

**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI
GENOVA**

FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di laurea specialistica in medicina e chirurgia

ANNO ACCADEMICO 2008-2009



Tesi di laurea

IL MEDICO DI MEDICINA GENERALE E LA

NEFROPATIA DIABETICA:

***studio sui comportamenti prescrittivi diagnostico-
terapeutici di un gruppo di medici genovesi***

Relatore

Chiar.mo Dott. Andrea Stimamiglio

Candidata

Giulia Marta Tuletti

INDICE

I. INTRODUZIONE	Pag.
1. IL DIABETE MELLITO	
1.1. Definizione	4
1.2. Classificazione	4
1.3. Epidemiologia	6
1.4. Patogenesi	
- Diabete di tipo 1	8
- Diabete di tipo 2	10
1.5. Fisiopatologia	12
1.6. Clinica	12
1.7. Diagnosi	13
1.8. Screening	14
1.9. Complicanze	
- Acute	15
- Croniche	17
1.10. Patogenesi delle complicanze croniche	19
1.11. Prevenzione delle complicanze croniche	22
2. LA NEFROPATIA DIABETICA	
2.1. Definizione	25
2.2. Epidemiologia	25

2.3. Patogenesi	27
2.4. Fattori di rischio	29
2.5. Storia naturale	31
2.6. Diagnosi	34
2.7: Terapia e prevenzione	
- Prevenzione primaria	41
- Prevenzione secondaria	48
- Prevenzione terziaria	50
- Terapia sostitutiva	54
II. OBIETTIVI DELLO STUDIO	55
III. RICERCHE GIA' CONDOTTE SULL'ARGOMENTO	57
IV. MATERIALI E METODI	64
V. RISULTATI	67
VI. CONCLUSIONI	122
BIBLIOGRAFIA	125
RINGRAZIAMENTI	142

I. INTRODUZIONE

1. IL DIABETE MELLITO

1.1. Definizione

Il Diabete mellito comprende un insieme di disordini del metabolismo glucidico accomunati dalla presenza di iperglicemia; a seconda dell'eziologia, i fattori che vi contribuiscono possono essere rappresentati da una ridotta secrezione di insulina, una riduzione dell'utilizzo di glucosio e un incremento della produzione epatica di glucosio. Il diabete mellito induce a lungo termine lo sviluppo di complicanze a carico di vari organi e apparati che sono causa di disabilità e di elevata mortalità e morbilità.

Negli Stati Uniti è la prima causa di insufficienza renale cronica e di cecità; rappresenta e, data la continua ascesa della sua incidenza, probabilmente rappresenterà una delle cause principali di morbilità e mortalità(1).

1.2. Classificazione

Il diabete mellito viene oggi classificato secondo il meccanismo patogenetico:

1. Diabete di tipo 1:
 - Immunomediato
 - Idiopatico
2. Diabete di tipo 2

3. Altri tipi specifici di diabete:

A. *Difetti genetici di funzione delle β cellule:* MODY, Alterazioni geniche nel DNA mitocondriale

B. *Difetti genetici dell'azione insulinica:* Insulino resistenza di tipo A, Leprecaunismo, Sindrome di Rabson-Mendenhall, Sindromi lipodistrofiche

C. *Malattie del pancreas esocrino:* Pancreatiti, Pancreasectomia, Neoplasia, Fibrosi Cistica, Emocromatosi, Pancreatopatia fibrocalcolosa, Mutazioni delle lipasi degli esteri carbossilici

D. *Endocrinopatie:* Acromegalia, Sindrome di Cushing, Glucagonoma, Feocromocitoma, Iperparatiroidismo, Somatostatina, Aldosteronoma

E. *Indotto da farmaci:* Vacor, Pentamidina, Acido Nicotinico, Glucocorticoidi, Ormoni Tiroidei, Diazossido, Agonisti β -adrenergici, Tiazidici, Fenitoina, Interferone α , Inibitori delle proteasi, Clozapina

F. *Infezioni:* Rosolia congenita, Citomegalovirus, Virus Coxsackie

G. *Forme rare di diabete immunomediato:* Sindrome dell'uomo rigido, Anticorpi antirecettore per l'insulina

H. *Altre sindromi genetiche talora associate a diabete:* Sindrome di Down, Sindrome di Klinefelter, Sindrome di Turner, Sindrome di Wolfram, Atassia di Friederich, Corea di Huntington, Sindrome di Laurence-Moon-Biedl, Distrofia miotonica, Porfiria, Sindrome di Prader-Willi

4. Diabete mellito gestazionale (2)

Le due categorie più importanti sono rappresentate dal diabete di tipo 1 e di tipo 2; nella classificazione precedente erano indicati rispettivamente come diabete insulino-dipendente e diabete insulino-indipendente ma oggi tali termini sono divenuti obsoleti, in quanto

molti soggetti con diabete di tipo 2 necessitano alla fine del trattamento insulinico per controllare la glicemia; inoltre l'età non viene più considerata nel nuovo sistema di classificazione perché, sebbene il diabete di tipo 1 colpisca soprattutto individui al di sotto dei trent'anni, un processo autoimmune si può innescare a qualsiasi età, così come il diabete di tipo 2 anche se tipico dell'età avanzata, può svilupparsi in bambini ed adolescenti, soprattutto se obesi (1).

1.3. Epidemiologia

Negli ultimi due decenni si è assistito a un drammatico aumento della prevalenza del diabete mellito in tutto il mondo, da una stima di 30 milioni di casi nel 1985 a 177 milioni nel 2000 (**figura I.1**). Tale aumento riguarda entrambi i tipi di diabete, però la prevalenza del diabete di tipo 2 sta aumentando più rapidamente in relazione all'incremento dell'obesità e alla riduzione dell'attività fisica osservati nei paesi industrializzati. Sulla base dell'attuale tendenza, si ritiene che più di 360 milioni di individui saranno diabetici nel 2030 (3).

La prevalenza della malattia inoltre aumenta all'aumentare dell'età: nel 2005 negli Stati Uniti era stimata pari a 0,22% negli individui al di sotto dei vent'anni e 9,6% nei soggetti di età superiore ai vent'anni.

Per quanto riguarda le differenze tra i due sessi, la prevalenza è simile nei maschi e nelle femmine nella maggior parte delle classi di età (10,5% e 8,8% sopra i vent'anni), tranne che negli individui di età superiore ai sessant'anni, dove si osserva una leggera prevalenza nel sesso maschile (4).

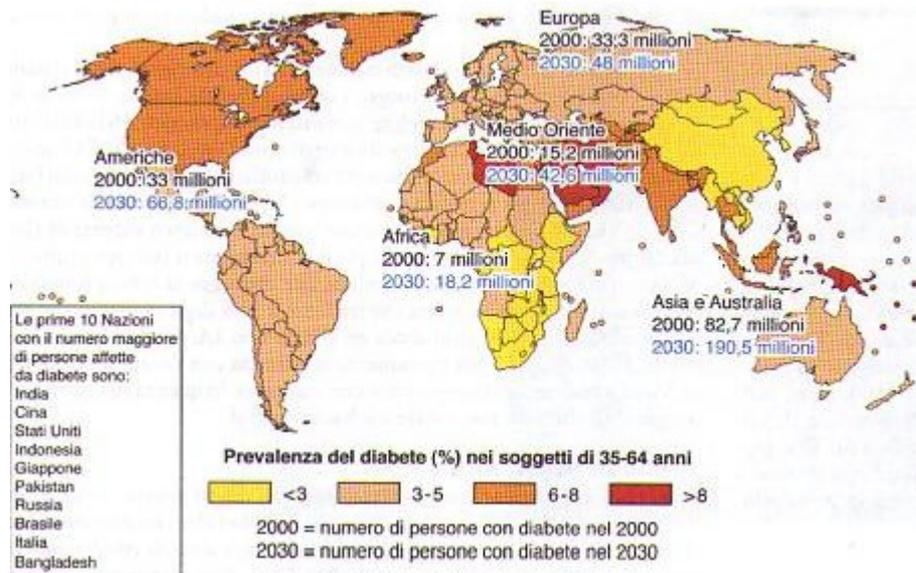


Figura 1.1: prevalenza del diabete mellito.

Esiste una considerevole variazione geografica nell'incidenza e nella prevalenza sia del diabete di tipo 1 che di tipo 2. La Scandinavia ha la più alta incidenza di diabete di tipo 1 (in Finlandia è 36/100000 per anno), mentre il Nord Europa e gli Stati Uniti condividono un'incidenza intermedia (8-17/100000 per anno) e Giappone e Cina presentano l'incidenza più bassa (1-3/100000 per anno); si ritiene che tali differenze siano legate alla diversa distribuzione degli alleli HLA ad alto rischio tra i gruppi etnici nelle diverse aree geografiche. Per quanto riguarda il diabete di tipo 2, esso rappresenta oltre l'85% dei casi di diabete in totale, quindi è molto più frequente rispetto al tipo 1; nel mondo la prevalenza è più alta in alcune isole del Pacifico (34% della popolazione Nauru della Micronesia), intermedia in paesi come l'India e gli Stati Uniti, relativamente bassa in Russia e in Cina; si ritiene che queste differenze siano legate sia a fattori genetici che ambientali(1). In Italia la prevalenza del diabete di tipo 1 è pari 0,4-1 per mille e l'incidenza pari a 6-10/100000 per anno; la prevalenza del diabete di tipo 2 pari a circa 7 % e l'incidenza pari a 7,6/1000 per anno(4).

La prevalenza del diabete mellito inoltre varia all'interno di differenti etnie: individui afroamericani, asiatici e isolani del Pacifico hanno il

doppio delle probabilità di sviluppare il diabete rispetto ai bianchi non ispanici; inoltre l'esordio del diabete di tipo 2 è più precoce nelle altre etnie rispetto ai bianchi non ispanici.

In conclusione, la prevalenza di entrambi i tipi di diabete sta aumentando nel mondo; l'incremento riguarda soprattutto il diabete di tipo 2; il numero dei pazienti affetti dalla malattia è destinato a crescere vertiginosamente nel prossimo futuro(5)(**figura I.2**).

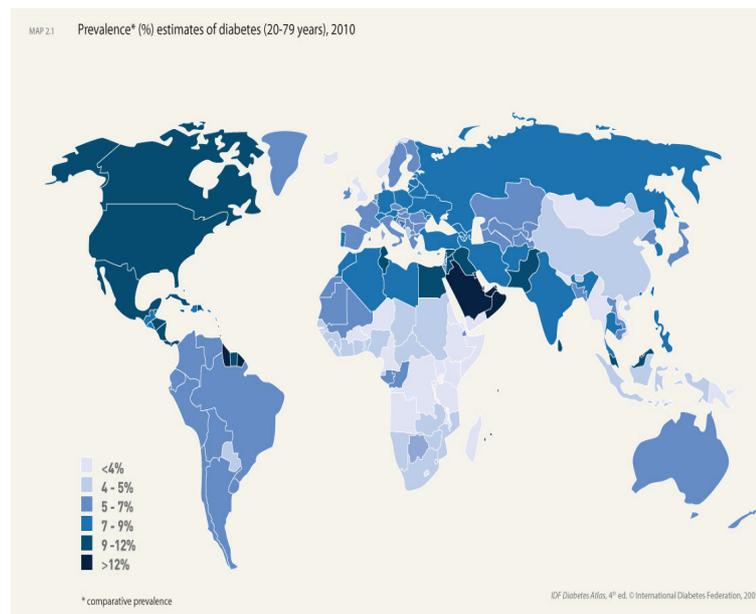


Figura I.2: prevalenza del diabete mellito stimata nel 2010

1.4. Patogenesi

La patogenesi del diabete mellito è multifattoriale e riconosce meccanismi profondamente differenti nei diversi tipi di malattia.

DIABETE DI TIPO 1:

Il diabete di tipo 1 rappresenta la tipica forma di diabete autoimmune ed è il risultato dell'interazione di fattori genetici, ambientali e

immunologici che portano alla distruzione delle cellule β pancreatiche e al conseguente deficit di insulina.

Insorge tipicamente durante l'infanzia e l'adolescenza, ma può svilupparsi a qualsiasi età.

La distruzione delle cellule β pancreatiche avviene in soggetti geneticamente suscettibili; tale predisposizione è poligenica e legata a geni del complesso maggiore di istocompatibilità, infatti il 90-95% dei pazienti con diabete di tipo 1 possiede antigeni HLADR3 o HLADR4, accoppiati con specifici antigeni DQ (6).

Solo una parte di soggetti con suscettibilità genetica però sviluppa il diabete, per cui si ipotizza che sia necessario per scatenare il processo autoimmune un evento precipitante di natura ambientale, non ancora identificato; tra i possibili fattori vi sono i virus (coxsackie e rosolia in particolare), le proteine del latte vaccino e i composti della nitrosurea (7).

Una volta persa la tolleranza immunologica verso i componenti delle cellule β , il sistema immunitario produce linfociti T autoreattivi e autoanticorpi diretti contro antigeni insulari, la cui presenza può essere dimostrata in soggetti che pur non avendo ancora la malattia, sono destinati a svilupparla (**figura I.3**). I principali autoanticorpi sono quelli anti insulina (IAA) e quelli diretti contro le cellule insulari (ICA) (8).

Con la progressiva distruzione delle cellule β , compaiono le prime anomalie metaboliche: mancanza della pulsatilità della secrezione insulinica e perdita del picco precoce di secrezione insulinica in seguito a carico endovenoso di glucosio; quando l'80% delle cellule è distrutto, si assiste all'esordio clinico del diabete mellito (9).

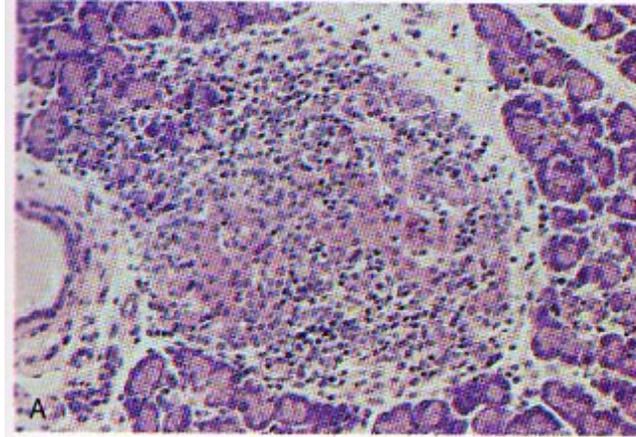


Figura 1.3: infiltrazione linfocitaria delle isole di Langherans

DIABETE DI TIPO 2:

Rappresenta un gruppo eterogeneo di disordini caratterizzati da insulino resistenza, alterata secrezione insulinica, eccessiva produzione epatica di glucosio e alterato metabolismo dei grassi.

