,57	+0,3	-2,6
Liraglutide 1,8 mg	-1,13	42%	21%	-1,59	-0,2	-2,8
Rosiglitazone 4 mg	-0,44	21%	9,5%	-0,88	+2,1	-0,9
Placebo	+0,23	8%	4%	+1,01	-0,10	-2,3
LEAD 4: LIRAGLUTIDE IN AGGIUNTA A METFORMINA + ROSIGLITAZONE (VS. PLACEBO)						
Liraglutide 1,2 mg	-1,47	58%	37%	-2,20	-1,09	-6,58
Liraglutide 1,8 mg	-1,47	54%	36%	-2,40	-2,08	-5,54
Placebo	-0,53	28%	14%	-0,43	+0,53	-0,99
LEAD 5: LIRAGLUTIDE IN AGGIUNTA A METFORMINA + GLIMEPIRIDE (VS. GLARGINA)						
Liraglutide 1,8 mg	-1,33	53%	37%	-1,55	-1,81	-4
Glargine	-1,09	46%	24%	-1,79	+1,62	+0,54
Placebo	-0,24	16%	11%	+0,53	-0,42	-1,44
LEAD 6: LIRAGLUTIDE IN AGGIUNTA A METFORMINA E/O GLIMEPIRIDE (VS. EXENATIDE)						
Liraglutide 1,8 mg	-1,12	54%	35%	-1,61	-3,24	-2,50
Exenatide 10 mcg	-0,79	43%	21%	-0,60	-2,87	-2,00

fine dello studio il peso corporeo si riduceva significativamente con liraglutide mentre aumentava con glimepiride, con una differenza netta tra le 2 popolazioni di kg 3,2 e 3,6 per i 2 dosaggi del farmaco, rispettivamente. La nausea era presente nel 29% dei partecipanti trattati con liraglutide 1,8 mg (9% dei trattati con glimepiride) ma era di entità moderata e di durata transitoria; le ipoglicemie, tutte di minore entità, erano significativamente meno frequenti con liraglutide. Pertanto liraglutide ha una efficacia ipoglicemizzante maggiore di glimepiride, con il vantaggio di una riduzione ponderale e di minori ipoglicemie come confermato dai dati a 2 anni della fase di estensione, in aperto, dello studio riportati di recente, al congresso ADA di New Orleans ⁷.

Negli studi LEAD 1 e 2 liraglutide è stata somministrata in combinazione con glimepiride o con metformina. Il LEAD 1 è uno studio complesso, con 5 bracci di trattamento, della durata di 26 set-

timane, in cui tre diverse dosi di liraglutide (0,6, 1,2 e 1,8 mg), assieme a glimepiride 4 mg, sono stati confrontati con sola glimepiride o con glimepiride + rosiglitazone 8 mg in 1041 soggetti già in trattamento ipoglicemizzante orale (sostituito con glimepiride nelle prime 4 settimane di *run-in* dello studio) ⁸. Tutte e 3 i dosaggi di liraglutide erano più efficaci di glimepiride da sola nel ridurre la HbA_{1c}; i 2 dosaggi più elevati erano anche più efficaci di glimepiride + rosiglitazone (rispettivamente -0,6, -1,1, -1,1 con i tre dosaggi di liraglutide, -0,4 con glimepiride + rosiglitazone, +0,2 con glimepiride da sola); anche la riduzione della glicemia a digiuno era maggiore con i 2 dosaggi più elevati di liraglutide + glimepiride, rispetto a glimepiride + rosiglitazone. Nel gruppo trattato con liraglutide + glimepiride non vi erano significative modifiche del peso corporeo, che invece aumentava nel gruppo glimepiride + rosiglitazone. La nausea era presente

nell'11% dei pazienti trattati con liraglutide + glimepiride, ipoglicemie minori nel 9%. In sintesi, lo studio dimostra che la combinazione dell'analogo del GLP-1 con la sulfonilurea, rispetto alla combinazione di quest'ultima con il glitazone, non solo è più efficace ma riduce anche l'incidenza di effetti collaterali o eventi avversi.

Lo studio LEAD 2 è molto simile al precedente come disegno ma il farmaco aggiunto alla liraglutide, sempre nei 3 diversi dosaggi di cui sopra, era la metformina alla dose di 2 g/die; gli altri 2 bracci prevedevano il trattamento con metformina da sola o associata a glimepiride 4 mg. La popolazione era composta da 1091 soggetti già trattati con ipo-orali e, anche in questo caso, lo studio è durato 26 settimane⁹. Tutti i 3 dosaggi di liraglutide riducevano la HbA_{1c} più della metformina da sola, ma non della metformina + glimepiride (rispettivamente -0,7, -1,0, -1,0, +0,1 e -1,0). La riduzione di peso era maggiore nei 2 gruppi trattati con le dosi più alte di liraglutide, rispetto alla metformina da sola, mentre nel gruppo metformina + glimepiride il peso aumentava in media di 1 kg alla fine dello studio. In questo stesso gruppo l'incidenza di ipoglicemie era nettamente maggiore (17%) rispetto agli altri gruppi (0,8-3,7%). La nausea era osservata nel 10% circa dei pazienti trattati con liraglutide. Lo studio ha pertanto documentato una maggiore efficacia di liraglutide + metformina, rispetto a metformina da sola ed un vantaggio in termini di incremento ponderale e di rischio ipoglicemico, rispetto a metformina + glimepiride. Sono stati riportati di recente, al congresso EASD di Vienna, i dati a 2 anni della fase di estensione, in aperto, dello studio: il miglioramento del compenso glicemico si manteneva stabile e sovrapponibile nei gruppi trattati con liraglutide o con glimepiride, ma gli episodi ipoglicemici era nettamente minori e la riduzione ponderale maggiore (-3 kg) nei soggetti a liraglutide¹⁰.

Liraglutide in associazione con altri 2 farmaci (tripla terapia) è stata valutata in 2 studi, LEAD 4 e LEAD 5. LEAD 4 è stato condotto su 533 partecipanti, trattati nel periodo di *run-in* con rosiglitazone 8 mg e metformina 2 g/die e quindi randomizzati alla aggiunta di liraglutide (1,2 o 1,8 mg) o placebo per 26 settimane¹¹. Entrambi i gruppi a liraglutide avevano una riduzione della HbA_{1c} pari a 1,5, verso 0,5% nel gruppo che continuava ad assumere solo rosiglitazone + metformina. L'obiettivo HbA_{1c} < 7,0% veniva raggiunto nel 58, 54 e 28% dei pazienti a liraglutide 1,2 e 1,8 mg e a placebo, rispettivamente; la corrispondente riduzione della glicemia a digiuno era pari a 40, 44 e 8 mg/dl. Anche in questo studio nausea e riduzione ponderale erano più evidenti nei soggetti trattati con liraglutide. È dunque dimostrato che l'aggiunta di liraglutide ad una terapia basata su metformina + glitazone comporta un ulteriore sostanziale miglioramento del compenso glicometabolico.

Il LEAD 5, appena pubblicato *in extenso*, ha un disegno molto simile al precedente ma allarga il confronto alla terapia insulinica. Infatti nello studio 580 soggetti con diabete di tipo 2 già in terapia orale sono stati dapprima trattati con glimepiride + metformina e quindi randomizzati all'aggiunta di liraglutide 1,8 mg, di glargine in aperto, titolata in base alla glicemia a digiuno o di placebo, per 26 settimane¹². La riduzione della HbA_{1c} alla fine

dello studio era maggiore con liraglutide (-1,33%) che con glargine o placebo (entrambi -1,09%, $p < 0,001$), così come lo era quella del peso corporeo (-3,43 e -1,39 kg per liraglutide verso glargine e placebo, rispettivamente). La riduzione della glicemia a digiuno era simile, ma quella della glicemia postprandiale era significativamente maggiore con liraglutide rispetto a glargine. Inoltre il gruppo a liraglutide faceva registrare una lieve ma significativa riduzione della pressione arteriosa sistolica verso glargine (-4,5 mmHg). Non vi erano differenze significative nel numero di episodi ipoglicemici; la nausea era presente nel 14% dei soggetti trattati con liraglutide, gli anticorpi anti-liraglutide nel 10%. Il dato certamente più interessante dello studio è che la aggiunta di liraglutide alla classica terapia orale metformina + sulfonilurea è più efficace dell'aggiunta di glargine nel migliorare il compenso metabolico grazie ad un miglior controllo della glicemia postprandiale, con l'ulteriore vantaggio di una riduzione del peso corporeo.

L'ultimo degli studi LEAD è il LEAD 6, che aveva lo scopo di confrontare direttamente tra di loro i 2 analoghi del GLP-1 oggi disponibili. 464 pazienti non controllati con metformina e/o sulfoniluree sono stati randomizzati all'aggiunta di liraglutide 1,8 mg una volta al giorno o exenatide 10 mcg due volte al giorno per 26 settimane, in aperto¹³. Liraglutide ha ridotto la HbA_{1c} più di exenatide (-1,12 vs. -0,79, $p < 0,0001$) e ha consentito a più pazienti (54 vs. 43%) di raggiungere il target < 7%; in particolare, liraglutide riduceva di più la glicemia a digiuno, mentre quella dopo colazione e dopo cena (cioè dopo somministrazione del farmaco) era più bassa con exenatide. La perdita di peso era lievemente maggiore e gli eventi ipoglicemici e la nausea meno frequenti con liraglutide. In sintesi pertanto lo studio documenta una maggiore efficacia e una migliore tollerabilità di liraglutide rispetto ad exenatide, alle dosi terapeutiche consigliate. Anche di questo studio sono stati recentemente riportati al congresso ADA i dati della fase di estensione in aperto, nella quale i pazienti a exenatide sono stati trasferiti a liraglutide, registrando un ulteriore e persistente miglioramento del compenso glicemico, del peso corporeo e della pressione arteriosa¹⁴.

L'applicabilità clinica degli studi LEAD

Le informazioni provenienti dal programma LEAD costituiscono un utile riferimento per comprendere quale può essere la collocazione di liraglutide (e, più in generale, degli analoghi del GLP-1) nell'algoritmo terapeutico del diabete di tipo 2 e, specificatamente per questo farmaco, quali sono i vantaggi e i limiti del suo uso.

Le attuali indicazioni di trattamento dell'iperglicemia in questo tipo di diabete pressoché unanimemente prevedono un primo approccio farmacologico con metformina; esistono però condizioni in cui la metformina non è indicata o non è tollerata e in questi casi il farmaco di prima scelta diventa, pressoché inevitabilmente, la sulfonilurea. Negli stadi successivi della malattia, quando la monoterapia con metformina non è più efficace, si passa all'aggiunta del secondo farmaco, cioè di sulfoniluree o di glitazoni o di insulina, in base a considerazioni di ordine clinico o pratico; infine, quando anche la doppia terapia non funziona,

Tabella II. Studi LEAD: dati di sicurezza e tollerabilità

STUDIO	NAUSEA %	IPOGLICEMIE MAGGIORI EV/SOGG/ANNO	IPOGLICEMIE MINORI EV/SOGG/ANNO	ANTICORPI %
LEAD 3: LIRAGLUTIDE IN MONOTERAPIA (VS. GLIMEPIRIDE)				
Liraglutide 1,2 mg	27,5	0	0,30	5-7
Liraglutide 1,8 mg	29,3	0	0,25	5-7
Glimepiride 8 mg	8,5	0	1,96	—
LEAD 2: LIRAGLUTIDE IN AGGIUNTA A METFORMINA (VS. GLIMEPIRIDE)				
Liraglutide 1,2 mg	16,2	0	0,03	4
Liraglutide 1,8 mg	18,6	0	0,09	0
Glimepiride 4 mg	3,3	0	1,23	—
Placebo	4,1	0	0,13	—
LEAD 1: LIRAGLUTIDE IN AGGIUNTA A GLIMEPIRIDE (VS. ROSIGLITAZONE)				
Liraglutide 1,2 mg	10,5	0	0,51	9-13
Liraglutide 1,8 mg	6,8	0,009	0,47	9-13
Rosiglitazone 4 mg	2,6	0	0,12	—
Placebo	1,8	0	0,17	—
LEAD 4: LIRAGLUTIDE IN AGGIUNTA A METFORMINA + ROSIGLITAZONE (VS. PLACEBO)				
Liraglutide 1,2 mg	29	0	0,4	4-7
Liraglutide 1,8 mg	40	0	0,64	4-7
Placebo	8,6	0	0,2	—
LEAD 5: LIRAGLUTIDE IN AGGIUNTA A METFORMINA + GLIMEPIRIDE (VS. GLARGINA)				
Liraglutide 1,8 mg	13,9	0,056	1,2	9,8
Glargine	1,3	0	1,3	—
Placebo	3,5	0	0,95	—
LEAD 6: LIRAGLUTIDE IN AGGIUNTA A METFORMINA E/O GLIMEPIRIDE (VS. EXENATIDE)				
Liraglutide 1,8 mg	25,5	0	1,93	N/A
Exenatide 10 mcg	28,0	0,02	2,60	N/A

è giocoforza ricorrere al terzo farmaco, cioè quello non utilizzato in precedenza^{15 16}.

Liraglutide nel programma LEAD è stata valutata in tutte queste condizioni e confrontata con gli attuali competitori. Nello studio LEAD 3 essa ha dimostrato in monoterapia vantaggi nei confronti di glimepiride, non solo in termini di efficacia ma anche di minori ipoglicemie e aumento ponderale; essa dunque rappresenta una valida opzione terapeutica in questa fase iniziale della malattia, quando l'uso di sulfoniluree potrebbe incrementare un peso corporeo in genere già elevato ed esporre al rischio di ipoglicemia. Va anche sottolineato, pur se questo è un dato sperimentale e non ancora sostanzialmente da studi clinici specifici, che la verosimile protezione nei confronti della funzione betacellulare è un vantaggio da sfruttare soprattutto quando questa funzione è ancora conservata, come appunto nelle fasi iniziali della malattia; questo potrebbe rappresentare una ulteriore indicazione all'uso precoce del farmaco.

Ma l'indicazione più supportata dalle evidenze cliniche degli studi LEAD è quella relativa all'uso negli stadi immediatamente successivi della storia naturale della malattia, cioè in combinazione con uno o con due farmaci. Gli studi LEAD 1 e 2 hanno valutato liraglutide nella condizione probabilmente più frequente nella pratica clinica, cioè la combinazione con metformina o con glimepiride, nei confronti della singola terapia con questi 2 farmaci o di altre 2 possibili combinazioni e cioè metformina con glimepiride o con rosiglitazone. L'associazione con liraglutide non solo si è confermata migliore del singolo farmaco ma si è dimostrata anche non inferiore alla combinazione dei 2 farmaci orali in termini di efficacia e sempre superiore come riduzione del rischio di incremento ponderale e di ipoglicemia. Pertanto liraglutide è una valida alternativa alle attuali opzioni farmacologiche in quello che probabilmente è lo stadio più comune della terapia del diabete di tipo 2, cioè il fallimento della monoterapia.

Lo stadio clinico successivo è rappresentato dal fallimento della doppia terapia, usualmente metformina + sulfoniluree, oggi spesso anche metformina + glitazone. L'uso di liraglutide in questa condizione è stato esplorato negli studi LEAD 4, 5 e 6, nei quali il farmaco è stato aggiunto a metformina + glimepiride o a metformina + rosiglitazone e confrontato, oltre che con placebo, con 2 farmaci attivi: un'insulina basale (glargine), che rappresenta la più diffusa pratica di trattamento quando 2 farmaci orali non sono più efficaci e l'altro analogo del GLP-1 oggi in commercio, exenatide. Liraglutide ha dimostrato quanto meno di non essere inferiore ad essi in termini di efficacia ipoglicemizzante e di avere vantaggi in termini di tollerabilità (minore rischio di ipoglicemia e di aumento ponderale verso glargine, minore incidenza di nausea e di ipoglicemia e maggiore perdita di peso verso exenatide). Liraglutide dunque è una valida alternativa alle insuline basali nel fallimento della doppia terapia orale, condizione nella quale offre ulteriori vantaggi rispetto all'altro analogo del GLP-1, exenatide, nella formulazione attualmente in commercio e alle dosi consigliate.

Sul piano clinico però, altrettanto importanti di quelli dell'efficacia sono gli aspetti di sicurezza e di tollerabilità. I dati degli studi LEAD confermano che, come per l'altro analogo del GLP-1, anche per liraglutide la nausea è l'evento avverso più comune e certamente più fastidioso; essi però dimostrano che si tratta di un fenomeno meno frequente di quanto osservato con exenatide, di intensità lieve/moderata e transitorio come durata, per cui non ha quasi mai richiesto la interruzione del trattamento. Per quel che riguarda altri effetti collaterali/eventi avversi di rilievo, il livello di anticorpi circolanti anti-liraglutide è sempre stato basso (Tab. II), mentre sono stati segnalati 4 casi di pancreatite acuta^{6,9}.

Dunque gli studi del programma LEAD dimostrano che liraglutide è una nuova opzione farmacologica che si inserisce bene nel vasto scenario della terapia del diabete mellito di tipo 2, nei diversi stadi e per le diverse necessità di trattamento che ne caratterizzano la lunga storia naturale ma con particolare riguardo alle fasi iniziali della malattia, quando cioè i vantaggi che essa offre possono essere colti nella maniera migliore

Bibliografia

- ¹ Farilla L, Bulotta A, Hirshberg B, Li Calzi S, Khoury N, Noshmeh H, et al. *Glucagon-like peptide 1 inhibits cell apoptosis and improves glucose responsiveness of freshly isolated human islets*. *Endocrinology* 2003;144:5149-58.
- ² Deacon CF. *Therapeutic strategies based on glucagon-like peptide 1*. *Diabetes* 2004;53:2181-9.
- ³ Drucker D J, Nauck MA. *The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes*. *Lancet* 2006;368:1696-705.
- ⁴ Knudsen LB, Nielsen OF, Huusfeldt PO, Johansen NL, Madsen K,

Pedersen FZ, et al. *Potent derivatives of glucagon-like peptide-1 with pharmacokinetic properties suitable for once daily administration*. *J Med Chem* 2000;43:1664-9.

- ⁵ Russel Jones D. *Molecular, pharmacological and clinical aspects of liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue*. *Molecular and cellular endocrinology* 2009;297:137-40.
- ⁶ Garber A, Henry R, Ratner R, Garcia-Hernandez PA, Rodriguez-Pattzi H, Olivera-Alvarez I, et al. *Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel treatment trial*. *Lancet* 2009;373:473-81.
- ⁷ Garber A, Henry R, Ratner R, Hale P, Chang CT, Bode B. *Monotherapy with liraglutide, a once-daily human GLP-1 analog, provides sustained reductions in A1C, FPG, and weight compared with glimepiride in type 2 diabetes: LEAD-3 mono 2-year results*. *Diabetes* 2009;58(Suppl. 1):162-OR.
- ⁸ Marre M, Shaw J, Brändle M, Bebakar WM, Kamaruddin NA, Strand J, et al. *Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with type 2 diabetes (LEAD-1 SU)*. *Diabet Med* 2009;26:268-78.
- ⁹ Nauck M, Frid A, Hermansen K, Shah NS, Tankova T, Mitha IH, et al. *Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin in type 2 diabetes*. *Diabetes Care* 2008;32:84-90.
- ¹⁰ Frid A, Hermansen K, Nauck M, Shah N, Tankova T, Mitha T, et al. *Long-term sustained glycaemic control with liraglutide and glimepiride (both plus metformin), with added benefits of weight loss and less hypoglycaemia with liraglutide: 2-year LEAD-2 data*. *Diabetologia* 2009;52:S8.
- ¹¹ Zinman B, Gerich J, Buse JB, Lewin A, Schwartz S, Raskin P, et al. *LEAD-4 Study Investigators. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinediones in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD)*. *Diabetes Care* 2009;32:1224-30.
- ¹² Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi BK, Lalic N, Antic S, et al. *Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulphonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial*. *Diabetologia* 2009;52:2046-55.
- ¹³ Buse J, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett GH, et al. *Liraglutide once a day vs exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26 week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6)*. *Lancet* 2009;374:39-47.
- ¹⁴ Buse J, Sesti G, Schmidt W, Montanya E, Chang CT, Xu Y, et al. *Switching from twice-daily exenatide to once-daily liraglutide improves glycaemic control in T2D on oral agents*. *Diabetes* 2009;58(Suppl. 1):591-P.
- ¹⁵ International Diabetes Federation. *Global guidelines for type 2 diabetes*. Bruxelles: International Diabetes Federation 2005.
- ¹⁶ Nathan DM, Buse JB, Davidson MB. *Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy*. *Diabetologia* 2006;46:1711-21.

Il raggiungimento dei target terapeutici nella pratica clinica: i risultati dello studio QUASAR*

Maria Chiara Rossi¹
Marco Comaschi²
Carlo Coscelli³
Domenico Cucinotta⁴
Patrizia Di Blasi⁵
Giovanni Bader⁵
Fabio Pellegrini¹
Barbara Pomili¹
Umberto Valentini⁶
Giacomo Vespasiani⁷
Antonio Nicolucci¹

¹ Dipartimento di Farmacologia Clinica ed Epidemiologia, Consorzio Mario Negri Sud, S. Maria Imbaro, Chieti; ² Dipartimento di Medicina Interna, Ospedale La Colletta, Genova; ³ U.O. Medicina Interna, Azienda Ospedaliera di Parma, Parma; ⁴ Dipartimento di Medicina Interna, Policlinico Universitario, Messina; ⁵ GlaxoSmithKline S.p.A., Verona; ⁶ U.O. Diabetologia, Spedali Civili di Brescia, Brescia; ⁷ U.O. Diabetologia, Ospedale Madonna del Soccorso, San Benedetto del Tronto, Ascoli Piceno

CORRISPONDENZA

MARIA CHIARA ROSSI
mrossi@negrisud.it

Introduzione

L'Associazione Medici Diabetologi (AMD) è impegnata da diversi anni nella valutazione e nel miglioramento della qualità della cura del diabete mellito in Italia. Attraverso lo sviluppo di un set di "indicatori di qualità dell'assistenza" e la pubblicazione periodica degli *Annali AMD*¹, l'AMD ha mostrato come la qualità dell'assistenza diabetologica erogata dai servizi di diabetologia sia su buoni livelli nel nostro Paese se confrontata ad altre iniziative internazionali analoghe²⁻⁴, ma anche come su molti aspetti della cura sia necessario porre maggiore attenzione. In particolare, esiste una differenza piuttosto marcata tra i risultati ottenuti valutando gli indicatori di processo, ovvero la percentuale di soggetti che ogni anno viene sottoposta ad una procedura di monitoraggio dell'HbA_{1c}, della pressione arteriosa e del profilo lipidico, ed i risultati riguardanti gli indicatori di outcome intermedio, ovvero la percentuale di soggetti che raggiungono livelli di HbA_{1c} ≤ 7%, colesterolo LDL (LDL-C) < 100 mg/ml e pressione arteriosa (PA) ≤ 130/85 mmHg¹. Questa evidenza dimostra che "misurare" è il primo passo per migliorare, ma che la sola misurazione non basta se non è accompagnata da adeguate contromisure terapeutiche. Gli *Annali AMD* hanno anche permesso di evidenziare, ad esempio, come circa il 25% dei pazienti dislipidemici non sia trattato nonostante livelli di LDL-C elevati e come, parallelamente, circa il 30% dei pazienti, seppur trattati, non raggiunga i livelli desiderati. Analogamente, oltre il 50% dei soggetti ipertesi non risulta trattato con farmaci antiipertensivi mentre, tra quelli trattati, il 60% non riesce a raggiungere i valori raccomandati. Gli *Annali AMD* documentano anche che questo quadro è reso più allarmante dall'estrema variabilità di risultato tra i centri per tutti gli indicatori di processo ed outcome considerati, così come per la tendenza a prescrivere farmaci.