La maggioranza dei pazienti sono obesi: l'obesità, in particolare quella viscerale, causa e peggiora l'insulino resistenza (9).

Vi è una forte predisposizione genetica, legata a un deficit della secrezione insulinica, che però diviene manifesto solo in presenza di eventi precipitanti ambientali, primo fra tutti l'obesità: essa infatti determina insulino resistenza e iperinsulismo compensatorio; con il progredire del tempo però nei soggetti suscettibili, le isole pancreatiche divengono incapaci di sostenere lo stato iperinsulinemico e compare l'iperglicemia(10,11)(**figura 1.4**).

Inoltre nei pazienti con diabete di tipo 2 l'iperglicemia non sopprime come di norma la secrezione di glucagone da parte delle cellule β , per cui i livelli di questo ormone sono elevati o comunque sproporzionati rispetto ai livelli di insulina; pertanto la produzione

epatica di glucosio, che fisiologicamente è inibita dall'insulina e stimolata dal glucagone, aumenta (12). Come risultato dell'insulino resistenza e dell'obesità il rilascio degli acidi grassi liberi da parte degli adipociti è aumentato, con incremento della produzione di VLDL e trigliceridi negli epatociti; l'accumulo epatico di grassi (steatosi) può portare a steatoepatite non alcolica e alterazione degli indici di funzionalità epatica ed è inoltre responsabile della dislipidemia osservata nei pazienti con diabete di tipo 2 (aumento trigliceridi, riduzione HDL e aumento LDL) (13).

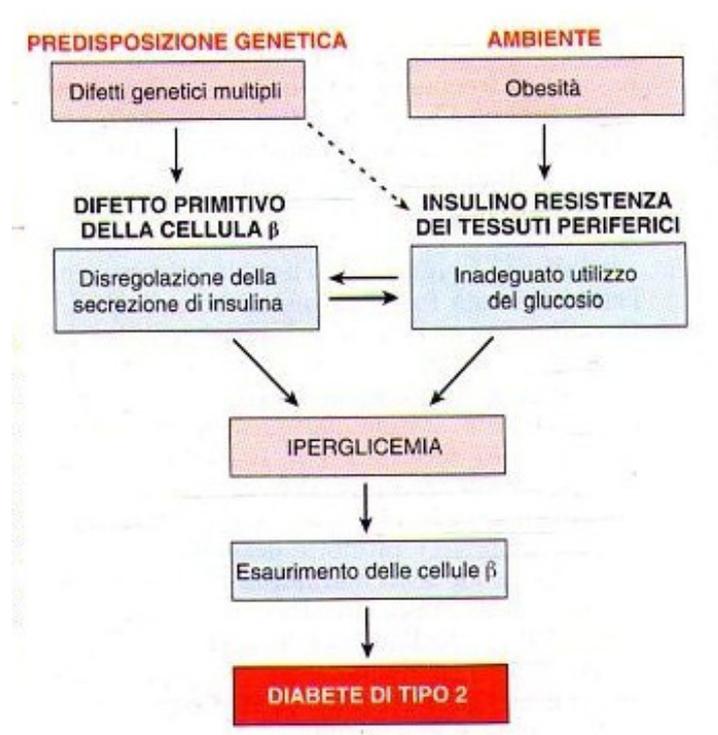


Figura 1.4: patogenesi del diabete di tipo 2

1.5. Fisiopatologia

L'iperglicemia è la conseguenza dell'aumentata produzione epatica di glucosio e del suo ridotto utilizzo da parte dei tessuti periferici; quando la glicemia supera la soglia renale per il glucosio (180-200mg/dl) compare glicosuria.

In carenza di insulina il bilancio azotato diviene negativo: gli aminoacidi non sono captati dal tessuto muscolare e la sintesi proteica è bloccata, mentre è attivata la proteolisi (1,9). Nel diabete di tipo 1 è inoltre stimolata la lipolisi nel tessuto adiposo, per la mancata inibizione della lipasi intracellulare da parte dell'insulina: gli acidi grassi liberi sono in parte ossidati e trasformati in corpi chetonici e in parte riesterificati a trigliceridi e immessi in circolo nelle VLDL; queste sono solo in parte metabolizzate (per la ridotta azione della lipoproteinlipasi) e si accumulano in circolo determinando ipertrigliceridemia. La chetogenesi è inoltre stimolata dall'eccesso di glucagone, che induce un aumento della ossidazione degli acidi grassi, con incremento della produzione di acetilCoa che non viene del tutto ossidato nel ciclo di Krebs e dà origine per condensazione ai corpi chetonici (acido β idrossibutirrico, acido acetoacetico e acetone), acidi forti il cui accumulo in circolo provoca aumento della concentrazione di idrogenioni nei liquidi organici(14).

Nel diabete di tipo 2 la formazione dei corpi chetonici non è aumentata perchè la residua produzione pancreatica di insulina è sufficiente a impedire una massiva lipolisi; sono invece esaltate la lipogenesi epatica e la sintesi di VLDL con ipertrigliceridemia (15).

1.6. Clinica

Nel diabete di tipo 1 l'esordio è improvviso, con comparsa di poliuria, polidipsia, polifagia, calo ponderale e astenia; più raramente la

malattia esordisce con il coma chetoacidotico, complicanza acuta e grave, che può presentarsi anche durante il decorso della malattia, con anoressia, nausea, vomito, disidratazione e acidosi fino alla progressione in coma, collasso cardiocircolatorio e possibile morte.

Nel diabete di tipo 2 l'evoluzione è più lenta, la malattia esordisce di solito dopo i 40 anni di età e l'80% dei pazienti sono sovrappeso al momento della diagnosi. Possono essere presenti poliuria e polidipsia, ma la polifagia e il calo ponderale sono meno frequenti, il paziente può riferire cefalea, astenia, parestesie e disturbi visivi, anche se spesso la patologia è completamente asintomatica e viene diagnosticata nel corso di indagini eseguite per altri motivi. Frequenti sono le infezioni cutanee recidivanti o croniche, nella donna il prurito vulvare e la vulvovaginite cronica da *Candida Albicans*. Nel diabete di tipo 2 è raro lo sviluppo di chetoacidosi, più comune come complicanza acuta è il coma iperosmolare(9).

1.7.Diagnosi

Il National Diabetes Data Group e l'Organizzazione Mondiale della Sanità nel 1979 elaborarono i criteri per la diagnosi di diabete mellito; secondo tali criteri, si definiva:

- **diabete** una glicemia a digiuno maggiore o uguale a 140 mg/dl o a 2 ore dall'OGTT maggiore o uguale a 200 mg/dl
- **IGT** (Impaired Glucose tolerance) una glicemia a 2 ore dall'OGTT compresa tra 140 e 199 mg/dl(16)

Tali criteri sono stati modificati dall'ADA nel 1997 e sostituiti con nuovi criteri poi riconfermati nel 2003; secondo tali disposizioni possiamo definire:

- **diabete** una glicemia a digiuno superiore o uguale a 126

mg/dl *oppure* una glicemia casuale maggiore o uguale a 200 mg/dl associata a sintomi e segni di iperglicemia *oppure* una glicemia a 2 ore dall'OGTT superiore o uguale a 200 mg/dl

- **IFG** (Impaired Fasting Glucose) una glicemia a digiuno compresa tra 100 e 125 mg/dl
- **IGT** (Impaired Glucose Tolerance) una glicemia a 2 ore dall'OGTT compresa tra 140 e 199 mg/dl(17)

I nuovi criteri per la diagnosi indicano quindi la glicemia a digiuno (fasting plasma glucose, FPG) come il test più appropriato nei soggetti asintomatici; il test da carico orale, sebbene valido per la diagnosi, non è raccomandato come esame di routine. Inoltre alcuni ricercatori hanno indicato l'emoglobina A1c quale test diagnostico per il diabete: anche se esiste una forte correlazione tra l'elevazione della glicemia e l'HbA1c, la relazione con la glicemia a digiuno è meno chiara e l'utilizzo di tale test può portare a ritardi nella diagnosi di diabete mellito, per cui non è consigliato come esame di screening in soggetti asintomatici(18,19). In realtà l'ADA nelle nuove linee guida del 2010 ha inserito come criterio per la diagnosi di diabete anche un valore di HbA1c maggiore di 6,5%(20).

1.8. Screening

Nel diabete di tipo 2 è consigliato dall'ADA come test di screening il dosaggio della glicemia a digiuno, da effettuare periodicamente ogni 3 anni in tutti i soggetti di età superiore ai 50 anni e in età inferiore nei soggetti sovrappeso, in quanto la malattia rimane per lungo tempo asintomatica, oltre il 50% degli individui si presenta alla diagnosi già con una o più complicanze e la terapia può influenzare positivamente il decorso della malattia.

Al contrario nel diabete di tipo 1 è difficile che i pazienti presentino un lungo periodo asintomatico di iperglicemia, pertanto il test di screening più indicato non è la glicemia a digiuno; sono oggi disponibili sul mercato metodi immunologici che permettono l'identificazione degli autoanticorpi, presenti già alcuni anni prima dell'esordio della malattia, ma il loro uso di routine non è consigliato, perchè comunque non è possibile contrastare l'insorgenza del diabete nei soggetti predisposti(2).

1.9. Complicanze

Le complicanze del diabete mellito possono essere classificate in :

1)ACUTE:

-*CHETOACIDOSI DIABETICA*: è tipica del diabete di tipo 1, di cui può anche rappresentare la manifestazione clinica d'esordio.

Dipende dalla carenza di insulina e dall'eccesso di ormoni controregolatori (catecolamine, glucagone, ormone della crescita, cortisolo).

Il ridotto rapporto insulina/glucagone promuove la gluconeogenesi, la glicogenolisi e la formazione di corpi chetonici nel fegato, oltre ad aumentare il rilascio di substrati dal tessuto adiposo e dal muscolo verso il fegato. La carenza di insulina riduce anche i livelli del trasportatore di glucosio GLUT4, ostacolando l'utilizzo dello zucchero da parte dei tessuti.

La chetosi deriva da un aumento del rilascio da parte degli adipociti di acidi grassi, che, a causa degli alti livelli di glucagone inducente l'enzima carnitina palmitoil transferasi I, vengono trasferiti nei

mitocondri e sottoposti a β ossidazione, con produzione di corpi chetonici.

A pH fisiologico i corpi chetonici sono presenti come chetoacidi e vengono neutralizzati dai bicarbonati; quando però le riserve di bicarbonato si esauriscono, compare acidosi metabolica.

I sintomi principali sono: nausea, vomito, dolore addominale, poliuria, polidipsia, astenia, anoressia, alterazioni dello stato mentale, dispnea.

I segni più frequenti sono rappresentati da: tachicardia, secchezza di cute e mucose, tachipnea, respiro di Kussmaul, tachipnea, distress respiratorio, disidratazione, ipotensione, difesa addominale, febbre, letargia, ottundimento, edema cerebrale, possibile coma. Gli eventi che possono favorire la chetoacidosi sono: inadeguata somministrazione di insulina, infezioni (polmoniti, IVU, gastroenteriti, sepsi), infarti (cerebrale, coronarico, mesenterico, periferico), farmaci (cocaina), gravidanza(9).

-STATO IPEROSMOLARE IPERGLICEMICO: tipico del diabete di tipo 2, si manifesta soprattutto in individui anziani; l'evento precipitante si ritiene sia rappresentato da inadeguato apporto idrico che, nei soggetti già a rischio di disidratazione per la poliuria, conduce a ipovolemia, con riduzione della filtrazione glomerulare che aggrava l'iperglicemia.

I segni e sintomi principali sono: nausea, vomito, disidratazione, secchezza di cute e mucose, ipotonia bulbi oculari, ipotensione, sonnolenza, letargia, convulsioni fino al coma.

Può essere precipitata da: infezioni, ictus, infarto miocardico acuto, pancreatiti, uremia, nutrizione parenterale, diuretici, dialisi peritoneale, farmaci (es.fenitoina,steroidi) (9)(**tabella I.I**).

Tabella I.I: valori di laboratorio della chetoacidosi diabetica e dello stato iperosmolare non chetosico

	CAD	SII
Glicemia (mg/dl)	250-600	600-1200
Sodio(mEq/l)	125-135	135-145
Potassio(mEq/l)	normale o aumentato	normale
Magnesio	normale	normale
Cloro	normale	normale
Fosfato	ridotto	normale
Creatinina(mg/dl)	leggermente aumentata	moderatamente aumentata
Osmolarità(mOsm/ml)	300-320	330-380
Chetoni plasmatici	++++	+/-
Bicarbonati sierici	ridotti	normali o poco ridotti
ph arterioso	6,8-7,3	maggiore di 7,3

2)CRONICHE:

L'avvento della terapia insulinica ha cambiato la storia naturale del diabete mellito, allungando l'aspettativa di vita ma riducendone la qualità per lo sviluppo delle complicanze croniche, che colpiscono molti apparati e sono responsabili della maggior parte della morbilità e della mortalità associate a questa malattia(14).

Le complicanze croniche del diabete vengono suddivise in vascolari e non vascolari;quelle vascolari vengono a loro volta classificate in microangiopatiche e macroangiopatiche (1)(**tabella I.II**).

Tabella I.II: complicanze croniche del diabete mellito

MICROVASCOLARI	MACROVASCOLARI	ALTRE
retinopatia	coronaropatia	Gastrointestinali
neuropatia	arteriopatia periferica	Genitourinarie
nefropatia	vasculopatia cerebrale	Dermatologiche
		Infezioni
		Cataratta
		Glaucoma
		malattia periodontale

Le complicanze microangiopatiche interessano i piccoli vasi (arteriole, venule, capillari) determinandone l'ispessimento della membrana basale.

Le complicanze macroangiopatiche coinvolgono vasi di medio - grosso calibro, con lesioni non distinguibili da quelle aterosclerotiche dei pazienti non diabetici e predispongono a un evento cardiovascolare, che costituisce la causa di morte nell'80% dei diabetici(14,21).

Le complicanze non vascolari comprendono disturbi come la gastroparesi, le infezioni e le alterazioni cutanee; inoltre il diabete di lunga durata può associarsi a perdita dell'udito.

Il rischio di complicanze aumenta in funzione della durata dell'iperglicemia; dato che il diabete di tipo 2 è spesso preceduto da un lungo periodo di iperglicemia asintomatica, un grande numero di pazienti si presenta già con una o più complicanze al momento della diagnosi(1,21).

1.10. Patogenesi delle complicanze croniche

Il ruolo dell'iperglicemia cronica nello sviluppo delle complicanze microvascolari è stato ampiamente dimostrato da numerosi studi che hanno evidenziato come un ottimale controllo glicemico riduca l'incidenza e ritardi la comparsa di tali complicanze; per quanto riguarda quelle macrovascolari, vi sono meno dati che supportino la relazione tra iperglicemia cronica e complicanze, anche se comunque eventi coronaropatici e mortalità sono da due a quattro volte più frequenti nei pazienti con diabete di tipo 2; nella patogenesi delle complicanze macrovascolari sono comunque coinvolti anche altri fattori quali dislipidemia e ipertensione(1).

Sebbene l'iperglicemia cronica sia il principale fattore eziologico coinvolto nelle complicanze croniche del diabete, non si conoscono i meccanismi del danno d'organo da essa determinato.

A questo proposito, sono state formulate quattro ipotesi:

- **GLICAZIONE NON ENZIMATICA:** l'accumulo di glucosio all'interno dell'organismo determina l'interazione non enzimatica tra un gruppo aldeidico dello zucchero e un gruppo amminico di una proteina, con formazione di una base di Schiff, che è un intermedio instabile e si riarrangia in un prodotto più stabile denominato prodotto di Amadori; se una proteina rimane nell'organismo per mesi o anni, alcuni dei prodotti di Amadori si disidratano lentamente, si combinano con varie molecole e si riarrangiano in nuove strutture denominate Prodotti Finali di Glicazione Avanzata (AGE). Gli AGE sono in grado di formare legami trasversali con le proteine adiacenti, per esempio collagene e proteine della matrice extracellulare; la presenza di molecole glicate nell'interstizio richiama i macrofagi che possiedono recettori

per gli AGE e liberano fattori di crescita e citochine in grado di indurre la proliferazione delle cellule e la produzione di matrice extracellulare, con aumento di spessore della membrana basale; gli AGE inoltre sono in grado di accelerare l'aterosclerosi, promuovere la disfunzione glomerulare, ridurre la sintesi di ossido nitrico e indurre disfunzione dell'endotelio.

Il loro livello sierico è correlato ai valori della glicemia e l'accumulo avviene in misura proporzionale alla diminuzione della filtrazione glomerulare(22,23)(figura I.5).

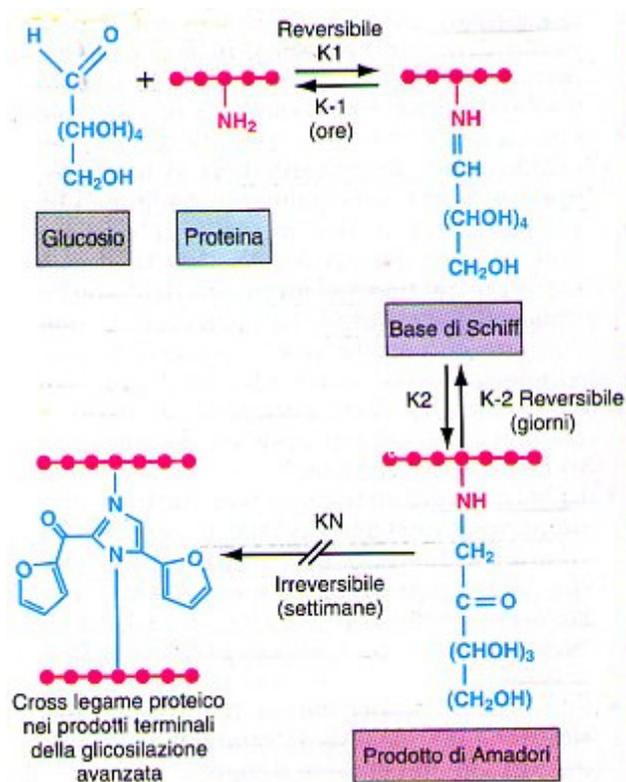


Figura I.5: glicosilazione non enzimatica delle proteine

- VIA DEI POLIOLI: il glucosio penetra nelle cellule e viene prevalentemente metabolizzato attraverso la fosforilazione e la glicolisi; se in eccesso però una certa quota di zucchero può subire l'azione dell'enzima aldoso reductasi ed essere

convertito in sorbitolo, a sua volta trasformato dall'enzima sorbitolo deidrogenasi in fruttosio. L'eccessiva attivazione di questa via metabolica altera i potenziali redox aumentando l'osmolarità intracellulare; determina la formazione di radicali liberi dell'ossigeno e provoca alterazioni delle funzioni cellulari. Tuttavia l'utilizzo di inibitori dell'aldoso reductasi a scopo sperimentale nell'uomo non ha portato a una riduzione dell'incidenza delle complicanze, per cui si ritiene che la via dei polioli sia poco importante per il loro sviluppo(23,14).

- VIA DELLA PROTEINA CHINASI C: l'iperglicemia determina un aumento della formazione di diacilglicerolo, in grado di indurre l'attivazione della PKC. Questa proteina svolge diverse azioni, tra cui alterare la trascrizione dei geni per la fibronectina, il collagene di tipo IV (principale costituente delle membrane basali) ,le proteine contrattili e le proteine della matrice extracellulare nelle cellule endoteliali e nei neuroni(23,1).
- VIA DELLE ESOSOAMINE: l'iperglicemia determina una massiva attivazione della via delle esosoamine che genera il fruttosio-6-fosfato, substrato per la glicosilazione e la formazione dei proteoglicani. Questa via metabolica determina alterazioni delle funzioni cellulari mediante la glicosilazione di proteine quali l'ossido nitrico sintetasi endoteliale o attraverso le modificazioni dell'espressione genica del TGF β (fattore di crescita trasformante β o del PAI-1 (fattore di inibizione dell'attivatore del plasminogeno).

Il TGF β in particolare sarebbe coinvolto nello sviluppo della nefropatia diabetica, essendo in grado di stimolare la produzione di collagene e fibronectina a livello della

membrana basale glomerulare da parte delle cellule mesangiali(23,1).

In conclusione, nonostante sia noto che il fattore iniziale di sviluppo delle complicanze è rappresentato dall'iperglicemia, non è chiaro se i vari processi fisiopatologici intervengano ciascuno nella patogenesi di tutte le complicanze oppure se alcune di tali vie predominino in determinati organi.

Esiste infine una possibile teoria unificante, denominata VIA DELLO STRESS OSSIDATIVO, secondo la quale l'iperglicemia indurrebbe la formazione di radicali liberi dell'ossigeno nei mitocondri; tali composti sarebbero in grado di attivare tutte e quattro le vie descritte in precedenza(9,23).

1.11. Prevenzione delle complicanze croniche

Diversi studi hanno dimostrato che lo strumento principale per ridurre l'incidenza e ridurre la severità e ritardare la comparsa delle complicanze a lungo termine del diabete è rappresentato da un adeguato controllo glicemico ,soprattutto se si considerano gli effetti tossici del glucosio e l'accumulo degli AGE come conseguenza dei livelli eccessivi dello zucchero nei tessuti(24).

Ciò è stato evidenziato soprattutto per il diabete di tipo 1: “il Diabetes Control and Complications Trial” (DCCT) ha dimostrato come un controllo intensivo glicemico possa ridurre l'incidenza e la gravità di complicanze quali la retinopatia, la nefropatia e la neuropatia ,confrontando un gruppo di soggetti sottoposti a terapia convenzionale (due iniezioni di insulina giornaliere e supporto nutrizionale, educativo e clinico ogni tre mesi) e un gruppo sottoposto

a trattamento intensivo (più somministrazioni di insulina ogni giorno e intenso supporto educativo, psicologico e medico) ; i risultati dello studio hanno dimostrato che i pazienti sottoposti al trattamento intensivo presentavano livelli di HbA1c più bassi degli individui trattati in maniera convenzionale (7,3% vs 9,1%). Occorre precisare che l'intensità della terapia va calibrata sul singolo paziente: per intensivo controllo glicemico si intende infatti ottenere valori di HbA1c e di glicemia nel range dei valori normali o vicino al normale ,con o senza terapia aggressiva.(25,26,27).

Per quanto riguarda il diabete di tipo 2, lo studio “United Kingdom Prospective Diabetes” ha valutato il decorso della malattia di 4209 pazienti per più di 10 anni, assegnando a caso tali soggetti a due gruppi differenti per quanto riguarda la modalità di trattamento: terapia convenzionale soprattutto dietetica o terapia intensiva per raggiungere una FPG minore di 6 mmol/l con una sulfanilurea, insulina o metformina. Lo studio ha evidenziato che ,dopo nove anni di terapia, i pazienti sottoposti al trattamento intensivo avevano valori di HbA1c più bassi rispetto a quelli trattati con la terapia convenzionale (7,1% vs 9%) e che la riduzione dell'HbA1c di un punto percentuale si associa a una riduzione del 35% dell'incidenza di complicanze microvascolari. Inoltre una delle principali conclusioni dell'UKPDS è che uno stretto controllo pressorio riduce sia le complicanze microvascolari che quelle macrovascolari: la riduzione della pressione a livelli moderati (144/82 mmHg), diminuiva in quota variabile dal 32 al 56% il rischio di morte, ictus, nefropatia e insufficienza cardiaca(28,29).

Inoltre anche lo studio “Kunamoto” ha dimostrato come un intenso controllo glicemico previene e ritarda le complicanze microvascolari del diabete mellito in soggetti giapponesi affetti da diabete di tipo 2 non obesi, cioè anche in individui di diversa etnia e con diabete mellito di probabile diversa eziologia (fenotipicamente diversi dai pazienti dell'UKPDS)(30).

Gli stessi risultati sono stati ottenuti, sempre a proposito del diabete di tipo 2, dallo studio “Veterans Affairs Diabetes Trial” che ha evidenziato come un intenso controllo glicemico e uno stretto controllo della pressione e della dislipidemia riducano la comparsa di eventi cardiovascolari nei pazienti con il diabete di tipo 2(31).

In conclusione possiamo affermare che, basandosi sui dati della letteratura, è necessario che tutti i pazienti diabetici vengano educati e abbiano accesso a un appropriato e individualizzato regime di trattamento con l'obiettivo di normalizzare o portare vicino ai limiti del normale il controllo glicemico; inoltre, per quanto riguarda i soggetti con diabete di tipo due, sono necessari una diagnosi precoce , uno stretto controllo pressorio e della dislipidemia (32).

2. LA NEFROPATIA DIABETICA

2.1. Definizione

Si definisce Nefropatia Diabetica quell'insieme di alterazioni morfologiche e funzionali a carico del rene il cui meccanismo eziopatogenetico è rappresentato dal diabete mellito.

E' una sindrome clinica caratterizzata da :

- albuminuria persistente (30-300mg/die)
- lento declino della funzione renale
- ipertensione
- alto rischio di morbidità e mortalità cardiovascolare
- assenza di segni clinici e laboratoristici di altre nefropatie(33).

2.2. Epidemiologia

L'incidenza annua per milione di abitanti di insufficienza renale terminale (ESRD) è in aumento in tutti i paesi industrializzati: negli USA da 80-90 pazienti a oltre 250 e in Italia da 70-80 ad oltre 120.(34,35). Oltre il 40% in USA e il 17% in Europa dei pazienti con ESRD sono diabetici(36,37,38).

In Italia i risultati dell'indagine nazionale " Terapia sostitutiva nella nefropatia diabetica terminale " hanno mostrato una prevalenza del 12 % dei pazienti diabetici sui pazienti dializzati studiati fino al 30/06/09.,in netto incremento rispetto ai dati forniti dal Registro italiano di dialisi e trapianto del 1997 (8%).(39)

Negli USA oltre l'80% dei diabetici che sviluppa ESRD è affetto da diabete di tipo 2 e anche in Europa le percentuali sono simili.(40,41,42).

Tale quota è destinata a crescere vertiginosamente essenzialmente per due motivi:

- aumento di incidenza del diabete di tipo 2 nella popolazione generale, legato al parallelo aumento di obesità e sindrome metabolica e alla riduzione dell'attività fisica;

- aumento dell'aspettativa di vita dei pazienti diabetici per i progressi in campo diagnostico-terapeutico e assistenziale (soprattutto diagnosi di diabete più precoce e migliore prevenzione degli eventi cardiovascolari acuti)(43).

La prevalenza della nefropatia diabetica nel diabete di tipo 2 varia tra il 14 e il 16%; essa aumenta con l'aumentare della durata di malattia, giungendo a oltre il 20% dopo 20-25 anni di malattia.(39,44) In questa forma di diabete però è comune una lunga fase di iperglicemia asintomatica per cui segni clinici di alterata escrezione urinaria di albumina sono presenti in una percentuale variabile di pazienti già al momento della diagnosi e sono subito da ricercare nei soggetti con nuova diagnosi. Solo una piccola parte di pazienti evolve però verso l'ESRD (4-6%) ,anche perché nel diabete di tipo 2 è presente un alto rischio di mortalità cardiovascolare, per cui molti pazienti muoiono prima del raggiungimento dell'insufficienza renale; i continui progressi nel campo diagnostico-terapeutico delle patologie cardiovascolari determineranno un aumento del numero di pazienti con ESRD (45) (**figura I.6**).