Il crescente carico assistenziale, conseguente al progressivo aumento dell'incidenza di diabete, rende sempre più arduo garantire un'assistenza appropriata a tutti i pazienti in carico. Di fronte a questo quadro diventa sempre più importante adottare strumenti di monitoraggio continuo dell'assistenza, che facilitino la pianificazione sanitaria e un'utilizzazione appropriata delle risorse. In tale ambito, AMD ha promosso lo studio QUASAR (*Quality Assessment Score and Cardiovascular Outcomes in Italian Diabetes Patients*), condotto parallelamente agli *Annali AMD*, di cui condivide il sistema informatizzato di raccolta dati e l'utilizzo degli indicatori di qualità, allo scopo di aggiungere importanti elementi di discussione sulla definizione di luci ed ombre dell'attuale assistenza; inoltre lo studio amplia il dibattito metodologico su quali siano gli indicatori di qualità più appropriati da utilizzare e se siano necessarie modifiche/integrazioni alla lista attuale di indicatori AMD per poter sempre più efficacemente misurare la qualità dell'assistenza e promuoverne il miglioramento⁵. In questo ambito, rispetto agli *Annali*, è importante sottolineare come il QUASAR utilizzi non solo gli indicatori di processo ed outcome intermedio, ma anche gli indicatori di struttura e di outcome finale per descrivere il rapporto tra qualità dell'assistenza e risultati ottenuti.

* *Quality Assessment Score and Cardiovascular Outcomes in Italian Diabetes Patients study group*

Materiali e metodi

Disegno dello studio

Ad ogni Servizio di Diabetologia (SdD) è stato chiesto di arruolare un massimo di 100 pazienti tra quelli che frequentavano abitualmente il centro stesso. Erano eleggibili pazienti di entrambi i sessi, con diagnosi di diabete di tipo 2, di maggiore età, a prescindere dalla durata della malattia, dal tipo di trattamento e dalla presenza di eventi cardiovascolari maggiori pregressi. I pazienti sono stati identificati in ogni SdD nell'arco di sei mesi e selezionati, tra quelli che afferivano al centro, utilizzando apposite liste di campionamento randomizzato. Il reclutamento si è svolto tra gennaio e dicembre 2006.

Un requisito fondamentale per la selezione dei centri partecipanti allo studio QUASAR era l'utilizzo di una cartella clinica informatizzata per la gestione routinaria dei pazienti. Infatti, i dati dei pazienti sono stati estratti sottoforma di File Dati, utilizzando un software sviluppato e distribuito da AMD che consente di estrarre in modo automatico, standardizzato e rigorosamente anonimo un ampio spettro di dati clinici dei pazienti, partendo da diversi tipi di cartelle informatizzate. Le informazioni così ottenute hanno costituito la base conoscitiva per lo studio QUASAR e sono state utilizzate per il calcolo di specifici indicatori di qualità dell'assistenza. Sulla scia della lista di indicatori di qualità selezionati da AMD, sono state considerate come "misure di processo" le percentuali di pazienti che avevano ricevuto almeno una volta nel corso degli ultimi 12 mesi il monitoraggio dei seguenti parametri: HbA_{1c}, profilo lipidico (PL) e PA; come "misure di outcome", invece, sono state valutate le percentuali di pazienti che nel corso degli ultimi 12 mesi avevano raggiunto i seguenti target terapeutici: HbA_{1c} ≤ 7%, LDL-C < 100 mg/ml e PA ≤ 130/85 mmHg.

Durante la visita iniziale, è stata inoltre rilevata la PA ed è stato raccolto un campione di sangue per la determinazione centralizzata di HbA_{1c} e PL. La valutazione centralizzata di questi parametri ha consentito di ottenere valori confrontabili per tutti i pazienti arruolati, superando quindi il problema della eterogeneità fra i diversi laboratori. Inoltre, la centralizzazione ha permesso di ottenere informazioni anche su quei pazienti per i quali non era disponibile il dato in cartella, per mancata misurazione del parametro o per mancata registrazione.

Infine, utilizzando un questionario *ad hoc*, compilato ad inizio studio dal responsabile di ogni centro partecipante, sono stati raccolti dati anche sulle caratteristiche strutturali ed organizzative dei SdD. In particolare, sono stati esplorati i seguenti aspetti: numero di medici e infermieri operanti nel servizio; numero di ore lavorative settimanali di medici e infermieri; presenza di altre figure professionali (dietista, psicologo, podologo); presenza di un laboratorio analisi interno alla struttura; possibilità di eseguire *on desk* il test dell'HbA_{1c} e della microalbuminuria; presenza di ambulatori dedicati alla cura e prevenzione delle complicanze cardiologiche, neurologiche e nefrologiche; presenza di gestione integrata con la Medicina Generale e organizzazione di gruppi educativi periodici. I SdD sono stati considerati nelle analisi in base alla loro natura di strutture complesse, semplici o ambulatoriali, come indice del livello (alto, intermedio e basso) di com-

plexità organizzativa. Lo studio è stato approvato dai Comitati Etici di tutti i centri partecipanti.

Analisi statistica

Le variabili continue che descrivono le caratteristiche dei pazienti e dei centri sono espresse come media ± deviazione standard o come mediana e range; le variabili categoriche e gli indicatori di qualità sono invece espressi come frequenze. I confronti tra gruppi si basano sul test di Kruskal-Wallis per le variabili continue e sul test del χ^2 per quelle categoriche.

Inoltre, poiché i pazienti seguiti dallo stesso centro tendono a ricevere una cura analoga, sono stati impiegati modelli di regressione logistica multilivello che tengano conto della natura gerarchica dei dati⁶. Tali modelli hanno permesso di identificare quali fossero gli indicatori di processo e le caratteristiche dei pazienti (variabili di primo livello) e i fattori strutturali/organizzativi (variabili di secondo livello) in grado di predire il raggiungimento dei tre indicatori di outcome intermedio (HbA_{1c} ≤ 7%, PA ≤ 130/85 mmHg e LDL-C ≤ 100 mg/dl) considerati. I risultati sono espressi come Odds Ratio (OR) con i rispettivi Intervalli di Confidenza al 95% (IC 95%). Ogni OR rappresenta la probabilità di aver raggiunto l'outcome esaminato, aggiustando per tutte le altre variabili di primo e secondo livello prese in considerazione.

Risultati

Complessivamente, 78 SdD hanno arruolato 6702 pazienti valutabili. Per quanto riguarda l'analisi delle strutture, 25 centri (32,1%) erano strutture complesse, 42 (53,9%) erano strutture semplici e 11 (14,1%) erano strutture ambulatoriali. Le caratteristiche dei centri suddivise in base al livello di complessità organizzativa/strutturale sono riassunte nella Tabella I. Emerge che nelle strutture complesse, come atteso, era impiegato un numero significativamente più elevato di medici e un numero maggiore di infermieri (la mancata significatività statistica è influenzata dal numero relativamente ridotto di strutture considerate). A parte che per la presenza dello psicologo, più frequentemente disponibile nelle strutture complesse, le tre tipologie di centri non differivano in maniera sostanziale per la presenza delle altre figure specialistiche esaminate (podologo e dietista), mentre per quanto concerne gli ambulatori dedicati alla cura di specifici aspetti della malattia, le differenze più marcate tra i centri riguardavano la presenza di ambulatori per il diabete gestazionale, la retinopatia e la nefropatia.

Nella stessa Tabella si evidenzia come il livello di complessità sembri influenzare maggiormente gli indicatori di processo, cioè la quota di pazienti che ogni anno riceveva il monitoraggio dell'HbA_{1c}, della pressione arteriosa e del profilo lipidico; al contrario, le differenze tra le tre tipologie di struttura nelle percentuali di pazienti che raggiungevano i diversi *target* terapeutici considerati sembrano essere meno pronunciate.

Le caratteristiche dei pazienti sono riassunte nella Tabella II, in accordo agli anni di durata del diabete. Il 37,1% dei pazienti aveva una durata di diabete inferiore a 5 anni, il 24,9% una durata compresa tra 5 e 10 anni, il 14,5% tra 10 e 15 anni e il 23,5%

una durata maggiore di 23,5 anni. Come atteso, all'aumentare della durata media di malattia, il valore medio di HbA_{1c} aumentava da 7,0 a 7,7% e la quota di pazienti a *target* si riduceva dal 54,4 al 29,2% (Tab. II). Per quanto riguarda la terapia antidiabetica, come atteso, la percentuale di pazienti trattati con insulina aumentava all'aumentare della durata, ma la quota di pazienti a *target* rimaneva piuttosto insoddisfacente.

Analizzando inoltre la quota di pazienti a *target* di HbA_{1c} in base

al tipo di trattamento antidiabetico, è emerso che una quota significativa di soggetti con valori inadeguati era presente in tutte le classi di trattamento: infatti, il 15% dei soggetti in sola dieta, il 52,8% di quelli in trattamento con ipoglicemizzanti orali, il 78% di quelli trattati con insulina e l'82,3% dei soggetti trattati con iporali e insulina in associazione avevano livelli di HbA_{1c} superiori ai *target* raccomandati. Applicando lo stesso tipo di analisi al sottogruppo di pazienti con durata di malattia inferiore a 5 anni

Tabella I. Caratteristiche dei Centri per tipologia di struttura (n = 78).

	COMPLESSA (n = 25)	SEMPLICE (n = 42)	AMBULATORIALE (n = 11)	p*
CARATTERISTICHE DEI CENTRI				
Numero di medici:				
1-2	28,0%	40,5%	54,6%	0,003
3-4	24,0%	47,6%	45,5%	
> 4	48,0%	11,9%	0%	
Numero di infermieri:				
0-2	32,0%	39,0%	63,6%	0,20
2-4	24,0%	36,6%	18,2%	
> 4	44,0%	24,4%	18,2%	
Ore lavorative settimanali dei medici	53 (34-116)	50 (20-114)	60 (32-86)	0,94
Ore lavorative settimanali degli infermieri	49 (30-108)	72 (36-108)	50 (32-82)	0,87
Presenza di dietista	68,0%	64,3%	63,6%	0,95
Presenza di podologo	32,0%	19,1%	36,4%	0,34
Presenza di psicologo	24,0%	14,3%	0%	0,18
Ambulatori dedicati interni alla struttura	80,0%	73,8%	63,6%	0,58
Retinopatia	36,0%	14,3%	9,1%	0,06
Complicanze cardiovascolari	40,0%	19,0%	27,3%	0,17
Nefropatia	32,0%	16,7%	0%	0,07
Disfunzione erettile	20,0%	16,7%	0%	0,29
Diabete gestazionale	60,0%	35,7%	9,1%	0,01
Incontri educativi periodici con i pazienti	48,0%	38,1%	45,5%	0,71
Esami <i>on desk</i>	72,0%	78,6%	72,7%	0,81
Laboratorio interno alla struttura	52,0%	42,9%	45,5%	0,77
Gestione integrata con la Medicina Generale	44,0%	40,5%	63,6%	0,39
Possibilità di ricovero	80,0%	64,3%	9,1%	0,0003
INDICATORI DI PROCESSO				
HbA _{1c}	78,4%	75,7%	56,7%	< 0,0001
PL	49,4%	41,9%	41,6%	< 0,0001
PA	73,1%	72,8%	54,7%	< 0,0001
Nefropatia	36,1%	27,4%	32,9%	< 0,0001
INDICATORI DI OUTCOME INTERMEDIO				
HbA _{1c} ≤ 7%	66,8%	66,0%	62,1%	0,17
LDL-C < 100 mg/dl	31,0%	28,8%	30,3%	0,32
PA ≤ 130/85 mmHg	43,2%	33,3%	38,2%	< 0,0001
ACR** < 30 mg/g	19,8%	21,7%	18,9%	0,18

I dati sono espressi come frequenza (%) o mediana (range). * Test di Kruskal-Wallis. ** Rapporto albuminuria/creatininuria.