La nefropatia diabetica si associa a un marcato aumento della mortalità e della morbidità; infatti è responsabile non solo dell'ESRD ma anche di un aumento significativo del rischio cardiovascolare: l'aspettativa di vita è di poco superiore a 5 anni solo nel 20-40% dei casi e la prognosi è peggiore per i pazienti con diabete di tipo 2 rispetto al tipo 1 (sopravvivenza a 5 anni 15-20% vs 35-50%)(46).

Per questi motivi l'insufficienza renale nel diabete di tipo 2 è stata definita una "catastrofe di dimensioni mondiali"(43).

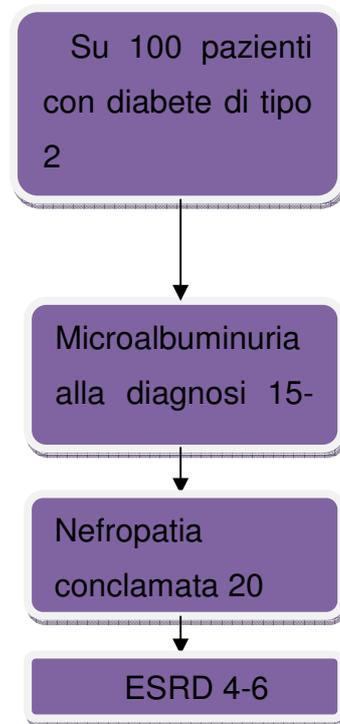


Figura 1.6: progressione della nefropatia nel diabete di tipo 2

2.3. Patogenesi

Gli elementi patogenetici fondamentali della nefropatia diabetica sono rappresentati da:

-IPERGLICEMIA CRONICA: tramite la via dei polioli, dei prodotti di glicazione avanzata , l'attivazione della proteina chinasi C e la produzione dei radicali liberi è in grado di determinare disfunzioni delle cellule e dei vasi che si traducono nell'aumento della permeabilità della barriera di filtrazione glomerulare, ispessimento della membrana basale per deposizione di matrice extracellulare

conseguente all'attivazione dei fibroblasti (glomerulosclerosi), anomalie del flusso ematico renale (47,48).

-IPERFILTRAZIONE: negli stadi iniziali della nefropatia prima ancora della comparsa della microalbuminuria si verifica un aumento della velocità di filtrazione glomerulare; il fenomeno si associa a ipertrofia dei glomeruli e aumento del volume dei reni. L'eccesso di glucosio filtrato viene riassorbito nel tubulo prossimale tramite il sistema di cotrasporto sodio-glucosio; tutto ciò ha due importanti conseguenze:

- l'accumulo di sodio e quindi di acqua espande la volemia e provoca la stimolazione dei recettori di stiramento atriali, con conseguente rilascio di peptide natriuretico atriale, potente vasodilatatore che induce vasodilatazione dell'arteriola afferente e quindi aumento della pressione glomerulare e quindi del carico filtrato;
- la ridotta quantità di sodio che raggiunge la macula densa in conseguenza dell'eccessivo riassorbimento prossimale modifica il feedback tubulo-glomerulare, attivando meccanismi (primo tra tutti il rilascio di angiotensina due) che portano alla vasodilatazione dell'arteriola afferente e alla vasocostrizione di quella efferente, con conseguente aumento marcato della pressione intraglomerulare.

Il risultato di queste due vie è *l'ipertensione intraglomerulare*, principale determinante dei danni a carico della membrana basale glomerulare e quindi dell'insorgenza della nefropatia diabetica(33).

-ALTERAZIONI DELLA STRUTTURA DELLA MEMBRANA BASALE GLOMERULARE: si verifica come conseguenza sia dell'iperglicemia che dell'iperfiltrazione una riduzione della sintesi di proteoglicani (acido ialuronico eeparansolfato); ciò comporta una diminuzione delle cariche elettriche negative sulla superficie della membrana. La loro

presenza è fondamentale perché respingono le proteine (albumina) che hanno carica negativa, pertanto tale alterazione favorisce il passaggio dell'albumina nelle urine.

Alle alterazioni strutturali della membrana basale fa seguito il distacco delle cellule epiteliali con fusione dei pedicelli, l'espansione della matrice mesangiale e la comparsa di gocce dense nelle cellule glomerulari e tubulari, espressione del processo di endocitosi delle proteine plasmatiche.(49)

2.4. Fattori Di Rischio

I principali fattori di rischio per l'insorgenza della nefropatia diabetica sono rappresentati da:

-predisposizione genetica: il ruolo dei fattori genetici è postulato in quanto numerosi pazienti, nonostante la presenza di un prolungato scadente compenso metabolico non sviluppano complicanze renali; l'aggregazione familiare della nefropatia diabetica è stata dimostrata sia in pazienti afroamericani che caucasici: pazienti con diabete di tipo 2 e un familiare di primo grado affetto da ESRD per diabete hanno un rischio di sviluppare nefropatia diabetica 8 volte più frequente rispetto a soggetti diabetici senza familiarità per nefropatia(50,51).

I principali fattori genetici predisponenti sono: una storia familiare positiva per ipertensione, patologie cardiovascolari e nefropatia(52, 53,54); polimorfismi del gene per l'enzima convertitore dell'angiotensina (ACE) (55,56); polimorfismo della proteina legante gli acidi grassi di tipo 2 (fabp2 ,responsabile dell'assorbimento intestinale degli acidi grassi a lunga catena) (57).

-appartenenza razziale o etnica: ad es. afroamericani o indiani Pima (58).

-sesso maschile

-scarso controllo glicemico: l'UKPDS ha dimostrato che per ogni aumento dell'emoglobina glicosilata (HbA1c) si ha un incremento del rischio di nefropatia diabetica dell'8% (59).

-durata del diabete: l'UKPDS ha evidenziato che il rischio di nefropatia diabetica aumenta del 16% per ogni aumento di 10 anni di durata della malattia diabetica(59).

-ipertensione arteriosa: i livelli di pressione arteriosa sono in stretta relazione con lo sviluppo e soprattutto con la progressione della microalbuminuria e il declino della funzione renale (60,61,62). Mentre nel diabete di tipo 1 i livelli pressori aumentano in relazione alla comparsa della microalbuminuria, nel diabete di tipo 2 alla diagnosi più dell'80% dei pazienti sono ipertesi o comunque lo diventano prima della comparsa della microalbuminuria(63).

-microalbuminuria/proteinuria: molti pazienti arrivano alla diagnosi dopo un lungo periodo di iperglicemia asintomatica, infatti più del 10% dei pazienti ha già microalbuminuria al momento della diagnosi; per tale motivo lo screening della nefropatia diabetica nel diabete di tipo 2 va iniziato fin dalla diagnosi, mentre nel diabete di tipo 1 dopo 5 anni di malattia(64); inoltre uno studio condotto in Italia, a Casale Monferrato, ha dimostrato come la presenza di microalbuminuria aumenta del 42% il rischio di insorgenza di nefropatia diabetica conclamata(65).

-fumo di sigaretta: è associato con lo sviluppo e la progressione della nefropatia diabetica (66,67,68,69).

-dislipidemia: di recente sono emerse evidenze riguardo al ruolo della dislipidemia sia come fattore promuovente l'insorgenza sia favorente la progressione della nefropatia diabetica. Nei diabetici l'assetto lipidico è caratterizzato da alti livelli di trigliceridi (soprattutto *very low density lipoproteins*, VLDL) ed elevate concentrazioni di LDL (*low density lipoproteins*) e ridotti livelli di HDL (*high density lipoproteins*) è associato a nefropatia diabetica(70,71).

-eccessivo introito di proteine con la dieta: favorisce la comparsa e la progressione della nefropatia diabetica perché facilita e aumenta l'iperfiltrazione glomerulare e quindi l'albuminuria(39).

-retinopatia diabetica: la nefropatia diabetica e la retinopatia diabetica sono frequentemente associate; sia al momento della diagnosi di diabete che durante il decorso della malattia va sempre ricercato l'interessamento oculare in quanto sembra che l'associazione di retinopatia e microalbuminuria identifichi un gruppo di soggetti in cui si avrà un declino accelerato della funzione renale(72,73).

2.5. Storia Naturale

La storia naturale della nefropatia diabetica è stata dettagliatamente descritta per il diabete di tipo 1, mentre per quanto riguarda i pazienti con diabete di tipo 2, che pure rappresentano la maggioranza dei soggetti diabetici, sono disponibili informazioni meno dettagliate.

Mogensen ha descritto 5 stadi evolutivi nel diabete di tipo 1(74,75)(**tabella I.III**).

TABELLA I.III: storia naturale della nefropatia diabetica come descritto da Mogensen. AER = escrezione urinaria di albumina, VFG =velocità di filtrazione glomerulare, PA = pressione arteriosa.

STADIO	CLINICA	ALTERAZIONI RENALI
I iperfiltrazione	AER normale o aumentata VFG aumentato PA normale	Ipertrofia glomerulare Aumento pressione intraglomerulare
II nefropatia silente	AER normale VFG normale o aumentato PA normale	Aumento spessore membrana basale glomerulare Aumento volume frazionale mesangiale
III nefropatia incipiente	AER aumentata VFG normale o aumentato PA normale o aumentata	Spessore membrana basale glomerulare molto aumentato Aumento maggiore volume frazionale mesangiale
IV nefropatia conclamata	AER molto aumentata VFG normale o ridotto PA aumentata	Spessore membrana basale glomerulare notevolmente aumentato Maggiore volume frazionale mesangiale Lesioni tubulo-interstiziali
V insufficienza renale	AER notevolmente aumentata VFG ridotto PA molto aumentata	Sclerosi glomerulare e tubulo-interstiziale

Il **primo stadio** ha una durata media di 7-13 anni ed è caratterizzato da ipertrofia renale e iperfiltrazione glomerulare, con aumento del VFG ($> 160 \text{ ml/min/1,73m}^2$); non compaiono manifestazioni cliniche o anomalie biochimiche ematiche e urinarie e la struttura renale è

normale, salvo un aumento del volume glomerulare. Al momento della diagnosi però oltre l'80% dei pazienti con diabete di tipo 2 sono ipertesi o lo diventano prima del III stadio(63); inoltre il 10% degli stessi pazienti presenta già microalbuminuria(39).

Il **secondo stadio** è clinicamente silente e l'escrezione urinaria di albumina è normale, fatta eccezione per la possibile comparsa di microalbuminuria (definita come presenza di albumina nelle urine in quantità di 20-200 µg/minuto o 30-300 mg/die) in occasione di stress fisici e alimentari. Il VFG è sempre aumentato; cominciano inoltre a svilupparsi le alterazioni strutturali che caratterizzano la glomerulopatia diabetica, cioè l'ispessimento della membrana basale glomerulare, l'espansione mesangiale e la ialinosi arteriolare.

Il **terzo stadio** è rappresentato dalla nefropatia diabetica incipiente; inizia in media dopo 10-15 anni dall'inizio del diabete ed è caratterizzato dalla riscontro laboratoristico di *microalbuminuria* (AER 20-200µg/minuto o 30-300 mg/giorno); il VFG è normale o aumentato e sono presenti segni marcati di glomerulopatia diabetica; gli indici di funzionalità renale sono normali; circa l'80% dei pazienti con diabete di tipo due mostra elevati livelli di pressione arteriosa e circa il 30% progrediscono entro 5-6 anni allo stadio successivo(76).

Il **quarto stadio** o nefropatia diabetica conclamata o clinica, è caratterizzato dalla presenza di proteinuria persistente, in alcuni casi anche superiore ai 3g/die con la comparsa quindi di sindrome nefrosica; è rilevabile macroalbuminuria con AER maggiore di 300mg/die o 200 µg/minuto ; è presente costantemente ipertensione arteriosa ; i valori di creatinina e azotemia aumentano; il VFG è ridotto e continua a diminuire in media di 4-7ml/min/anno; la glomerulopatia diabetica è molto avanzata e sono presenti lesioni anche a livello tubulare, interstiziale e vascolare. Il tasso di progressione allo stadio successivo è del 30% per i pazienti con diabete di tipo 1 ,mentre per il diabete di tipo 2 sembra essere più basso(77).

Infine il **quinto stadio** o insufficienza renale cronica è caratterizzato dalla presenza di valori elevati di creatinina ($> 1,5$ mg/dl), costante riduzione del VFG , ipertensione e segni e sintomi di uremia; la maggior parte delle strutture renali presenta sclerosi. Questa fase evolve verso l'insufficienza renale terminale con necessità di terapia sostitutiva (dialisi o trapianto). L'intervallo di tempo che intercorre fra l'insorgenza dell'insufficienza renale cronica e la necessità di terapia sostitutiva si è allungato notevolmente nelle ultime due decadi, soprattutto quale conseguenza di un più aggressivo trattamento dell'ipertensione arteriosa(46).

Riguardo alla storia naturale della nefropatia diabetica, lo studio UKPDS descrive la progressione dalla fase di microalbuminuria a quella di macroalbuminuria, quindi all'insufficienza renale e infine alla terapia sostitutiva:

- dal momento della diagnosi il tasso di progressione annuale alla microalbuminuria è del 2%;
- dalla microalbuminuria alla macroalbuminuria è del 2,8% annuo;
- dalla macroalbuminuria all'insufficienza renale o alla terapia sostitutiva del 2,3% all'anno.

Inoltre a dieci anni dalla diagnosi la prevalenza di microalbuminuria è 24,9%, della macroalbuminuria 5,3% e di insufficienza renale 0,8% (59).

2.5. Diagnosi

1)RICERCA MICRO/MACROALBUMINURIA:

Lo screening per la nefropatia diabetica deve essere iniziato dopo 5 anni dalla diagnosi nei pazienti con diabete di tipo 1, mentre nel diabete di tipo 2 deve essere effettuato al momento della diagnosi,

dal momento che è frequente un lungo periodo di iperglicemia asintomatica e il 10% dei pazienti presentano microalbuminuria al momento della diagnosi(39).

La prima tappa del processo diagnostico e dello screening della nefropatia diabetica è rappresentato dall'*esame delle urine standard*, effettuato per valutare la presenza di proteinuria (o meglio macroalbuminuria ,con albumina maggiore di 300mg/die) (908); la presenza di proteinuria può essere valutata mediante le comuni strisce presenti in commercio (dipstick) che indicano con approssimazione la quantità di proteine mediante il viraggio del loro colore (dosaggio semiquantitativo); se il test risulta positivo, i pazienti devono essere sottoposti al dosaggio quantitativo sulle urine delle 24 ore; in realtà secondo le “Linee guida per la diagnosi e terapia della nefropatia diabetica” la raccolta delle urine dell’intera giornata non è necessaria, ma è sufficiente valutare il rapporto *proteine/creatinina* (mg/mg) sulle urine del primo mattino: se tale rapporto è superiore a 1 è necessario procedere a una valutazione nefrologica approfondita, che può anche essere richiesta in caso di normalità di tali parametri, sulla base del riscontro di ematuria o di aumento della creatinina(39,78,79). Data la frequente associazione fra nefropatia e retinopatia diabetica , in caso di proteinuria è indicato lo screening per la retinopatia (esame del fundus oculi). Una macroalbuminuria in assenza di retinopatia diabetica impone la ricerca di una possibile nefropatia non diabetica, eventualmente anche con il ricorso alla biopsia renale(39,72).

Se invece l’esame delle urine standard è normale, l’eventuale presenza di nefropatia incipiente deve essere ricercata misurando *l’escrezione urinaria di albumina*, al fine di identificare l’esistenza di *microalbuminuria* non riscontrabile all’esame delle urine routinario. Esistono varie metodiche di valutazione dell’albuminuria:

- TEST RAPIDI: ne esistono due disponibili in Italia:

1. **Micral test®**: test semiquantitativo su striscia che

presenta buona sensibilità(95%) e specificità accettabile (93%) (456,457). Il test è suscettibile di errori in quanto il valore rilevato di albumina non può essere corretto per la concentrazione urinaria di creatinina e può essere influenzato dalla concentrazione delle urine; pertanto va utilizzato solo come test di screening e in caso di positività confermato con un metodo di tipo quantitativo(A/C o AER)(80,81,82).

2. **Clinitek microalbumin®**: test quantitativo a lettura ottica che consente di eseguire sia il dosaggio dell'albumina che della creatinina urinaria e determinare quindi il rapporto tra i due parametri; è comunque solo un test di screening che richiede conferma con test più specifico e preciso se positivo(39).

Questi due metodi hanno il vantaggio di poter essere eseguiti anche nello studio del medico di medicina generale(anche se in realtà non sono molto diffusi) e sono stati considerati accettabili come test di primo livello anche dall'ADA; ovviamente, vengono effettuati su campioni di urine spot (casuali)(83).

- **RAPPORTO ALBUMINA/CREATININA(A/C)**: si esegue sulle prime urine del mattino, esprimendo la concentrazione di albumina in mg e quella di creatinina in mmol. Con tale metodica, sulla base di dati riportati in letteratura, si definiscono *normoalbuminurici* i pazienti con rapporto A/C < 2,3 mg/mmol se maschi, A/C < 2,9 mg/mmol se femmine e *microalbuminurici* quelli con rapporto compreso tra 2,3 e 19 mg/mmol se maschi o 2,9 e 20 mg/mmol se femmine, in due su tre campioni non consecutivi(84).

- **ESCREZIONE URINARIA DI ALBUMINA(AER):** si esegue con raccolte delle urine temporizzate (solo della notte cioè 9 ore). Il valore di AER si considera negativo se < 20µg/min o <30 mg/die. E' indispensabile che il dosaggio risulti positivo in almeno due su tre campioni raccolti in tre - sei mesi.

In base ai valori di albumina riscontrati distinguiamo, come mostrato in **tabella I.IV**, pazienti normo, micro e macroalbuminurici.

Tabella I.IV: distinzione pazienti in base ai livelli di albumina riscontrati all'AER.

	AER(mg/die)	AER(µg/min)
Normoalbuminurici (assenza di nefropatia)	<30	<20
Microalbuminurici (nefropatia incipiente)	30-300	20-200
Macroalbuminurici (nefropatia conclamata)	>300	>200

L'albuminuria (AER o A/C) va ricontrollata ogni anno nei pazienti normoalbuminurici e ogni sei mesi in quelli microalbuminurici(83).

Significato prognostico microalbuminuria: la microalbuminuria (AER 20-200µg/min o 30-300mg/die) rappresenta il primo segno di nefropatia diabetica (incipiente) nella maggior parte dei pazienti; inoltre è anche un marker indipendente di elevata morbilità e mortalità cardiovascolare(44,85). Il meccanismo non è del tutto noto, ma molti fattori di rischio legati all'aterosclerosi sono più frequenti nei

pazienti con microalbuminuria, ad es. dislipidemia, elevata pressione arteriosa e altri marker di patologie cardiovascolari(44,86). Il rilievo di microalbuminuria pone infatti l'indicazione allo screening di eventuali malattie cardiovascolari e al ricorso a misure aggressive volte a ridurre i fattori di rischio cardiovascolare (riduzione LDL, abolizione del fumo, incremento dell'attività fisica, riduzione del peso corporeo, stretto controllo pressione arteriosa...)(83).

E' importante considerare come esistano condizioni in grado di determinare un aumento transitorio dell'escrezione di albumina(falsi positivi nella ricerca di micro/macro albuminuria), quali: iperglicemia, eccessivo esercizio fisico, infezioni delle vie urinarie, ipertensione non controllata, insufficienza cardiaca, febbre, leucorrea, ematuria; tali fattori vanno esclusi prima di considerare un paziente come micro/macroalbuminurico (es. esame delle urine per evidenziare infezione)(39).

A proposito dell'ipertensione arteriosa, bisogna sottolineare che numerosi trial evidenziano che nella forma essenziale la presenza di microalbuminuria è un marker precoce di danno degli organi bersaglio e riflette il danno dell'endotelio vascolare legato al trauma meccanico conseguente agli elevati livelli di pressione arteriosa; essendo ipertensione e nefropatia diabetica, come più volte detto , spesso associate o una la conseguenza dell'altra, si possono creare dei problemi diagnostici (87,88,89,90)

Per quanto riguarda la nefropatia diabetica, pur essendo la microalbuminuria l'unico indicatore precoce di danno renale disponibile, da determinare in tutti i pazienti, non è più un fattore predittivo di progressione alla nefropatia clinica così forte come poteva esserlo vent'anni fa(46). Infatti lo studio STENO II ha evidenziato come nell'arco di 8 anni di follow-up di 151 pazienti con diabete di tipo 2 e microalbuminuria, il 31% dei pazienti progrediva alla proteinuria, il 31% regrediva alla normoalbuminuria e il 38% rimaneva microalbuminurico(91).Recentemente inoltre Araki et al.

hanno dimostrato che la regressione da micro a normoalbuminuria è un fenomeno frequente (20% circa in due anni) nei pazienti giapponesi con diabete di tipo 2(92). Pertanto pur rimanendo la microalbuminuria un importante indice di danno renale, occorre identificare marker di rischio aggiuntivi che assieme ad essa permettano di identificare con maggiore precisione i pazienti a rischio di progressione verso la nefropatia clinica.(93,86).

2)VALUTAZIONE DELLA VELOCITA' DI FILTRAZIONE GLOMERULARE:

La sua determinazione è importante per valutare l'entità della compromissione renale in corso di diabete mellito. Il metodo più diffuso è la misura della clearance della creatinina sulle urine delle 24 ore; una stima indiretta più agevole è il dosaggio della creatinina plasmatica (mg/dl) e il calcolo del VFG con la **formula di Cockcroft e Gault**(94):

$[(140-\text{età}) * \text{peso ideale}]/\text{creatinina} \times 0.72$ (x 0.85 se donna)

oppure con la formula forse più precisa ma più complessa proposta più recentemente da **Levey** (detta anche formula MDRD, modification of diet in renal disease study group)(95):

$170 * (\text{creat})^{-0.999} * (\text{età})^{-0.176} * (\text{azotemia})^{-0.170} * (\text{albumina})^{+0.138} * 1$ (*0.762 se donne, 1,18 se razza nera)

Ne esiste anche una semplificata: $186 * (\text{creat})^{-1,154} * \text{età}^{-0,203} * 1$ (*0,742 se donne, 1,21 se razza nera).

Il valore normale del VFG è 125ml/min/1.73m² ; va valutato almeno annualmente nei pazienti normoalbuminurici e più frequentemente in presenza di nefropatia incipiente o conclamata(39).

L'American Diabetes Association (ADA) sostiene che il VFG vada sempre stimato indipendentemente dall'AER(2); in realtà uno studio condotto a Casale Monferrato ha evidenziato in una coorte di

pazienti diabetici un maggiore ruolo predittivo di progressione dell'AER rispetto al VFG(65).

3)IMAGING RENALE:

Non ha un ruolo centrale nella diagnostica della nefropatia diabetica; in occasione della prima diagnosi di micro/macroalbuminuria l'ecotomografia del rene e delle vie urinarie è utile a svelare possibili anomalie che sono potenzialmente in grado di influenzare la progressione del danno renale (es. malformazioni delle vie urinarie, rene "piccolo", cisti renali, idronefrosi...).

Inoltre poiché, come precedentemente affermato la microalbuminuria si associa ad aumento del rischio di patologie cardiovascolari, è necessario procedere alla valutazione degli altri fattori di rischio e dal danno cardiovascolare (esame obiettivo, ECG, ecocardiogramma, ecocolordoppler carotideo, iliaco-femoro-popliteo e renale)(39).

La ricerca di altre complicanze del diabete mellito quali retinopatia (fundus) e neuropatia completano l'inquadramento diagnostico.

Tutti questi accertamenti andranno ripetuti almeno ogni 1-2 anni.(1,33).

Occorre evidenziare inoltre come la diagnostica con mezzi di contrasto richieda particolare cautela nei diabetici micro o macroalbuminurici, soprattutto in presenza di valori di creatinina superiori a 1,5 mg/dl, per l'elevato rischio di insufficienza renale acuta. Tale rischio è alto soprattutto in occasione di coronarografia, arteriografia periferica o TAC; è consigliabile ridurre al minimo la quantità di mezzo di contrasto somministrata e assicurare un'adeguata idratazione prima e dopo l'esecuzione dell'esame.(33,39).

2.6. Terapia e Prevenzione

Possiamo riconoscere tre livelli di prevenzione:

1. PREVENZIONE PRIMARIA: è rivolta a tutta la popolazione diabetica ed è finalizzata a impedire la comparsa della microalbuminuria nei pazienti normoalbuminurici. Consiste in diversi tipi di intervento:

-controllo glicemico intensivo: la sua utilità è indicata da vari studi che dimostrano come un ottimale compenso metabolico riduca il rischio di insorgenza di microalbuminuria e ritardi la progressione della nefropatia.(28,29,30); inoltre lo studio “Veterans Affairs Diabetes Trial” ha evidenziato come sia in grado di ridurre anche le complicanze di tipo macrovascolare (cardiovascolari quali morte improvvisa, infarto miocardico acuto, stroke, insufficienza cardiaca e amputazione)(31).

Gli obiettivi proposti dall'ADA sono indicati in **tabella I.V.**(2)

Tabella I.V: obiettivi del controllo glicemico nei pazienti diabetici

Hb1Ac	<7%
Glucosio capillare preprandiale	90-130 mg/dl
Picco di glucosio capillare postprandiale	<180 mg/dl

Tali obiettivi possono essere raggiunti tramite dieta ipocalorica, regime ipolipidico, modifica dello stile di vita, attività fisica e terapia medica.

I principali farmaci utilizzabili nella terapia del diabete di tipo 2 sono rappresentati dagli ipoglicemizzanti orali e in particolare(1):

- ✓ **Secretagoghi insulinici:** SULFANILUREE e MEGLITINIDE (repaglinide) ; stimolano la secrezione di insulina e sono indicati nel diabete di recente insorgenza, essendo necessaria per la loro azione la conservazione della funzione delle β cellule;
- ✓ **Biguanidi:** la principale è la METFORMINA che agisce sul metabolismo del glucosio riducendone la produzione epatica e l'assorbimento intestinale e aumentandone l'uptake insulino-mediato muscolare e l'utilizzazione splancnica; inoltre inibisce la lipolisi nel tessuto adiposo e attiva i recettori per l'insulina e il trasportatore del glucosio GLUT4. La sua azione si traduce in una riduzione dei livelli di insulina e del peso corporeo;
- ✓ **Inibitori α -glucosidasi:** in particolare l'ACARBOSIO che inibisce la scissione di oligosaccaridi in glucidi semplici nel lume intestinale riducendo l'assorbimento del glucosio e dei trigliceridi e contrastando l'iperglicemia post-prandiale;
- ✓ **Tiazolidinedioni:** ROSIGLITAZONE E PIOGLITAZONE; riducono l'insulinoresistenza, facilitano l'utilizzazione del glucosio e contrastano l'iperglicemia a digiuno; essi agiscono legandosi ai recettori nucleari PPAR- γ (peroxisome proliferator-activated receptor); sono molto efficaci perché agiscono anche sui lipidi riducendo trigliceridi e gli acidi

grassi liberi. Di recente questa classe di farmaci si sta imponendo anche all'attenzione del nefrologo, in quanto i PPAR- γ sono presenti anche a livello renale e potrebbero così modulare la progressione del danno d'organo in patologie renali diverse inclusa la nefropatia diabetica.(96,97);

- ✓ **Inibitori della dipeptidil-peptidasi IV: SITAGLIPTINA e VILDAGLIPTINA;** ostacolano l'attività di tale enzima, che degrada il Glucagon-Like-Peptide 1 (GLP-1) prodotto a livello intestinale le cui funzioni principali sono l'aumento della secrezione di insulina, la riduzione della secrezione di glucagone, l'inibizione dell'apoptosi delle cellule β pancreatiche, il rallentamento dello svuotamento gastrico e l'induzione del senso di sazietà.

Accanto agli ipoglicemizzanti orali, la terapia può prevedere l'utilizzo di Insulina; essa dovrebbe essere considerata come presidio iniziale solo nei soggetti magri o con importante calo ponderale, nei pazienti con nefropatia o epatopatia che preclude l'uso degli ipoglicemizzanti orali e in quelli con malattie acute; si rende invece necessaria nel caso del diabete di lunga durata per il progressivo esaurimento funzionale delle cellule insulari.