Tabella II. Caratteristiche dei pazienti per classi di durata del diabete (n = 6702).

	< 5 ANNI	5-10 ANNI	10-15 ANNI	> 15 ANNI	p*
Durata (anni)	2,5 ± 1,7	7,7 ± 1,4	12,8 ± 1,4	22,8 ± 6,2	< 0,0001
HbA _{1c} ≤ 7%	54,4	39,6	31,1	29,2	< 0,0001
PA ≤ 130/85 mmHg	40,8	38,5	35,8	32,3	< 0,0001
LDL-C < 100 mg/dl	32,4	37,7	38,5	40,0	0,003
Colesterolo totale ≤ 200 mg/dl	59,5	64,6	66,0	68,5	0,0001
HDL > 40 (M) o > 50 (F) mg/dl	65,3	63,1	68,3	68,8	0,08
Trigliceridi ≤ 150 mg/dl	62,2	63,3	68,6	72,0	< 0,0001
Età (anni)	61,6 ± 9,7	63,5 ± 8,8	64,9 ± 8,2	67,9 ± 7,9	< 0,0001
Maschi (%)	61,7	58,6	57,8	57,0	0,03
BMI (kg/m ²)	30,4 ± 5,3	29,7 ± 4,7	29,3 ± 4,6	29,0 ± 4,8	< 0,0001
Trattamento antidiabetico (%)					
Solo dieta	15,9	7,0	1,9	1,5	< 0,0001
Iporali	76,6	77,6	69,5	53,9	
Insulina	4,9	8,0	16,2	28,5	
Iporali + insulina	2,6	7,3	12,4	16,1	
HbA _{1c} (%)	7,0 ± 1,4	7,4 ± 1,4	7,7 ± 1,4	7,7 ± 1,3	< 0,0001
Trattamento antiipertensivo (%)	48,2	55,9	55,3	54,8	0,0001
N. farmaci antiipertensivi	1,7 ± 0,9	1,7 ± 0,9	1,9 ± 0,9	1,9 ± 0,9	0,0009
Pazienti trattati con 1 farmaco (%)	49,3	49,2	40,9	42,4	0,0002
Pazienti trattati con 2 farmaci (%)	33,8	32,7	39,4	33,9	
Pazienti trattati con > 2 farmaci (%)	16,9	18,1	19,7	23,6	
PAS (mmHg)	138 ± 18	139 ± 17	141 ± 17	142 ± 18	< 0,0001
PAD (mmHg)	82 ± 9	81 ± 9	81 ± 9	80 ± 9	< 0,0001
Trattamento ipolipemizzante (%)	32,1	37,6	35,4	34,1	0,26
LDL-C (mg/dl)	116 ± 34	112 ± 33	109 ± 33	108 ± 31	< 0,0001
Colesterolo totale (mg/dl)	194 ± 39	189 ± 38	187 ± 39	186 ± 38	< 0,0001
HDL-C (mg/dl)	50 ± 13	50 ± 14	50 ± 13	52 ± 13	0,0026
Trigliceridi (mg/dl)	157 ± 153	151 ± 95	138 ± 73	134 ± 78	0,0002
Microalbuminuria (ACR ≥ 30 mg/g) (%)	12,5	17,4	18,7	17,9	< 0,0001
Macroalbuminuria (ACR > 300 mg/g) (%)	3,0	4,4	5,5	6,8	

I dati sono espressi come frequenza (%) o media ± ds. * Test di Kruskal-Wallis.

è emerso che il quadro complessivo era solo lievemente migliore: infatti, il 12,6% dei soggetti in sola dieta, il 44,3% di quelli in trattamento con ipoglicemizzanti orali, il 56,9% di quelli trattati con insulina e il 67,9% dei soggetti trattati con iporali e insulina in associazione non erano a target.

All'aumentare della durata di diabete, analogamente ai valori di HbA_{1c}, anche i livelli di pressione arteriosa sistolici aumentavano da 138 a 142 mmHg (mentre quelli diastolici si riducevano) e la quota di pazienti a target diminuiva dal 40,8% al 32,3% (Tab. II). La quota di pazienti ipertesi trattati con 3 o più farmaci antiipertensivi aumentava significativamente all'aumentare della durata di diabete, tuttavia la media del numero di farmaci antiipertensivi

assunti da ogni paziente e la percentuale di pazienti in politerapia era piuttosto bassa.

Un andamento contrario a HbA_{1c} e pressione arteriosa, invece, si riscontrava per il profilo lipidico, con livelli medi di LDL-C che sembravano ridursi e percentuali di soggetti a target che aumentavano all'aumentare della durata della malattia, pur senza variazioni significative nella quota di soggetti trattati con ipolipemizzanti nei diversi gruppi. Probabilmente il dato è spiegabile come un *bias* di sopravvivenza più che con un'aumentata attenzione verso il controllo lipidico, ma la natura trasversale dei dati non permette di stabilire rapporti di causa-effetto.

Nell'ambito delle regressioni logistiche multilivello (Fig. 1) aggiu-

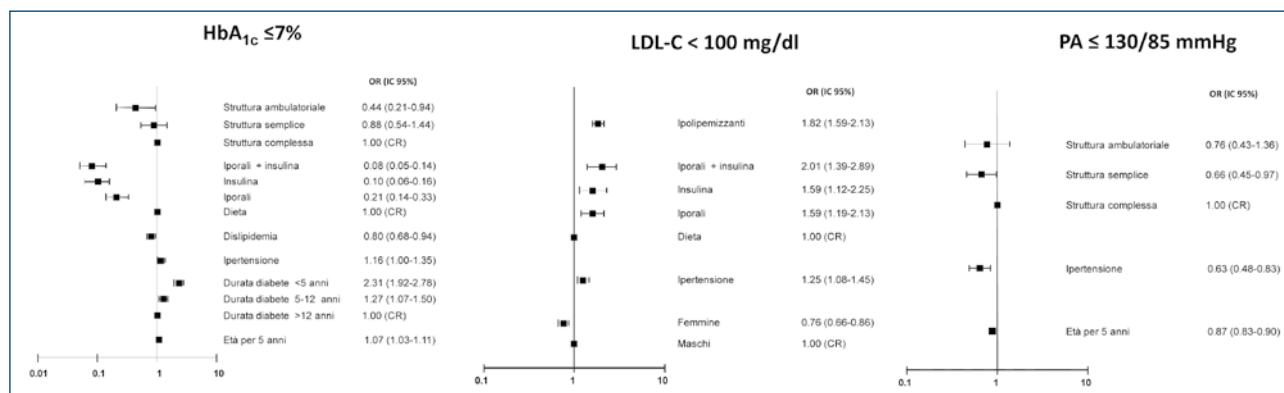


Figura 1.

Modelli multilivello. I risultati sono espressi come OR con i rispettivi IC 95%. Ogni OR rappresenta la probabilità di aver raggiunto l'outcome esaminato, aggiustando per tutte le altre variabili prese in considerazione.

state per tutte le caratteristiche dei pazienti e per gli indicatori di processo, si evidenzia che, dal punto di vista degli indicatori di struttura, i pazienti seguiti presso strutture ambulatoriali avevano una probabilità più bassa del 56% di raggiungere il *target* di HbA_{1c} rispetto ai soggetti seguiti in strutture complesse. Analogamente, i pazienti seguiti in strutture semplici presentavano una probabilità più bassa del 34% di raggiungere il *target* pressorio rispetto a quelli seguiti in strutture complesse. Il raggiungimento del *target* lipidico non era invece influenzato da nessuna delle caratteristiche di struttura valutate. In generale, quindi, solo il livello di complessità globale, ma nessuno degli altri indicatori di struttura esaminati, è risultato associato con due dei tre outcome valutati.

In questi modelli multilivello, inoltre, non è stata evidenziata alcuna correlazione tra il monitoraggio di uno specifico parametro e la probabilità di raggiungere il corrispondente *target* terapeutico. La probabilità di raggiungere i *target* considerati sembrava essere più fortemente spiegata dalle caratteristiche dei pazienti piuttosto che dagli indicatori di struttura e processo esaminati. In particolare, il sesso, la durata del diabete, l'età e la presenza di altri fattori di rischio (ipertensione e/o dislipidemia) rappresentano le caratteristiche dei pazienti che maggiormente influiscono sulla probabilità di raggiungere i *target* terapeutici.

Discussione

Lo studio QUASAR utilizza gli indicatori di qualità della cura del diabete selezionati da AMD. Il quadro che emerge mostra che una larga proporzione di pazienti seguiti nei SdD non raggiunge i *target* desiderati.

Infatti, solo il 44% dei pazienti risulta a *target* metabolico e solo il 37% risulta a *target* lipidico e pressorio. Tuttavia, è importante considerare due aspetti: il primo è che gli indicatori utilizzati in Italia pongono degli obiettivi terapeutici più restrittivi rispetto ad altri set di misura utilizzati, ad esempio, negli Stati Uniti³; il secondo è che i recenti risultati dei trial ACCORD, ADVANCE e VADT⁷⁻¹⁰ hanno evidenziato come perseguire *target* metabolici molto restrittivi (sotto a 6 o 6,5%) non sia associato alla riduzione

delle complicanze micro- e macrovascolari (eccetto un lieve beneficio renale) o sia addirittura dannoso, considerando l'elevato rischio di ipoglicemie, nei pazienti più anziani, con più lunga durata di malattia e, in generale, più complicati.