Negli altri casi il suo uso è da evitare anche perché può essere dannoso: lo studio "VA Cooperative study of glycemyc control and complications of diabetes mellitus type 2" ha infatti evidenziato come la terapia insulinica nel diabete di tipo 2 possa aumentare il rischio di complicanze macrovascolari(31).

Di solito il farmaco di prima scelta iniziale è la metformina a cui eventualmente aggiungere un secondo farmaco se l'Hb1Ac rimane al di sopra dei livelli normali.

-stretto controllo pressorio: l'ipertensione arteriosa si associa frequentemente al danno renale(76,98); essa infatti può contribuire all'ipertensione glomerulare, al danno alla parete dei capillari glomerulari e alla proteinuria(99). Lo studio UKPDS ha inoltre dimostrato come uno stretto controllo pressorio riduca il rischio e ritardi la comparsa di complicanze micro vascolari (28,29).

Il paziente diabetico deve essere trattato con terapia anti-ipertensiva in presenza di valori di pressione sistolica maggiori di 130 mmHg e diastolica maggiori di 80 mmHg (100,101), valori che rappresentano inoltre l'obiettivo di tale terapia. (102,103).

Il primo approccio a tali pazienti deve essere di tipo non farmacologico: riduzione dell'apporto di sale, dieta ipocalorica e ipolipidica, calo ponderale se sovrappeso, abolizione del fumo, riduzione dell'assunzione di alcool, aumento dell'attività fisica.

Se nell'arco di 4-6 settimane i valori di pressione non scendono al di sotto di 130/80 mmHg, è necessario iniziare una terapia con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-I) o antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIIRA o ARB), farmaci da preferire alle altre classi di anti-ipertensivi perché dotati di effetto nefroprotettivo (indipendente da quello anti-ipertensivo) (47,102,104,105); in caso di paziente anziano con ipertensione sistolica isolata meglio utilizzare calcio-antagonisti a lento rilascio(106); nei soggetti con cardiopatia ischemica o aritmie trovano indicazione elettiva i β -bloccanti cardioselettivi.

Se il primo farmaco risulta inefficace nell'arco di 4-6 settimane, occorre aggiungere un secondo farmaco anti-ipertensivo: l'ideale è l'associazione di un ACE-I o ARB con

un calcio-antagonista. Se il target pressorio non è ancora raggiunto, è opportuno aggiungere un terzo farmaco, di solito un diuretico o infine giungere alla quadruplica terapia, con la somministrazione di un ARB nei pazienti già in terapia con ACE-I o viceversa. (facendo attenzione alla possibile insorgenza di iperpotassiemia!)(39,83). Queste raccomandazioni riguardano la terapia anti-ipertensiva di per sé. Nei pazienti con danno renale già presente, infatti è indicato l'utilizzo di ACE-I o ARB indipendentemente dai livelli pressori per ottenere un effetto renoprotettivo(prevenzione secondaria)(107).

-controllo assunzione di NaCl: evitare l'eccesso di assunzione senza ricorrere a una vera e propria dieta iposodica.

-abolizione del fumo

-riduzione dell'assunzione di alcool

-controllo dei fattori di rischio cardiovascolare: in particolare controllo della dislipidemia; il suo trattamento nel paziente diabetico dovrebbe iniziare con l'impostazione di un adeguato regime dietetico associato all'attività fisica e alla riduzione del peso corporeo, quando è presente obesità. Nel caso in cui, dopo 3 mesi di modificazione dello stile di vita, il profilo lipidico rimanesse alterato è opportuno l'intervento farmacologico valutando le priorità di scelta terapeutica secondo l'ordine indicato nella **tabella I.VI** (64,108).

Tabella I.VI Diabete e dislipidemia: indicazioni terapeutiche. Ordine di priorità per il trattamento delle dislipidemie negli adulti diabetici.

1. Ridurre il colesterolo LDL
Prima scelta: inibitore dell'HMG-CoA reduttasi (statina)
Seconda scelta: resina chelante gli acidi biliari o fenofibrato
2. Aumentare il colesterolo HDL
- utili interventi comportamentali (↓ peso, ↑ dell'attività fisica, stop fumo)
- difficile ad eccezione che con l'acido nicotinico, da usare con cautela, o con i fibrati
3. Ridurre i trigliceridi
- prima priorità è il controllo glicemico
- un fibrato (gemfibrozil, fenofibrato)
- le statine sono moderatamente efficaci ad alte dosi in soggetti con ipertrigliceridemia in presenza anche di elevati livelli di colesterolo LDL
4. Se iperlipidemia combinata
Prima scelta: migliorare controllo glicemico + statina ad alte dosi
Seconda scelta: migliorare controllo glicemico + statina + fibrato (gemfibrozil, fenofibrato)
Terza scelta: - migliorare controllo glicemico + resina + fibrato (gemfibrozil, fenofibrato) - migliorare controllo glicemico + statina + acido nicotinico (attento monitoraggio del controllo glicemico)

Gli obiettivi da raggiungere indicati dall'ADA (109) sono rappresentati da :

- Colesterolo totale < 200 mg/dl
- Colesterolo LDL < 100 mg/dl (<70 mg/dl nei pazienti con storia di pregressi eventi cardiovascolari)
- Colesterolo HDL > 45 mg/dl
- Trigliceridi < 200 mg/dl

L'alto rischio cardiovascolare presente nei soggetti diabetici suggerisce l'opportunità di praticare in questi pazienti, anche in prevenzione primaria, un trattamento antiaggregante, di cui

sono noti gli effetti protettivi sugli eventi cardiovascolari(110).

Il presupposto fisiopatologico di tale trattamento consiste nell'esistenza, nei diabetici, di anomalie della funzione piastrinica, con aumentato turnover, aumentata produzione di trombociti dalle piastrine ed attivazione dei recettori piastrinici per il fibrinogeno e l'adenosin-difosfato(111).

I più grandi trial di prevenzione nel diabete mellito indicano che si possa ottenere una significativa riduzione, di circa il 25%, del rischio di infarto miocardico o di eventi cardiovascolari maggiori con un dosaggio di acido acetilsalicilico da 81 a 325 mg/die(111). La dose di aspirina per la prevenzione delle malattie cardiovascolari nei diabetici, a causa dei disturbi dell'aggregazione piastrinica in questi pazienti, che li rendono meno sensibili agli effetti del farmaco, può tuttavia essere differente da quella studiata nella popolazione generale(112); sono pertanto richieste ulteriori valutazioni. In effetti, nello studio italiano Primary Prevention Project, l'uso di basse dosi (100 mg) di acido acetilsalicilico ha causato un minore effetto protettivo sugli eventi cardiovascolari maggiori, nei diabetici (-10%) senza evidenza di patologie cardiovascolari, rispetto a quello osservato negli altri soggetti ad alto rischio cardiovascolare (-41%) (113). Viceversa, nello studio Physicians' Health Study l'aspirina, usata al dosaggio di 325 mg/die, ha ridotto il rischio di infarto, negli uomini, di circa il 60%(114).

La strategia antiaggregante con aspirina è comunque allo stato attuale raccomandata dalle linee guida, in prevenzione primaria, in tutti i diabetici di ambedue i sessi con più di 40 anni o ad alto rischio, cioè nella stragrande maggioranza degli stessi(111,115). Altri antiaggreganti, come il clopidogrel, su cui sono in corso ulteriori studi, sono valide alternative all'aspirina in caso di allergia od altre controindicazioni(111,116).

2. PREVENZIONE SECONDARIA: si pone l'obiettivo di evitare o rallentare la progressione dalla micro alla macroalbuminuria.

I capisaldi sono:

-controllo glicemico ottimale: sembra avere anche ruolo sull'incidenza della proteinuria clinica nei pazienti con microalbuminuria; uno studio prospettico evidenzia infatti un'associazione tra incidenza cumulativa di proteinuria e livello di iperglicemia nel diabete di tipo 2(117).

Lo stesso studio Kunamoto ha dimostrato che un controllo glicemico intensivo determina un calo di progressione della nefropatia diabetica conclamata da 10 a 4 eventi/ 100 pazienti /anno(30).

Pertanto un accurato controllo glicemico finalizzato ad ottenere un HbA1c<7%, attraverso ipoglicemizzanti orali ed eventualmente insulina è raccomandato anche dall'ADA(83).

-controllo pressorio: è ormai dimostrato che l'ipertensione arteriosa è un fattore determinante di progressione verso la nefropatia clinica una volta instauratasi la microalbuminuria (118,119).

Infatti elevati livelli di pressione arteriosa contribuiscono, insieme all'iperglicemia, all'aumento della pressione glomerulare (120).

La terapia con ACE-I o ARB si è dimostrata in grado di ridurre l'incidenza di nefropatia conclamata in pazienti microalbuminurici con diabete di tipo 2 sia normotesi che ipertesi; l'efficacia renoprotettiva di questi farmaci è indipendente dalla loro azione anti-ipertensiva.

(121,122,123,124,125,126,127).

In particolare gli studi Hope e Microhope hanno dimostrato che il Ramipril determina una riduzione del rischio di sviluppare macroproteinuria del 24% in 5 anni(128);lo “Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial” ha evidenziato come l’Irbesartan riduca il rischio del 33% (129); il “Microalbuminuria captopril study group” riporta risultati analoghi riguardo al Captopril, con una riduzione del rischio di progressione da micro a macroalbuminuria del 69% (118); infine lo studio “REENAL” dimostra che il Losartan quando associato a farmaci anti-ipertensivi tradizionali riduce l’escrezione urinaria dell’albumina ,abbassa i livelli di pressione arteriosa e ha effetto renoprotettivo contro la nefropatia diabetica(130).

In conclusione, esistono numerose evidenze riguardo l’importanza di un accurato controllo dei valori pressori, per prevenire o ritardare l’insorgenza della nefropatia diabetica conclamata; i farmaci di prima scelta sono rappresentati dagli ACE-I o dagli ARB, che trovano indicazione anche nei pazienti normotesi, data la loro efficacia renoprotettiva; in caso di intolleranza o controindicazioni al loro utilizzo, la seconda scelta è rappresentata dai calcio-antagonisti a lento rilascio non diidropiridinici(131).

Gli obiettivi della terapia anti-ipertensiva sono rappresentati ,nei pazienti al di sotto dei 50 anni di età, da valori di pressione arteriosa minori di 120/75 mmHg; nei pazienti al di sopra dei 50 anni di età sono invece accettabili valori minori di 130/80 mmHg. (83,132).

-dieta iposodica: se la pressione arteriosa supera 130/80 mmHg

-abolizione del fumo

-riduzione assunzione di alcool

-controllo fattori di rischio cardiovascolare: sia tramite modifiche dello stile di vita(aumento attività fisica, dieta ipolipidica, riduzione del peso corporeo), sia tramite l'utilizzo di farmaci (vedi prevenzione primaria).

A tale riguardo risultati importanti ha fornito lo studio STENO II che compara gli effetti ,su pazienti con diabete di tipo 2 e microalbuminuria, di un trattamento multidisciplinare con uno convenzionale, intendendo con multidisciplinare un intervento basato su dieta ipolipidica, abolizione del fumo, aumento dell'esercizio fisico, terapia anti-ipertensiva, statine e aspirina. Rispetto al trattamento convenzionale, quello multidisciplinare dopo 8 anni di studio riduce il rischio di eventi cardiovascolari del 53% , il rischio di retinopatia del 58% e di neuropatia del 63%(133).

-dieta normoproteica: 0,9-1g/kg/die(39).

3.PREVENZIONE TERZIARIA: si propone di rallentare o arrestare la progressione dalla nefropatia diabetica conclamata all'insufficienza renale terminale.

I principali obiettivi sono:

-controllo glicemico buono: non vi sono certezze riguardo al ruolo del controllo glicemico nelle fasi avanzate di nefropatia diabetica; è comunque raccomandato mantenere l'emoglobina

glicata (HbA1c) a livelli compresi tra 7 e 8%(28,64).

Inoltre quando la creatinina supera il valore di 2mg/dl, è importante sostituire gli ipoglicemizzanti orali con l'insulina, privilegiando le preparazioni ad azione rapida o ultrarapida: sia gli ipoglicemizzanti orali (per la lunga durata d'azione) che le insuline ad azione intermedia o lenta (per la ridotta clearance del farmaco) possono determinare ipoglicemie pericolose.(39).

-controllo pressorio ottimale: quando insorge la nefropatia, l'ipertensione è il fattore determinante nella riduzione del VFG e nella progressione verso l'ESRD(134,135).

I valori da raggiungere sono al massimo 120/75 mmHg (136,137,138).

Mentre nel diabete di tipo 1 sono indicati soprattutto gli ACE-I ed eventualmente come seconda scelta gli ARB , i calcio antagonisti, i diuretici, gli α -bloccanti, i β -bloccanti e la clonidina, nel diabete di tipo 2 diversi studi indicano come prima scelta gli ARB perché in grado di offrire, rispetto agli ACE-I, una nefroprotezione maggiore a parità di controllo pressorio (129,139,140).

-dieta rigorosamente iposodica: quota di sale introdotta con l'alimentazione inferiore a 5-6g/die.

-controllo dislipidemia e sovrappeso: diversi studi suggeriscono che l'ipercolesterolemia costituisca un'importante fattore di rischio per la progressione della nefropatia in pazienti diabetici proteinurici (141,142). L'importanza del colesterolo è anche suggerita da uno studio

prospettico in pazienti nefropatici con diabete di tipo 2, in cui il trattamento ipocolesterolemizzante per due anni ha rallentato il peggioramento del VFG rispetto al placebo, indipendentemente da altri fattori di rischio(143).

-abolizione del fumo e dell'apporto di alcool

-dieta lievemente ipoproteica: per lungo tempo si è pensato che le proteine assunte con la dieta giocassero un ruolo nella progressione del danno renale cronico, ma finora non vi sono trial clinici che abbiano dimostrato in maniera conclusiva l'efficacia della dieta ipoproteica. Si ritiene comunque che una lieve restrizione dell'apporto proteico(0,7-0,9 g/kg/die), con preferenza per le proteine vegetali(legumi) e per il pesce, sia utile perché riduce l'iperfiltrazione e la pressione intraglomerulare(144,145,146).