Queste evidenze suggeriscono che le strade da perseguire per ottimizzare la cura del diabete potrebbero essere: differenziare le linee guida, e quindi gli indicatori, in base al profilo di severità della malattia e, soprattutto, agire precocemente per evitare l'esposizione del paziente ad anni di iperglicemia che rendono cure aggressive inefficaci o addirittura dannose. In altre parole, è importante ridurre l'inerzia terapeutica e intensificare la terapia tempestivamente di fronte a valori metabolici inadeguati. In tale ambito, i dati QUASAR ci mostrano che i pazienti trattati con iporali con livelli elevati di HbA_{1c} sono oltre il 50% e che anche dopo l'introduzione dell'insulina il raggiungimento del *target* metabolico è piuttosto difficoltoso, forse a causa di dosaggi inadeguati. Una situazione analoga è riscontrata anche nei pazienti con durata inferiore a 5 anni, cioè quelli sui quali, alla luce di dati recenti, sembra particolarmente importante agire precocemente per ridurre la perdita della funzione beta-cellulare. In particolare, i recenti risultati dell'UKPDS post-trial¹¹ hanno confermato anche per il diabete di tipo 2 l'esistenza di una "memoria metabolica", per cui una terapia antidiabetica ottimale passa necessariamente attraverso l'intensificazione precoce della terapia e la riduzione della permanenza a *target*. A questo riguardo, nuovi indicatori longitudinali di "persistenza" a *target* e di intensità di trattamento/inerzia potrebbero rappresentare importanti elementi per descrivere in modo più completo la qualità dell'assistenza. D'altra parte, per spiegare come mai non venga evidenziata alcuna correlazione tra indicatori di processo e di esito intermedio, cioè perché monitorare non implichi necessariamente controllare un determinato parametro, sarebbe importante introdurre nuovi indicatori di intensità del trattamento, che tengano conto sia delle attitudini che guidano il medico nello stabilire la strategia terapeutica, sia della compliance e della qualità di vita del paziente. In aggiunta, mentre le iniziative tese alla misurazione della qualità della cura utilizzano normalmente indicatori di processo ed esito intermedio, il QUASAR rappresenta il primo studio europeo che va-

luta anche il ruolo degli indicatori di struttura nel predire il raggiungimento di determinati risultati clinici. Mentre nessuno dei singoli indicatori di struttura valutati (presenza di particolari figure professionali o ambulatori, ore lavorative, disponibilità di specifici servizi) è risultato essere correlato con gli outcome, la complessità strutturale/organizzativa globale dei centri sembra essere associata al raggiungimento dei target di HbA_{1c} e PA, più probabile nelle strutture complesse che in quelle semplici ed ambulatoriali. Il QUASAR, pertanto, indica che un set di indicatori aggiornato dovrebbe tener conto anche degli aspetti strutturali. La difficoltà nell'identificare degli indicatori di struttura validi e soprattutto generalizzabili è probabilmente legata alla peculiarità dell'organizzazione della cura del diabete in Italia rispetto ad altre realtà internazionali. Con il completamento della fase longitudinale, della durata di 5 anni, sarà possibile esplorare in maniera più approfondita quale siano i requisiti minimi che descrivono tale "complessità strutturale/organizzativa" che possono aumentare la probabilità di esiti favorevoli della cura. In conclusione, i dati trasversali dello studio QUASAR mostrano che la complessità strutturale/organizzativa dei centri può avere un ruolo determinante sul raggiungimento di alcuni target (HbA_{1c} e PA) e che tra misure di processo ed esito esiste un gap che potrà essere spiegato solo introducendo nuove misure di intensità di trattamento/inerzia.

Questa esplorazione tra i rapporti che esistono tra diversi tipi di indicatori, che sarà completata nel 2012 con la raccolta degli indicatori di esito finale, contribuirà in maniera determinante al dibattito metodologico su quali siano gli indicatori di qualità più appropriati da utilizzare per una corretta e completa valutazione della qualità dell'assistenza metodologica.

Con lo studio QUASAR, AMD potrà aggiungere un passo fondamentale al percorso complesso innescato negli ultimi anni che include produzione di dati, raccolta periodica, (auto)valutazione e dibattito dei risultati. Tutte queste attività potranno portare ad un miglioramento continuo della qualità dell'assistenza erogata alle persone con diabete seguite dai servizi di diabetologia. I dati ottenuti rappresentano una potenziale risorsa anche per pianificazioni sanitarie e definizione delle strategie ottimali di cura e utilizzo delle risorse.

Ringraziamenti

Lo studio QUASAR è supportato da un finanziamento non-condizionante da parte di GlaxoSmithKline S.p.A., Verona.

Congressi

I risultati della fase trasversale dello studio QUASAR sono stati presentati in occasione di diversi congressi nazionali (Associazione Medici Diabetologi, Sorrento 2007; Società Italiana di Diabetologia: Torino 2008) e internazionali (*American Diabetes Association*, San Francisco 2008 e New Orleans 2009; *European Association for the Study of Diabetes*, Copenhagen 2006 e Vienna 2009).

Bibliografia

- 1 Cimino A, Giorda C, Meloncelli I, Nicolucci A, Pellegrini F, Rossi MC, et al. *Annali AMD 2008. Indicatori di qualità dell'assistenza diabetologica in Italia*. Torino: Edizioni Kino 2008.
- 2 Saaddine JB, Cadwell B, Gregg EW, Engelgau MM, Vinicor F, Imperatore G, et al. *Improvements in diabetes processes of care and intermediate outcomes: United States, 1988-2002*. *Ann Intern Med* 2006;144:465-74.
- 3 Mangione CM, Gerzoff RB, Williamson DF, Steers WN, Kerr EA, Brown AF, et al. TRIAD Study Group. *The association between quality of care and the intensity of diabetes disease management programs*. *Ann Intern Med* 2006;145:107-16.
- 4 <http://www.eucid.eu/eucid/binary/retrieveFile?instanceid=9&itemid=2140&style=home>
- 5 Club Diabete Sicili@. *Five-year impact of a continuous quality improvement effort implemented by a network of diabetes outpatient clinics*. *Diabetes Care* 2008;31:57-62.
- 6 Snijders TAB, Bosker RJ. *Multilevel analysis. An introduction to basic and advanced multilevel modeling*. London: SAGE Publications 1999.
- 7 Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. *Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes*. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
- 8 ADVANCE Collaborative Group. *Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes*. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
- 9 Dluhy RG, McMahon GT. *Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials*. *N Engl J Med* 2008;358:2630-3.
- 10 Studio VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial). Press release dall'ADA su <http://www.diabetes.org/for-media/pr-intense-blood-glucose-control-yields-no-significant-effect-on-cvd-reduction.jsp>
- 11 Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. *10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes*. *N Engl J Med* 2008;359:1565-76.

Quality Assessment Score and Cardiovascular Outcomes in Italian Diabetes Patients Study Group

Lista centri partecipanti (in ordine alfabetico per città):

Carlo Caravaggi, Ileana Poliaghi – Abbiategrasso (MI); Giuseppe Reina – Adrano (CT); Antonino Pipitone, Ezio Bodner, Andrea Bonanome – Adria (RO); Massimo Boemi – Ancona; Paolo Di Bernardino, Paola Colleluori, Valeria Montani, Vincenzo Trosini – Atri (TE); Mario Velussi – Aurisina (TS); Vincenzo Paciotti, Pasquale Alfidì – Avezzano (AQ); Vittorio Bertone, Cristina Capellini, Daniela Camozzi, Erica Remondini – Bergamo; Umberto Valentini, Lilliana Rocca, Antonino Cimino – Brescia; Luciano Carboni, Maria Pia Turco, Alessandro Delogu, Mirella Floris, Maria Grazia Murtas, Laura Farris – Cagliari; Juliette Grosso, Brunella Di Nardo, Loredana Rossi, Antonietta Scialli – Castel di Sangro (AQ); Loris Confortin, Narciso Marin, Mario Lamonica – Castelfranco Veneto (TV); Angelo Boscolo Bariga, Gianni Ballarin, Andrea Nogara, Stefano De Boni – Chioggia (VE); Anna Chiambretti, Riccardo Fornengo, Elena Maria Mularoni – Chivasso (TO); Giosuè Ghilardi, Patrizia Fiorina – Clusone (BG); Clementina Cazzalini – Crema (CR); Gianpaolo Magro – Cuneo; Nicoletta Musacchio, Augusto Lovagnini Scher, Annalisa Gancaterini – Cusano Milanino (MI); Giuseppe Marelli – Desio (MI); Donata Richini, Stefano Molinari – Esine (BS); Luisella Cotti, Gabriella Garrapa, Manuela Montoni, Erica Landini, Lucia Giambartolomei, Barbara Pieretti – Fano (PU); Paolo Foglini, Claudio Bedetta, Elena Tortato, Paola Pantanetti, Rossana Manicotti – Fermo (AP); Anna Leopardi, Cristiana Baggione, Tiziana Pedone, Paolo De Carlo, Cassandra Crescenti – Firenze; Adriana Torri – Garbagnate Milanese (MI); Claudio Taboga, Barbara Catone – Gemona del Friuli (UD); Guglielmo Ghisoni, Francesca Fabbri, Marina Torresan, Roberto Crovetto – Genova; Mauro Rossi, Laura Sambuco, Gigliola Sabbatini, Fabrizio Quadri – Grosseto; Rossella Iannarelli – L'Aquila; Mario Pupillo, Angelo De Luca – Lanciano (CH); Francesco Giannini, Alberto di Carlo, Ilaria Casadidio, Giuliana Simonetti, Sabrina Santini, Chiara Russo, Alba Galli, Marzia Piacentini, Elisa Del Bianco – Lucca; Piero Melandri – Lugo (RA); Cesare Vincenti – Maglie (LE); Luigi Sciangula, Erica Banfi, Alessandra Ciucci, Antonello Contartese, – Mariano Comense (CO); Modestina Albanese – Marina di Gioiosa Jonica (RC); Patrizio Tatti, Donatella Bloise, Patrizia Di Mauro, Leonardo Masselli – Marino (RM); Antonino Lo Presti – Marsala

(TP); Angelo Venezia, Roberto Morea, Giuseppe Lagonigro – Matera; Domenico Cucinotta, Antonino Di Benedetto – Messina; Pietro Pata, Teresa Mancuso – Messina; Gianpaolo Testori, Pietro Rampini, Nadia Cerutti – Milano; Alfredo Zocca, Barbara Aiello – Milano; Carlo Giorda, Marco Comoglio, Roberta Manti, Maria Dora Zecca – Moncalieri (TO); Valeria Manicardi, Massimo Michelini, Lorenzo Finardi – Montecchio Emilia (RE); Salvatore Turco, Anna Amelia Turco, Ciro Iovine, Claudia De Natale – Napoli; Renato Carleo, Adriano Gatti, Raffaele Giannettina, Massimo Gobbo, Michele Bonavita, Eugenio Cresco – Napoli; Luciano Zenari – Negrar (VR); Giovanni Paolo Carlesi – Novi Ligure (AL); Alfonso Gigante, Anna Maria Cicalò, Concetta Clausi, Rossella Cau – Nuoro; Giuseppe Saglietti – Omegna (VB); Giuseppe Mattina – Palermo; Francesco Galeone, Alice Valeria Magiar – Pescia (PT); Donatella Zavaroni, Umberto De Johannon – Piacenza; Adolfo Arcangeli – Prato; Orazio Vasta – Randazzo (CT); Paolo Di Bartolo, Antonio Scaramuzza, Piero Melandri – Ravenna; Domenico Mannino – Reggio Calabria; Celestino Giovannini, Pasqualina Romeo – Reggio Calabria; Emilio Rastelli – Riccione (RN); Alessandro Urbani, Daniela Cappelloni, Anna Gelli, Anna Maria Cianconi – Roma; Sergio Leotta, Concetta Suraci, Maria Altomare, Santina Abbruzzese, Silvia Carletti, Roberto Gagliardi, Natalia Visalli – Roma; Guido Testa, Simonetta Colasanti, Grazia Maria Lombardi – Roma; Rita Amoretti, Fabio Piergiovanni, Fiorella Massimiani, Angela Simonetta, Danila Fava – Roma; Giuseppe Armentano, Maria Grazia Restuccia, Bambina Russo – Rossano (CS); Salvatore De Cosmo – S. Giovanni Rotondo (FG); Giacomo Vespasiani, Ildio Meloncelli, Marianna Galetta, Milena Santangelo, Romina Fani, Lina Clementi – San Benedetto del Tronto (AP); Giorgio Arpaia, Silvestre Cervone, Arcangela Leggieri – San Marco in Lamis (FG); Roberto Sturaro, Maurizio Raffa – Sanremo (IM); Silvana Manfrini, Mariangela Camilloni, Chiara Landi – Senigallia (AN); Italo Tanganelli – Siena; Giovanni Divizia – Spoleto (PG); Maria Bruna Diodati, Barbara Macerola – Sulmona (AQ); Giovanni Cicioni – Terni; Augusto Travaglini, Alessandra Di Gianvito, Patrizia Draghi, Francesca Pinoca, Nadia Nulli – Terni; Paolo Accler, Tiziana Romanelli, Sandro Inchiostro – Trento; Riccardo Candido – Trieste; Mario Vasta, M. Sudano, Maria Grazia Pronti, Gigliola Martinelli – Urbino (PU); Silvio Sposito – Velletri (RM); Alfonso Basso, Elisabetta Brun, Marco Strazzabosco, Maria Simoncini, Consuelo Grigoletto, Francesco Zen, Chiara Alberta Mesturino – Vicenza.

Utilizzo di acarbose nel diabete mellito tipo 2

L'iperglicemia post-prandiale

Fino a pochi anni orsono il trattamento del diabete era basato soltanto sul controllo dell'iperglicemia a digiuno e dell'emoglobina glicata (HbA_{1c}). Oggi sappiamo che anche le escursioni glicemiche post-prandiali rivestono un ruolo fondamentale nel controllo glicemico del diabete mellito, come chiaramente indicato dalle Linee Guida IDF¹. Queste sanciscono in modo inequivocabile che un controllo glicemico ottimale non può essere raggiunto senza un'adeguata gestione della glicemia post-prandiale¹.

Nella storia naturale del diabete la perdita del controllo glicemico post-prandiale rappresenta il passaggio che precede, spesso in modo clinicamente occulto, l'ulteriore deterioramento della funzione beta-cellulare, che a sua volta conduce all'iperglicemia a digiuno².

L'iperglicemia post-prandiale si associa ad un aumento del rischio cardiovascolare tanto da poter addirittura essere considerata "equivalente di rischio cardiovascolare"^{3,4}.

Glicemia a digiuno e glicemia post-prandiale contribuiscono in misura diversa^{2,5} a determinare il valore di emoglobina glicata HbA_{1c} (Fig. 1). È stato calcolato che l'iperglicemia post-prandiale contribuisce in modo preponderante a determinare il valore della glicata nel range compreso tra 7 e 9% (all'incirca per il 70%), mentre al di sopra di tale valore fornisce un contributo inferiore, mentre risulta più importante l'iperglicemia a digiuno⁵⁻⁷ (>10,2%) (Fig. 2).

Ne consegue che per ottenere un controllo glicemico ottimale⁷ è necessario trattare contemporaneamente sia la glicemia post-prandiale che quella a digiuno per qualsiasi livello di HbA_{1c} .

Livelli di glicemia e di HbA_{1c} di riferimento

Vi è una sostanziale concordanza nelle Linee Guida delle varie società scientifiche internazionali sui valori ottimali di glicata e di glicemia a digiuno, mentre invece esistono alcune differenze per quanto riguarda il valore ottimale della glicemia post-prandiale⁷. Un obiettivo ragionevole da ottenere nei pazienti diabetici è rappresentato dal raggiungimento di valori di glicemia a 2 ore dopo il pasto inferiori a 140 mg/dl.

In pazienti con livelli glicemici moderatamente elevati, la glicemia post-prandiale può rappresentare un indicatore migliore del controllo glicemico rispetto alla glicemia a digiuno e la riduzione delle variazioni glicemiche post-prandiali risulta più efficace rispetto al controllo dell'iperglicemia a digiuno nel migliorare i valori di HbA_{1c} ⁸.

Controllo dell'iperglicemia post-prandiale

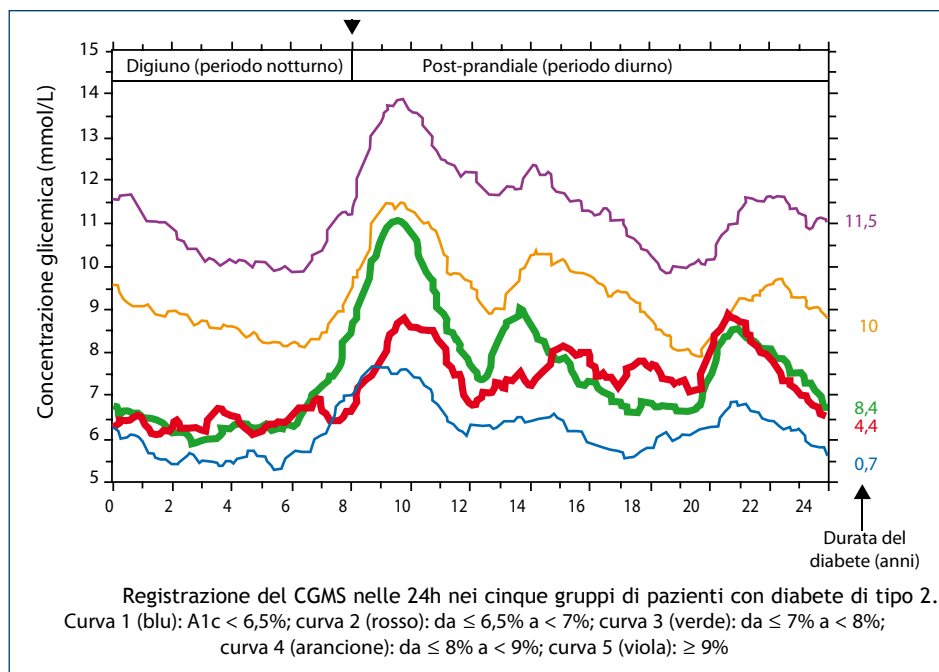
Le opzioni terapeutiche che permettono di controllare la glicemia post-prandiale sono rappresentati dai secretagoghi insulari ad azione rapida come la repaglinide, dagli analoghi dell'insulina ad azione rapida e dagli inibitori dell'assorbimento intestinale dei carboidrati come acarbose.

La repaglinide, strutturalmente diversa dalle sulfoniluree, presenta un meccanismo d'azione simile (stimolazione della secrezione di insulina), simile efficacia e simile profilo di effetti indesiderati, seppur l'incidenza di ipoglicemia sembri essere lievemente inferiore.

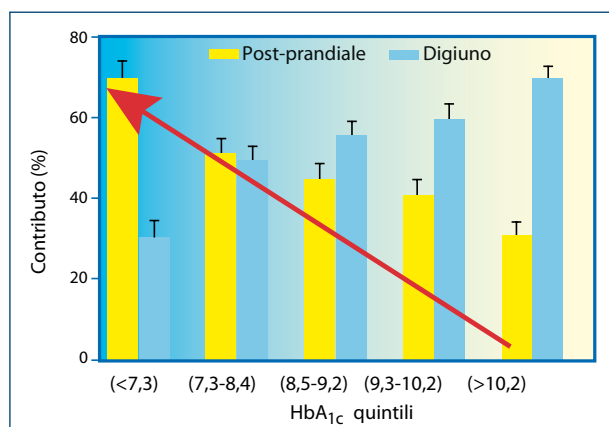
Nel 2007, lo studio 4T⁸ ha comparato l'efficacia di insulina bifasica, insulina prandiale e basale (Fig. 3) nel ridurre i valori di HbA_{1c} , di glicemia a digiuno e di glicemia post-prandiale. Tutte e tre

Sandro Gentile

Cattedra di Medicina Interna
Seconda Università di Napoli

**Figura 1.**

La glicemia post-prandiale e la glicemia a digiuno contribuiscono in misura diversa ai profili glicemici giornalieri a secondo del valore di HbA_{1c} proprio di ciascun soggetto (da Monnier 2007, mod.)².

**Figura 2.**

Contributo relativo dell'iperglicemia post-prandiale e dell'iperglicemia a digiuno al determinismo dei valori di HbA_{1c} in soggetti con diabete mellito tipo 2 a diversi livelli di compenso metabolico (da Monnier 2003, mod.)⁶.

le preparazioni di insulina migliorano significativamente i parametri considerati, sebbene con diversa farmacocinetica. In particolare, l'insulina prandiale esercita un effetto pronto e potente sulla glicemia post-prandiale ma è responsabile di un numero maggiore di episodi ipoglicemici rispetto alle altre due molecole.

Controllo dell'iperglicemia con acarbose

Acarbose è un inibitore dell' α -glucosidasi (enzima responsabile della scissione a livello intestinale delle molecole di carboidra-

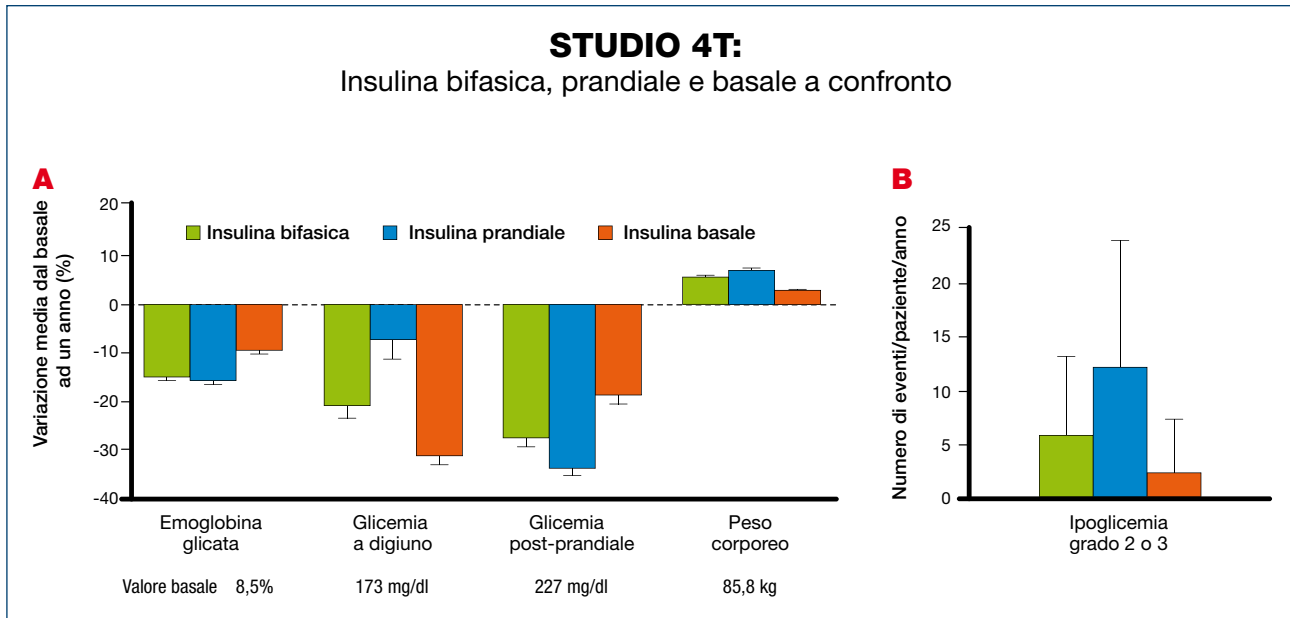
ti complessi) che agisce rallentando e riducendo l'assorbimento intestinale di carboidrati ed è quindi attivo prevalentemente sulla glicemia post-prandiale⁹ (Fig. 4). Meno del 2% della dose terapeutica di acarbose viene assorbito a livello intestinale e, per il peculiare meccanismo d'azione, risulta attivo nel controllo dell'iperglicemia post-prandiale.

Acarbose, utilizzato in monoterapia e valutato sulla base di studi controllati e valutazioni post-marketing su migliaia di pazienti, è in grado di ridurre i livelli di emoglobina glicata di circa l'1,3%¹¹, risultando efficace sia sui livelli glicemici medi che sulle loro escursioni giornaliere¹². Tuttavia sono presenti in letteratura valutazioni non sempre concordanti sulla potenza di acarbose, verosimilmente dipendenti dal fatto che la modalità di somministrazione risulta un fattore critico nel determinarne l'efficacia, non sempre descritto negli studi di efficacia. Infatti ha massima efficacia se assunto qualche minuto o subito prima del pasto, piuttosto che 30 minuti prima o durante un pasto standard, come è chiaramente dimostrato dalla Figura 5, in cui è evidente una riduzione di effetto pari al 50% se assunto 30 minuti prima del pasto¹³.