-riduzione dell'apporto di fosforo: quando il VFG si riduce a meno di 70ml/min/1,73m² può essere utile limitare l'apporto di fosforo per controllare l'iperparatiroidismo secondario (39, 64).

Infine, non vanno trascurate le raccomandazioni generali, quali la terapia delle infezioni urinarie, spesso recidivanti, e l'attenzione nell'uso di FANS e di mezzi di contrasto nella diagnostica per immagini, da limitarsi alle condizioni di assoluta necessità e previa idonea preparazione(147).

RIASSUMENDO:

PREVENZIONE PRIMARIA:

-nei soggetti normoalbuminurici non ipertesi → controllo glicemico per mantenere HbA1c<7%;

-nei soggetti normoalbuminurici ipertesi → riduzione di eventuale sovrappeso,apporto di sodio e alcool,abolizione del fumo; in caso di mancata risposta iniziare terapia farmacologica (da preferire ACE-I o ARB).

PREVENZIONE SECONDARIA:

-accurato controllo glicemico (HbA1c<7%);

-controllo pressorio ottimale(120/75 mmHg se <50 anni, 130/80 mmHg se >50 anni) → ACE-I o ARB (sostituire con altro farmaco se controindicati o effetti collaterali; associare altro farmaco se obiettivo non raggiunto);

-dieta iposodica se pressione arteriosa > 130/80 mmHg;

-controllo dislipidemia, riduzione del peso corporeo se sovrappeso, abolizione del fumo e dell'apporto di alcool;

-dieta normoproteica (0,9-1g/kg/die)

PREVENZIONE TERZIARIA:

-buon controllo glicemico (HbA1c tra 7 e 8%)

-controllo pressorio ottimale (120/75 mmHg se <50 anni, 130/80 mmHg se >50 anni) → ACE-I (prima scelta nel diabete di tipo 1); ARB (di scelta nel diabete di tipo 2), sostituire con altri farmaci se non tollerati o controindicati, associare altri farmaci se obiettivo non raggiunto;

- dieta iposodica (5-6 g/die);
- controllo dislipidemia e sovrappeso, abolizione del fumo e dell'apporto di alcool;
- dieta lievemente ipoproteica (0,7-0,9 g/kg/die);
- con VFG < 70 ml/min/1,73m² riduzione dell'apporto di fosforo.

TERAPIA SOSTITUTIVA:

Quando il VFG scende al di sotto di 10-15 ml/min/1,73m² è necessario iniziare la terapia sostitutiva tramite dialisi emodialisi extracorporea (di scelta) o dialisi peritoneale (indicata nei pazienti anziani o in quelli in cui sia difficile ottenere un accesso vascolare soddisfacente(33).

II. OBIETTIVI DELLO STUDIO

L'obiettivo del mio studio è valutare come il medico di medicina generale si rapporta con il problema della nefropatia diabetica, in particolare da diabete di tipo 2. La mia attenzione si è rivolta a questo argomento per diversi motivi: innanzitutto, come precedentemente affermato, i nuovi casi di insufficienza renale terminale ad eziologia diabetica stanno vertiginosamente aumentando e sono destinati a crescere ancora notevolmente in futuro, a causa di due fattori:

- aumento progressivo dell'incidenza di diabete di tipo 2
- miglioramento della sopravvivenza dei pazienti con diabete di tipo 2, fondamentalmente legata a un più aggressivo e specifico trattamento del rischio cardiovascolare diabete-correlato, che ha permesso una riduzione della mortalità per eventi cardiovascolari. L'aumento della sopravvivenza di questa categoria di pazienti si è però associato a una maggiore frequenza dell'interessamento renale, il cui fattore di rischio principale è la durata della malattia diabetica(43).

Inoltre diversi trial clinici hanno dimostrato come un più precoce riconoscimento e trattamento della nefropatia diabetica, fin dalle sue fasi iniziali, permetta una migliore e più duratura conservazione della funzione renale, nonché una maggiore sopravvivenza del paziente.(15,147,148).

Infine, il problema del riconoscimento del danno renale conseguente a diabete mellito riguarda soprattutto i medici di medicina generale, ossia quei medici che per primi incontrano il paziente nelle fasi iniziali di malattia, quando tale danno è prevenibile o comunque rallentabile con un adeguato intervento terapeutico.

Purtroppo però le maggiori ricerche sull'argomento hanno

evidenziato come in molte parti del mondo sia comune una mancanza di consapevolezza e una non corretta gestione del paziente diabetico a rischio di nefropatia, soprattutto, anche se non solo, da parte dei medici di famiglia. Sarebbe pertanto necessario, secondo tali studi, un intervento educativo finalizzato all'acquisizione di una maggiore competenza nell'ambito della diagnosi, prevenzione e terapia della patologia da parte di tale categoria di medici(149-156).

Lo scopo del mio lavoro è , in conclusione, valutare la capacità del medico di medicina generale di prevenire, riconoscere e trattare la nefropatia diabetica, attraverso l'analisi dei dati riguardanti i pazienti di un gruppo di medici genovesi e confrontare i miei risultati con quelli degli studi già condotti sull'argomento.

III. RICERCHE GIA' CONDOTTE SULL'ARGOMENTO

Attraverso il noto motore di ricerca di pubblicazioni medico-scientifiche "PubMed", utilizzando come parole chiave "diabetes mellitus type 2" associato a "diabetic nephropathie" e "primary care", ho trovato 95 articoli che valutano il rapporto tra medici di medicina generale e nefropatia diabetica e in particolare i più interessanti sono:

1. Marin R, Coca A et al. "Prevalence of renal involvement in a population of type 2 diabetics followed up in primary care": valuta la prevalenza del coinvolgimento renale in pazienti con diabete di tipo 2 seguiti dal medico di famiglia; è condotto su 3582 pazienti di 183 medici diversi in Spagna; di ciascuno vengono considerati creatinina, glicemia, HbA1c, proteinuria (misurata con dipstick sulle urine del mattino), pressione arteriosa e rischio cardiovascolare.

Lo studio riporta una prevalenza del 23,5% di proteinuria e del 15,5% di creatinina > 2 mg/dl; evidenzia inoltre come il 69% dei pazienti abbiano valori di pressione arteriosa maggiori di 130/80 e solo l'8% minori (tali valori sono indicati dalle linee guida come ottimali in pazienti con proteinuria o microalbuminuria).

In conclusione, questo lavoro dimostra come sia alta (circa 25%) la prevalenza di nefropatia diabetica nei pazienti seguiti dai medici di base e come sia molto raro un controllo pressorio ottimale da parte degli stessi (<8%)(149).

2. Kraft SK, Lazaridis EN et al. "Screening and treatment of diabetic nephropathy by primary care physicians": valuta i metodi di screening e management della nefropatia diabetica da

parte di un gruppo di medici di medicina generale dell' Indiana(U.S.A.)e in particolare la quota di essi che ricerca la microalbuminuria e la proteinuria. Lo studio evidenzia come la maggior parte dei medici riporti l'esecuzione di esami per il dosaggio della proteinuria(82%) ma non per la microalbuminuria (solo il 17% la ricerca); inoltre descrive come la prescrizione degli ACE-I sia frequente nei pazienti diabetici ipertesi ma scarsa o assente in quelli normotesi. In conclusione, secondo questo lavoro, è necessario un aumento degli sforzi volti a scoprire la presenza del danno renale in fase precoce di modo che gli ACE-I o gli ARB vengano utilizzati il prima possibile dato il loro effetto renoprotettivo(150).

3.Martínez-Ramírez HR, Jalomo-Martínez B et al. “Renal function preservation in type 2 diabetes mellitus patients with early nephropathy: a comparative prospective cohort study between primary health care doctors and a nephrologist: confronta la gestione del paziente diabetico con danno renale da parte del medico di medicina generale e del nefrologo e valuta l'impatto di un più precoce ricorso allo specialista sulla progressione del danno stesso . Tale studio dimostra che il nefrologo mantiene una funzione renale migliore rispetto al medico di famiglia soprattutto nelle fasi iniziali della nefropatia, controlla meglio la pressione arteriosa e prescrive più spesso ACE-I, ARB e statine. Invece nessuno dei due medici ottiene un adeguato controllo metabolico e la cessazione del fumo di sigaretta(151).

4.Minutolo R, Sasso FC et al “Management of cardiovascular risk factors in advanced type 2 diabetic nephropathy: a comparative analysis in nephrology, diabetology and primary care settings”: studio condotto in Italia che compara il management dei fattori di rischio cardiovascolare in pazienti affetti da diabete di

tipo 2 con VFG compreso tra 15 e 60 ml/min/1,73m²; considera pressione arteriosa, colesterolo totale , trigliceridi, HbA1c ed Hb di 266 pazienti seguiti solo dal nefrologo, 266 dal diabetologo e 195 dal medico di medicina generale. Questo lavoro dimostra come il nefrologo controlli meglio il VFG(declino più lento rispetto agli altri due), il diabetologo ottenga valori più bassi di colesterolo e HbA1c e come i pazienti del medico non specialista siano più anziani e abbiano una maggiore prevalenza di pregressi eventi cardiovascolari. In conclusione,secondo i risultati di questo studio i pazienti con nefropatia diabetica avanzata nonostante la peggiore prognosi renale e cardiovascolare sono a rischio di sottotrattamento indipendentemente dal “setting” in cui ricevono le cure(152).

5.Minutolo R, De Nicola L et al. “Detection and Awareness of Moderate to Advanced CKD by Primary Care Practitioners: A Cross-sectional Study From Italy”: studio condotto in Italia che valuta la consapevolezza e la capacità di diagnosi di insufficienza renale cronica (quindi non solo ad eziologia diabetica) da parte di un gruppo di medici di medicina generale; vengono considerati le frequenza della richiesta di dosaggio della Creatinina, la prevalenza di insufficienza renale cronica (definita come VFG<60 ml/min/1,73m²) e il “timing” dell’eventuale richiesta di visita nefrologica. Secondo tale lavoro, solo nel 17,2% dei pazienti viene dosata la creatinina (la richiesta è correlata a sesso femminile, età avanzata, diabete, ipertensione, malattie autoimmuni e infezioni delle vie urinarie, ma non all’assunzione di FANS, aminoglicosidi e mezzi di contrasto); la prevalenza di insufficienza renale è del 9,33%, ma più della metà di questi pazienti pur avendo valori di VFG<60 ml/min/1,73m² mostra valori di Creatinina apparentemente normali(<1,2mg/dl) e solo 1 paziente su 8 è correttamente identificato e riconosciuto come nefropatico dal medico di medicina generale; infine nel 4,9% dei pazienti con VFG tra 59 e 30 ml/min/1,73m² e nel 55,7% di quelli con

VFG<30ml/min/1,73 m² è richiesta la visita nefrologica. In conclusione tale studio evidenzia come la prevalenza di insufficienza renale nei pazienti seguiti dai medici di famiglia sia alta, ma ve ne sia una scarsa coscienza vista la “rarietà” del dosaggio di creatinina e la difficoltà all’identificazione di una riduzione del VFG se la creatinina è normale(153).

6. Minutolo R, De Nicola R et al. “Management of hypertension in patients with CKD: differences between primary and tertiary care settings”: studio condotto in Italia, compara il management dell’ipertensione nei pazienti con insufficienza renale cronica(non solo diabetica) da parte del medico di medicina generale e del nefrologo. Secondo tale studio, i pazienti del medico non specialista hanno un’età più avanzata, una maggiore prevalenza di pregressi eventi cardiovascolari e di diabete, nonché di ipertensione, mentre è meno frequente il raggiungimento del target pressorio indicato dalle linee guida rispetto a quelli seguiti dal nefrologo. Per quanto riguarda i farmaci anti-ipertensivi, gli ACE-I sono i più utilizzati da entrambe le figure professionali, mentre il medico di base prescrive solitamente come diuretico idroclortiazide e il nefrologo furosemide e a dosi più alte. In conclusione secondo questo lavoro il controllo dell’ipertensione correlata all’insufficienza renale cronica è peggiore da parte del medico di medicina generale nonostante i suoi pazienti siano a maggior rischio cardiovascolare rispetto al nefrologo; ciò sembra essere correlato alla prescrizione di un minor numero di farmaci e a un’inadeguata terapia diuretica(154).

7. Cortés-Sanabria L, Cabrera-Pivaral CE et al. “Improving care of patients with diabetes and CKD: a pilot study for a cluster-randomized trial”: studio condotto in Messico, però a mio avviso interessante, in quanto valuta l’effetto di un intervento educativo sulla competenza clinica dei medici di medicina generale in

riconoscimento, prevenzione e terapia della nefropatia diabetica e ne determina le conseguenze in termini di durata della conservazione della funzione renale in pazienti affetti da diabete di tipo 2.

Questo lavoro dimostra come “educando” i medici di famiglia sia possibile ottenere un miglioramento della funzione renale (declino VFG più lento e AER minore), nonché un più stretto controllo pressorio e un più diffuso utilizzo di ACE-I, ARB e statine(155).

8.De Ferrari G, Ravera M, Noberasco G et al. “Chronic kidney disease and cardiovascular risk in hypertensive type 2 diabetics: a primary care perspective”: studio condotto in Italia , descrive come l'insufficienza renale cronica sia associata a una prognosi negativa dal punto di vista renale e cardiovascolare e come la sua precoce identificazione dipenda dal medico di medicina generale. L'obiettivo di tale lavoro è stimare la prevalenza di insufficienza renale cronica e la sua associazione con la morbilità e mortalità cardiovascolare in un sottogruppo di pazienti dei medici di famiglia e cioè nei pazienti affetti da diabete di tipo 2 e ipertesi.

Sulle basi di un progetto italiano coinvolgente medici di medicina generale e nefrologi, sono stati analizzati i dati relativi a 7582 pazienti e in particolare pressione arteriosa, creatinina, segni ECG di ipertrofia del ventricolo destro, pregressi eventi cardiovascolari e VFG.