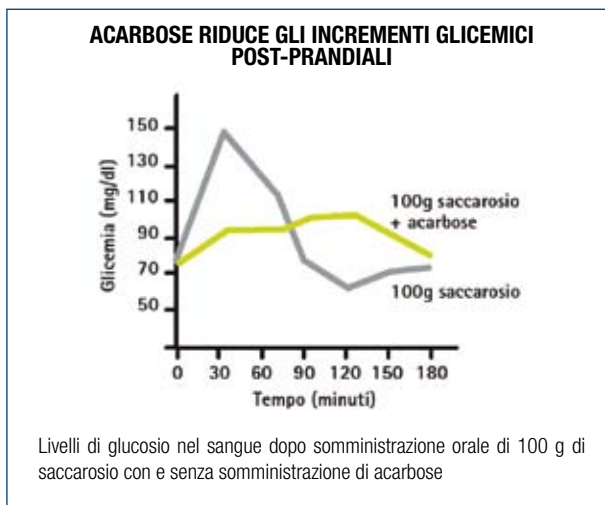
Le Linee Guida ADA/EASD 2009 indicano chiaramente che l'intervento iniziale nel trattamento del diabete mellito tipo 2 non risulta efficace se basato solo sulla correzione degli stili di vita ma è necessario integrarla con un trattamento farmacologico¹⁴.

Studi clinici controllati con acarbose

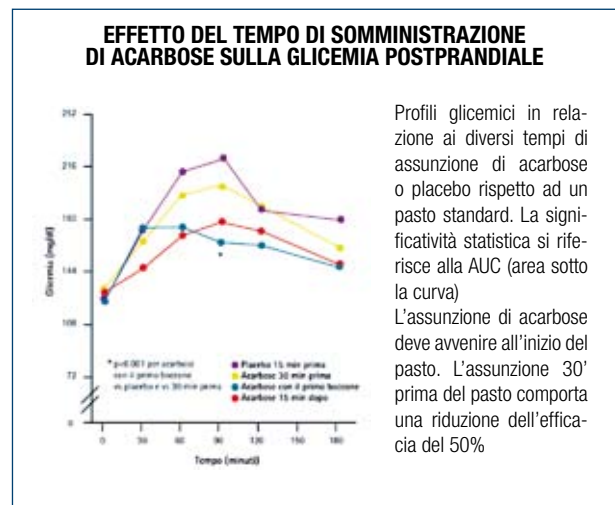
Pochi ipoglicemizzanti orali possono vantare una serie di studi clinici controllati al loro attivo come acarbose. In vari studi si è dimostrato significativamente più efficace del placebo, sia usato in monoterapia¹⁵, che in associazione con metformina¹⁶ o con

**Figura 3.**

Studio 4 T: insulina bifasica, insulina prandiale e basale a confronto (da Holman 2007, mod.)⁸.

**Figura 4.**

La somministrazione di acarbose riduce i livelli glicemici post-prandiali.

**Figura 5.**

Effetto del tempo di somministrazione di acarbose sulla glicemia post-prandiale (da Rosak 1995, mod.)¹³.

sulfoniluree¹⁷ o insieme all'insulina¹⁸, risultando attivo su HbA_{1c}, glicemia a digiuno e post-prandiale (Tab. I). Da questi studi è anche evidente come acarbose risulti associabile con tutti gli altri ipoglicemizzanti orali, compresa l'insulina, consentendo di ottenere un vantaggio aggiuntivo, non inferiore a quello dei glitazoni o delle sulfoniluree¹⁹ e fornendo un'opzione terapeutica aggiuntiva rispetto a quanto enunciato dalle Linee Guida, nei pazienti non più responsivi al trattamento con metformina. Anche il confronto con repaglinide²⁰ ha documentato come entrambi i farmaci riducono in maniera simile i valori di HbA_{1c}, di

glicemia post-prandiale e di glicemia a digiuno, ma che soltanto acarbose riduce significativamente i livelli di insulinemia a digiuno e l'HOMA index, dimostrando di avere un effetto più globale sul metabolismo glicemico.

Per quanto riguarda i nuovi antidiabetici orali, come gli analoghi di GLP-1 e gli inibitori dell'enzima DPP-IV, non sembrano esservi differenze di efficacia tra questi ultimi e acarbose. Gli analoghi del GLP-1 riducono di livelli di emoglobina glicata di circa l'1%, mentre gli inibitori DPP-IV di circa lo 0,7%²¹. Gli inibitori di DPP-IV hanno un'efficacia inferiore alla metformina e lievemente

Tabella I. Effetti di acarbose (da Lebovitz 1998, mod.)²⁶.

PARAMETRI	ACARBOSE		PLACEBO	
	BASALE	FINALE	BASALE	FINALE
HbA _{1c} (%)	8,48	7,91	8,5	8,51
Glicemia a digiuno (mg/dl)	193,1	182,7	194,4	197,6
Glicemia postprandiale a 1 ora (mg/dl)	271,0	251,2	276,0	285,8
Glicemia postprandiale a 2 ore (mg/dl)	250,6	197,0	250,0	238,8
Trigliceridi (mg/dl)	215,1	194,7	211,0	214,7
Peso (kg)	81,3	80,2	80,5	79,7
BMI (kg/m ²)	28,8	28,4	28,5	28,3
Pressione sistolica (mmHg)	139,5	136,8	136,6	135,9

p < 0,05 per tutti i parametri riportati

inferiore alle sulfoniluree ma sovrapponibile ad acarbose e a rosiglitazone²²⁻²⁴. Va tuttavia considerato che queste nuove classi di ipoglicemizzanti sono apparsi da poco sullo scenario clinico e, costi a parte, non dispongono di un'ampia documentazione clinica paragonabile ad acarbose.

Effetti extra-glicemici

Acarbose, oltre ad essere efficace come ipoglicemizzante, possiede anche effetti extraglicemici diretti, come documentato da una metanalisi di 7 studi¹⁹ a lungo termine, in cui acarbose riduce significativamente il rischio di infarto e di eventi cardiovascolari^{18,23}. Una caratteristica singolare di acarbose è rappresentata dal fatto che non venendo praticamente assorbito a livello intestinale, determina un'azione specifica sulla flora batterica residente, inducendo una proliferazione di quella saccharolitica ed una riduzione di quella proteolitica, determinando quindi una minore produzione di ammonio intestinale ed un'accelerazione del transito. Queste caratteristiche peculiari rendono acarbose molto utile ai non pochi diabetici affetti contemporaneamente anche da cirrosi epatica²⁵. Infatti il trattamento con acarbose in questi pazienti, oltre a controllare l'iperglicemia postprandiale, esercita un effetto migliorativo anche sull'encefalopatia porto-sistemica da cui sono frequentemente affetti²⁶.

Impieghi in condizioni particolari

La caratteristica farmacocinetica di acarbose, per lo scarso assorbimento sistemico, la rendono molto utile anche nei pazienti con insufficienza epatica e renale da lieve a moderata. L'assorbimento sistemico trascurabile e la conseguente teorica assenza di tossicità andrebbero considerati anche in pazienti dializzati o in donne in gravidanza (indicazione off-label). Per lo stesso motivo potrebbe trovare indicazione anche in pazienti gastroresecati con *dumping syndrome*, nei quali vi è un assorbimento rapido e tumultuoso, in grado di determinare rischio di ipoglicemia reattiva.

Acarbose si è dimostrato efficace anche nella prevenzione primaria del diabete tipo 2. Più precisamente, è in grado di ridurre significativamente la percentuale di soggetti con prediabete (IGT o ridotta tolleranza glicidica al carico orale di glucosio) che nel tempo diventano diabetici. Il suo utilizzo in fase precoce ha dimostrato una elevata efficacia in prevenzione primaria²⁷ (meno 30% nuovi casi di diabete) ma anche nel ridurre gli eventi cardiovascolari in questi pazienti comunque esposti a tale rischio²⁷⁻²⁸.

Effetti collaterali e sicurezza d'uso

I principali effetti indesiderati di acarbose si realizzano a livello intestinale, provocando principalmente meteorismo e flatulenza e, con minor frequenza, dolori addominali e diarrea. Questi effetti gastrointestinali vanno da lievi a moderati, sono diretta conseguenza al meccanismo d'azione del farmaco e rappresentano un fenomeno transitorio. Infatti, la più protratta presenza di carboidrati indigeriti nella parte terminale dell'intestino tenue causata dal farmaco, stimola l'attività degli enzimi digestivi e, quindi, con il passare del tempo, anche i tratti distali dell'intestino fino al colon sono in grado di scindere i carboidrati complessi indigeriti cosicché la produzione di gas tende a scomparire^{12,29}.

A causa di questi possibili effetti indesiderati è stato sperimentato che nella *starting therapy* è consigliabile utilizzare dosi basse, attuando poi un aumento graduale del dosaggio.

Si potrebbe pensare di considerare la flatulenza come un utile indicatore di un'eccessiva assunzione di carboidrati così come un'aumentata peristalsi potrebbe risolvere i problemi di stipsi che spesso accompagnano tanti diabetici.

Nell'associazione di acarbose con metformina non vi è potenziamento reciproco degli effetti gastrointestinali¹⁶.

Acarbose non determina un aumento significativo dell'insulinemia e quindi il suo impiego non presenta alcun rischio di ipoglicemia. In conclusione, possiamo dire che acarbose presenta un profilo di sicurezza molto elevato nei pazienti con diabete mellito tipo 2, confermato da numerosi studi clinici e da più di 10 anni di sorveglianza post-marketing²⁸.

Bibliografia

- ¹ IDF Guideline. *Guideline for management of postmeal glucose*. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation (IDF) 2007. www.idf.org.
- ² Monnier L, Colette C, Dunseath GJ, Owens DR. *The loss of postprandial glycemic control precedes stepwise deterioration of fasting with worsening diabetes*. Diabetes Care 2007;30:263-9.
- ³ Cavalot F, Petrelli A, Traversa M, Bonomo K, Fiora E, Conti M, et al. *Postprandial blood glucose is a stronger predictor of cardiovascular events than fasting blood glucose in type 2 diabetes mellitus, particularly in women: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes study*. J Endocrinol Metabolism 2005;91:813-9.
- ⁴ Esposito K, Giugliano M, Nappo F, Marfella R, for The Campanian Postprandial Hyperglycemia Study Group. *Regression of carotid atherosclerosis by control hyperglycemia postprandial in type 2 diabetes mellitus*. Circulation 2004;110:214-9.
- ⁵ Woerle HJ, Neumann C, Zschau S, Tenner S, Irsigler A, Schirra J, et al. *Impact of fasting and postprandial glycemia on overall glycemic control in type 2 diabetes Importance of postprandial glycemia to achieve target HbA1c levels*. Diabetes Res Clin Pract 2007.
- ⁶ Monnier L, Lapinski H, Colette C. *Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA_{1c}*. Diabetes Care 2003;26:881-5.
- ⁷ Voo V, Shestakova V, Orskov C, Ceriello A. *Targets and Tactics: the relative importance of HbA_{1c}, fasting and postprandial plasma glucose levels to glycaemic levels control in type 2 diabetes*. Int J Clin Pract 2008;62:1935-42.
- ⁸ Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, Davies MJ, Keenan JF, Paul S, Levy JC; 4-T Study Group. *Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes*. N Engl J Med 2007;357:1716-30.
- ⁹ Caspary WF. *Sucrose malabsorption in man after ingestion of alpha-glucosidase inhibitor*. Lancet 1978;1:1231-3.
- ¹⁰ Hoffmann J, Spengler M. *Efficacy of 24-week monotherapy with acarbose, metformin, or placebo in dietary-treated NIDDM patients: the Essen-II Study*. Am J Med 1997;103:483-90.
- ¹¹ Spengler M, Schmitz H, Landen H. *Evaluation of the efficacy and tolerability of acarbose in patients with diabetes mellitus: a postmarketing surveillance study*. Clinical Drug Investigation 2005;25:651-9.
- ¹² Coniff RF, Shapiro JA, Robbins D, Kleinfeld R, Seaton TB, Beisswenger P, McGill JB. *Reduction of glycosylated hemoglobin and postprandial hyperglycemia by acarbose in patients with NIDDM. A placebo-controlled dose-comparison study*. Diabetes Care 1995;18:817-24.
- ¹³ Rosak C, Nitzsche G, König P, Hofmann U. *The effect of the timing and the administration of acarbose on postprandial hyperglycaemia*. Diabetic Medicine 1995;12:979-84.
- ¹⁴ Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al.; American Diabetes Association; European Association for Study of Diabetes. *Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes*. Diabetes Care 2009;32:193-203.
- ¹⁵ Hasche H, Mertes G, Bruns C, Englert R, Genthner P, Heim D, et al. *Effects of acarbose treatment in Type 2 diabetic patients under dietary training: a multicentre, double-blind, placebo-controlled, 2-year study*. Diabetes Nutrition & Metabolism 1999;12:277-85.
- ¹⁶ Phillips P, Karrasch J, Scott R, Wilson D, Moses R. *Acarbose improves glycemic control in overweight type 2 diabetic patients insufficiently treated with metformin*. Diabetes Care 2003;26:269-73.
- ¹⁷ Willms B, Ruge D. *Comparison of acarbose and metformin in patients with Type 2 diabetes mellitus insufficiently controlled with diet and sulphonylureas: a randomized, placebo-controlled study*. Diabet Med 1999;16:755-61.
- ¹⁸ Kelley DE, Bidot P, Freedman Z, Haag B, Podlecki D, Rendell M, et al. *Efficacy and safety of acarbose in insulin-treated patients with type 2 diabetes*. Diabetes Care 1998;21:2056-61.
- ¹⁹ Hanefeld M, Cagatay M, Petrowsch 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.
- ²⁰ Monami M, Lamanna C, Marchionni N, Manucci E. *Comparison of different drugs as add-on treatments to metformin in type 2 diabetes: a meta-analysis*. Diabetes Res Clin Pract 2008;79:196-203.
- ²¹ Amori RE, Lau J, Pittas AG. *Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis*. JAMA 2007;298:194-206.
- ²² Derosa G, Salvadeo SA, D'Angelo A, Ferrari I, Mereu R, Palumbo I, et al. *Metabolic effect of repaglinide or acarbose when added to a double oral antidiabetic treatment with sulphonylureas and metformin: a double-blind, cross-over, clinical trial*. Curr Med Res Opin 2009;25:607-15.
- ²³ Ceriello A, Hanefeld M, Leiter L, Monnier L, Moses A, Owens D, et al. *Postprandial glucose regulation and diabetic complications*. Arch Intern Med 2004;164:2090-5.
- ²⁴ Mikhail N. *Incretin mimetics and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in clinical trials for the treatment of type 2 diabetes*. Expert Opin Investig Drugs 2008;17:845-53.
- ²⁵ Kihara Y, Ogami Y, Tabaru A, Unoki H, Otsuki M. *Safe and effective treatment of diabetes mellitus associated with chronic liver diseases with an alpha-glucosidase inhibitor, acarbose*. J Gastroenterol 1997;32:777-82.
- ²⁶ Gentile S, Guarino G, Romano M, Alagia IA, Fierro M, Annunziata S, et al. *A randomized controlled trial of acarbose in hepatic encephalopathy*. Clin Gastroenterol Epatol 2005;3:184-91.
- ²⁷ Chiasson JL. *Acarbose for the prevention of diabetes, hypertension, and cardiovascular disease in subjects with impaired glucose tolerance: the Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (STOP-NIDDM) Trial*. Endocrinol Pract 2006;12(Suppl 1):25-30.
- ²⁸ 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.
- ²⁹ Lebovitz HE. *Glucosidase inhibitors as agents in the treatment of diabetes*. Diabetes Rev 1998;6:132-45.

ADVANCE: nuove evidenze nella lotta contro le complicanze del diabete

IDF CONGRESS 2009, Montreal, Canada

ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease*), il più grande trial clinico mai realizzato su pazienti diabetici di tipo 2, segna una strategia terapeutica precisa per ottenere un controllo glicemico efficace e sicuro, in grado di ridurre il rischio di gravi complicanze ¹.

I nuovi risultati dello studio, presentati al congresso IDF (*International Diabetes Federation*), confermano che l'efficacia e la sicurezza del controllo glicemico intensivo ottenuto con l'uso di gliclazide a rilascio modificato (RM) vengono mantenute in un ampio range di popolazione ¹.

"Il controllo intensivo dei livelli di glucosio tramite un regime basato su gliclazide RM si è rivelato efficace nel ridurre i livelli di HbA_{1c}, indipendentemente dall'età, dalla durata della malattia, dal sesso, dal BMI o dai livelli di HbA_{1c} all'inizio dello studio, e anche dalla terapia pregressa", ha detto Sophia Zoungas del *George Institute for International Health*, Australia, e ricercatrice dello studio ADVANCE. "Il regime basato su gliclazide RM è stato tollerato bene, con tassi molto bassi di ipoglicemia grave e senza alcun aumento di peso".

Lo studio ADVANCE ha dimostrato che il controllo intensivo con gliclazide RM riduce il rischio combinato di eventi micro e macrovascolari, principalmente attraverso la riduzione dell'insorgenza di nefropatia diabetica ².

Inoltre, metanalisi e studi osservazionali di recente pubblicazione, sembrano confermare un altro importante dato di ADVANCE: nei pazienti in terapia con gliclazide RM il rischio di incorrere in eventi cardiovascolari maggiori è stato tendenzialmente ridotto, rispetto ai pazienti in trattamento standard ².

Infatti, in una recente meta-analisi di quattro trial clinici ³, inclusi ADVANCE e ACCORD, il rischio di eventi cardiovascolari maggiori è stato ridotto del 9% nei pazienti in terapia intensiva, soprattutto grazie ad una riduzione del 15% dei casi di infarto del miocardio.

Altri dati da numerosi studi osservazionali o registri nazionali (che includono oltre 70.000 diabetici di tipo 2) confermano che nei bracci che includono pazienti in trattamento con gliclazide RM, il rischio di mortalità è maggiormente ridotto, rispetto ad altre strategie terapeutiche ^{4,5}.

"ADVANCE è una miniera di informazioni cliniche preziose", ha concluso John Chalmers del *George Institute for International Health*, Australia, e ricercatore principale di ADVANCE. "Per questo motivo, intendiamo continuare il follow-up dei pazienti ADVANCE, certi che ADVANCE-ON ⁶ si dimostrerà fondamentale per definire la futura terapia clinica delle decine di milioni di persone che in tutto il mondo sono affette da diabete di tipo 2."

Ulteriori nuovi dati

Al congresso IDF, i ricercatori ADVANCE hanno presentato anche importanti risultati concernenti i fattori di previsione del rischio cardiovascolare in questa popolazione ⁷.

Età al momento della diagnosi, durata del diabete, sesso, ipertensione trattata, fibrillazione atriale, retinopatia, livelli di HbA_{1c}, rapporto albumina/creatinina e livelli di colesterolo non HDL, sono stati individuati come importanti fattori predittivi di eventi cardiovascolari. Utilizzando queste variabili, i ricercatori ADVANCE hanno sviluppato un nuovo strumento predittivo del rischio, preparando la strada ad una nuova "carta del rischio" che potrebbe rivelarsi più utile per la popolazione attuale, in confronto a strumenti predittivi di rischio più vecchi, come i modelli Framingham e UKPDS ⁷.

Bibliografia

- ¹ Chalmers J, Zoungas S, Ninomiya T, et al. *New results from ADVANCE*. IDF Congress Invited Talk, Montreal, Canada, 22 October 2009.
- ² The ADVANCE Collaborative Group. *Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes*. N Engl J Med 2008;358:2560-72.
- ³ Turnbull F, Abraira C, Anderson R, Byington R, Chalmers J, et al. *Intensive glucose control, and macrovascular outcomes in type 2 diabetes*. Diabetologia 05 August 2009 ePub ahead of print.
- ⁴ Schramm TK. Eur Heart J 2009;30(Suppl):304 (Abstract ESC Congress 2009).
- ⁵ Khalangot M, et al. Diabetes Res Clin Pract 2009 Sep 29 ePub ahead of print.
- ⁶ Zoungas S, Patel A, Neal B, et al. *ADVANCE-ON: a post-trial observational study*. Oral presentation, IDF Congress, Montreal, Canada, 21 October 2009.
- ⁷ Kengne AP, Patel A, Colagiuri S, et al. *Derivation of the ADVANCE models for predicting the risk of major cardiovascular disease in people with diabetes*. Oral presentation, IDF Congress, Montreal, Canada, 20 October 2009.

Risposte ai precedenti questionari n. 3, vol. 9, 2009

Esame doppler e diabete. Razionale di prescrizione e indicatori di qualità • O. Urbano, U. Alecci

1. Qual è l'esame di primo livello nell'iter diagnostico del paziente con sospetta arteriopatia diabetica?

- a. eco color doppler
- b. tensiometria con doppler cw**
- c. angiografia
- d. angio-RM

2. Quale delle seguenti caratteristiche è tipica dell'arteriopatia diabetica:

- a. multisegmentale e colpisce preferibilmente le arterie distali**
- b. è più precoce**
- c. è più frequente nel sesso femminile
- d. ha una tipica localizzazione prossimale (aorto-iliaca)

3. L'arteriopatia diabetica è spesso asintomatica:

- a. per la neuropatia periferica**
- b. per la calcificazione parietale
- c. per la localizzazione più distale
- d. per lo scarso sviluppo dei circoli collaterali

4. Quando è indicato effettuare una valutazione con tensiometria doppler nel diabetico:

- a. in tutti i casi
- b. quando sono presenti segni clinici di ischemia**
- c. nei diabetici da più di 20 anni**
- d. se presenti segni di neuropatia

5. In caso di ABI di 0,7 qual è il prossimo step diagnostico:

- a. eco color doppler arti inferiori**
- b. angiografia
- c. angio-RM o angio-TC
- d. pletismografia

Razionale prescrittivo degli esami di II livello per il rischio cardiovascolare nei pazienti diabetici. Una malattia sistemica richiede un'indagine polidistrettuale • M. Zedde, G. Armentano

1. Quale fra i seguenti strumenti può essere utilizzato per la diagnosi di stenosi carotidea?

- a. eco color doppler
- b. angio RM
- c. angio TC
- d. tutti i precedenti**
- e. nessuno dei precedenti

2. Qual è il timing dall'evento acuto entro cui la rivascolarizzazione carotidea dà il maggior beneficio?

- a. 14 gg**
- b. 28 gg
- c. 48 gg
- d. 120 gg

3. Quale dei seguenti valori di ABI è patologico?

- a. 1,0
- b. 0,8
- c. 0,3
- d. a e b
- e. b e c**

4. In quale dei seguenti stadi di arteriopatia degli arti inferiori è necessario un pronto invio presso struttura angiologica?

- a. stadio I
- b. stadio II
- c. stadio IV**
- d. tutti i precedenti
- e. nessuno dei precedenti