La prevalenza di insufficienza renale cronica (VFG < 60 ml /min /1,73 m²) è risultata essere del 26%, sebbene sia stata diagnosticata dal medico di medicina generale solo nel 5,4% dei casi; la prevalenza di pregressi eventi cardiovascolari è dell'8%, ed è maggiore nei pazienti con insufficienza renale cronica rispetto a quelli con VFG normale; inoltre i pazienti con VFG < 60 ml/min/1,73 m² sono soprattutto anziani, di sesso femminile e spesso con diagnosi di dislipidemia; infine, un adeguato controllo pressorio (target <130/80 come indicato da linee guida) è ottenuto solo nel 10,4% dei pazienti.

Lo studio quindi dimostra un'alta prevalenza di insufficienza renale cronica nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2 ed evidenzia come questa costituisca un fattore di rischio per eventi cardiovascolari; inoltre sottolinea come la consapevolezza del problema sia scarsa nei medici di famiglia e si conclude con l'indicazione della necessità di includere la formula MDRD per calcolare il VFG nel database dei medici per scoprire la presenza di insufficienza renale cronica e migliorare l'outcome cardiovascolare di tale popolazione(156).

Sulla base di tali articoli possiamo trarre alcune conclusioni:

- la prevalenza di insufficienza renale cronica nei pazienti con diabete di tipo 2 seguiti dai MMG è alta ;

- purtroppo però la percentuale dei pazienti identificati precocemente come nefropatici da tale categoria di medici è bassa; ciò comporta un inaccettabile ritardo nell'inizio del trattamento;

- rispetto a quelli del nefrologo, i pazienti dei MMG sono più anziani e mostrano una maggiore prevalenza di eventi cardiovascolari pregressi; nonostante ciò, il controllo dell'ipertensione è peggiore da parte del medico di famiglia;

- la maggior parte dei MMG utilizza ACE-I o ARB nei pazienti diabetici con valori di pressione superiori al target rispetto a quelli con valori minori;

- un controllo pressorio ottimale (<130/80 mmHg) è raggiunto in una piccola percentuale dei casi;

-il rischio di sottotrattamento dei pazienti diabetici nefropatici è pronunciato negli ambulatori dei MMG, verosimilmente per una scarsa identificazione di tali pazienti ma anche per una scarsa conoscenza delle linee guida nefrologiche;

-risulta quindi evidente la necessità urgente di migliorare in Italia l'identificazione e il trattamento precoce della nefropatia diabetica negli ambulatori dei MMG mediante l'implementazione di programmi formativi specifici che coinvolgano nefrologi e MMG , finalizzati a prevenire, riconoscere e trattare tale patologia.

IV. MATERIALI E METODI

Nel mio studio ho coinvolto quattro medici di medicina generale della provincia di Genova: il *medico 1*, il cui studio è situato nella periferia della città; il *medico 2*, del centro di Genova; il *medico 3* e il *medico 4*, del levante ligure e rispettivamente di Lavagna e di Chiavari.

Dal database di ciascun medico sono stati scaricati i dati relativi ai pazienti con alterazioni del metabolismo glucidico; in particolare sono stati considerati 219 pazienti sul totale di 1135 del *medico 1* (19,29%), 148 soggetti sul totale di 1360 del *medico 2* (10,88%), 123 pazienti sul totale di 1581 del *medico 3* (7,78%), 202 su 1226 del *medico 4* (16,48%); quindi in tutto 692 pazienti su un totale di 5302 (13,05%)(**grafico IV.1**).

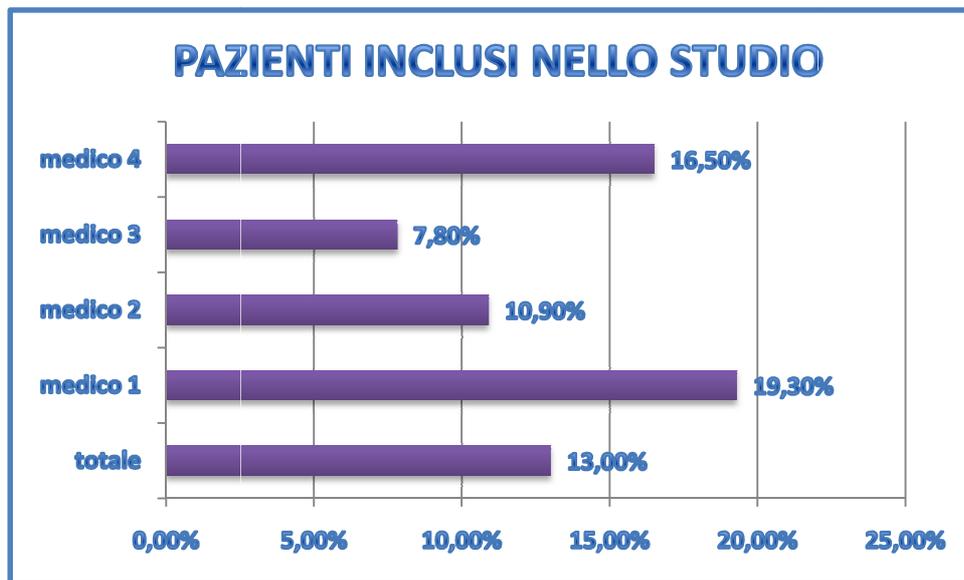


Grafico IV.1: percentuale dei pazienti studiati di ogni singolo medico e in totale.

Per ciascun paziente sono stati esaminati diversi parametri:

-età

-sesso

- diagnosi di diabete tipo 2
- assenza di diagnosi codificata ma criteri per la diagnosi di diabete positivi
- diagnosi di IGF(impaired fasting glucose, glicemia a digiuno tra 100 e 126 mg/dl)
- positività criteri per IGF ma diagnosi non codificata
- diagnosi IGT(impaired glucose tolerance, glicemia a 2 h dall'OGTT tra 140 e 200 mg/dl)
- diagnosi di dislipidemia
- positività criteri ma diagnosi dislipidemia non codificata
- microalbuminuria almeno maggiore di 30 mg/die(AER); numero delle richieste di dosaggio di microalbuminuria
- pregressi eventi cardiovascolari
- misurazione circonferenza vita(numero misurazioni)
- valutazione BMI (numero di volte e ultimo valore)
- dosaggio colesterolo totale(numero di volte, valore medio e ultimo valore)
- dosaggio colesterolo LDL(numero di volte, valore medio e ultimo valore)
- misurazione glicemia(numero di volte)
- valutazione creatinina(numero di misurazioni)
- pressione arteriosa(numero di misurazioni e valore medio pressione sistolica e diastolica)
- emoglobina glicata(HbA1c)(numero valutazioni, valore medio e valore ultimo dosaggio)
- terapia con ACE-I soli o associazione con diuretico ed eventuali intolleranze
- terapia con ARB soli o associati a diuretico ed eventuali intolleranze

-terapia con ipoglicemizzanti orali(metformina, sulfaniluree o loro associazione, o glitazoni o associazione di metformina e glitazoni o repaglinide)

-eventuale terapia con insulina

-terapia con aspirina o ticlopidina e intolleranze eventuali

-terapia con statine o fibrati e intolleranze

-richiesta visita diabetologica nel 2008 o 2009 (numero di volte)

Tutti i parametri sono stati considerati per l'anno 2009.

V. RISULTATI

Come già riferito, sono stati considerati 692 pazienti su un totale di 5302, cioè il 13%; di questi, i soggetti con diabete di tipo 2 diagnosticato sono risultati 399 su 692 (57,7%), quelli con diagnosi di IFG 223 (32,1%), mentre quelli con diagnosi di IGT 35 (5,1%)(**grafico V.1**).

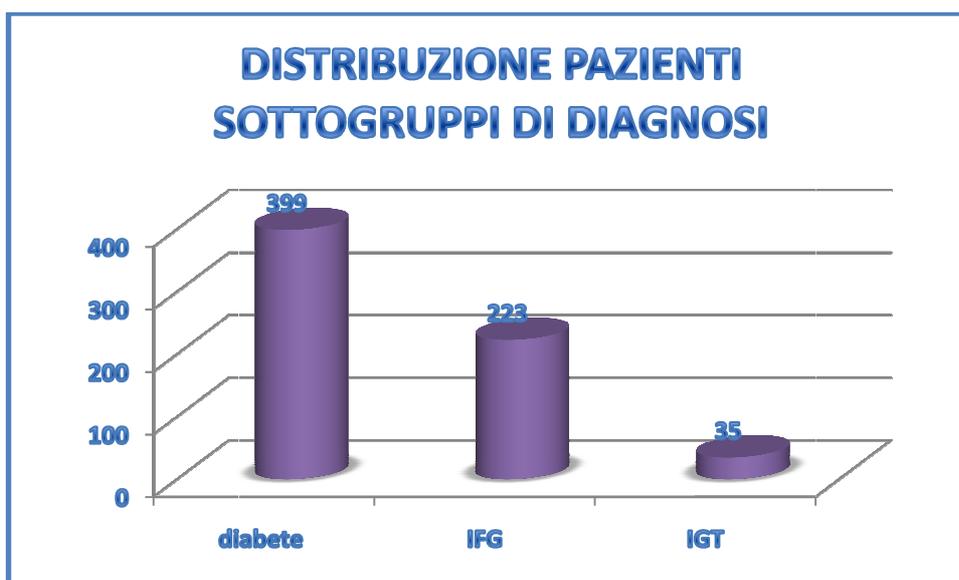


Grafico v.1: distribuzione dei pazienti di tutti e quattro i medici nei vari sottogruppi diagnostici.

Come evidenziato dal grafico, prevalgono sicuramente i pazienti con diabete di tipo 2 diagnosticato, seguiti da quelli con diagnosi di IFG, mentre il riscontro di IGT è molto meno frequente.

La prevalenza del diabete mellito nella popolazione studiata è del 7,5%, mentre la prevalenza di IFG è del 4,2 % e dell'IGT 0,66%.

E' inoltre interessante notare come non sia stata codificata la diagnosi per 28 soggetti che sicuramente sono diabetici, visto che soddisfano i criteri diagnostici per il diabete mellito.

Analogamente 28 pazienti non sono stati codificati come affetti da IFG nonostante ne soddisfino i criteri diagnostici.

L'età media dei soggetti considerati è risultata essere 69,28 anni e in particolare dei soggetti diabetici 71,1 anni.

Su 399 diabetici, 210 sono di sesso femminile (52,6%) e 189 di sesso maschile (47,4%); l'età media dei maschi diabetici è 69,70 anni, delle donne 72,37 anni.

Riguardo ai singoli medici, del medico 1 i pazienti con anomalie del metabolismo glucidico sono risultati 219: 86 con diabete diagnosticato (39,3%), 124 con IFG (56,6%) e 5 con IGT (2,3%); anche in questo caso, 9 pazienti con criteri positivi per diabete non sono stati codificati come diabetici e 1 con criteri diagnostici per IFG non è stato registrato come affetto da IFG (**grafico V.2**).

La prevalenza del diabete tra i pazienti del medico 1 è quindi dell'8,4%, dell'IFG del 10,9% e dell'IGT pari a 0,44%.

L'età media dei pazienti studiati è 70,32 anni e in particolare dei pazienti diabetici 68,87 anni.

Su 86 diabetici, 49 sono di sesso maschile (57%) e 37 di sesso femminile (43%); l'età media dei maschi diabetici è 69,13 anni, delle femmine 68,48 anni.

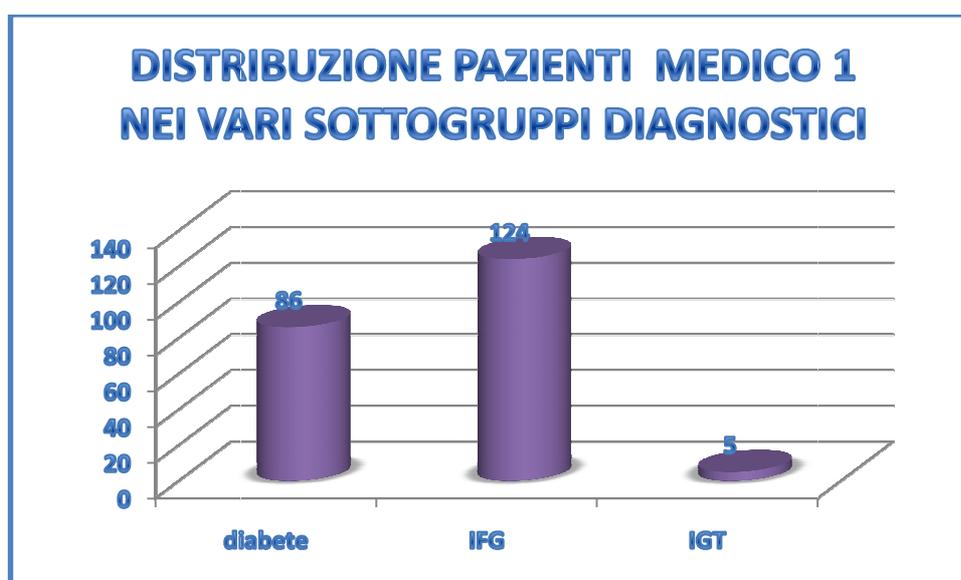


Grafico V.2: distribuzione dei pazienti del medico 1 nei vari sottogruppi di diagnosi.

Come evidenziato dal grafico, prevalgono i pazienti con IFG, seguiti a distanza da quelli con diabete di tipo 2 diagnosticato; i pazienti con IGT sono poco numerosi.

Per quanto riguarda il medico 2, 148 pazienti risultano affetti da anomalie del metabolismo glucidico: 77 con diabete diagnosticato (52 %), 51(34,5%) con IFG e 1 con IGT (0,67%); anche in questo caso, 12 pazienti pur soddisfacendo i criteri per la diagnosi di diabete non sono stati classificati dal medico come diabetici, così come 11 con criteri per IFG non risultano codificati come affetti da IFG (**grafico V.3**)

La prevalenza del diabete mellito nei pazienti del medico 2 è pertanto del 5,7%, dell'IFG pari a 3,75%, dell'IGT dello 0,07%.

Dei pazienti diabetici, 53 sono di sesso maschile (68,8%) e 24 di sesso femminile (31,2%); l'età media dei pazienti studiati è 70,32 anni e in particolare dei diabetici 72,12 anni; più precisamente 72,08 anni per le donne e 72,13 anni per gli uomini.

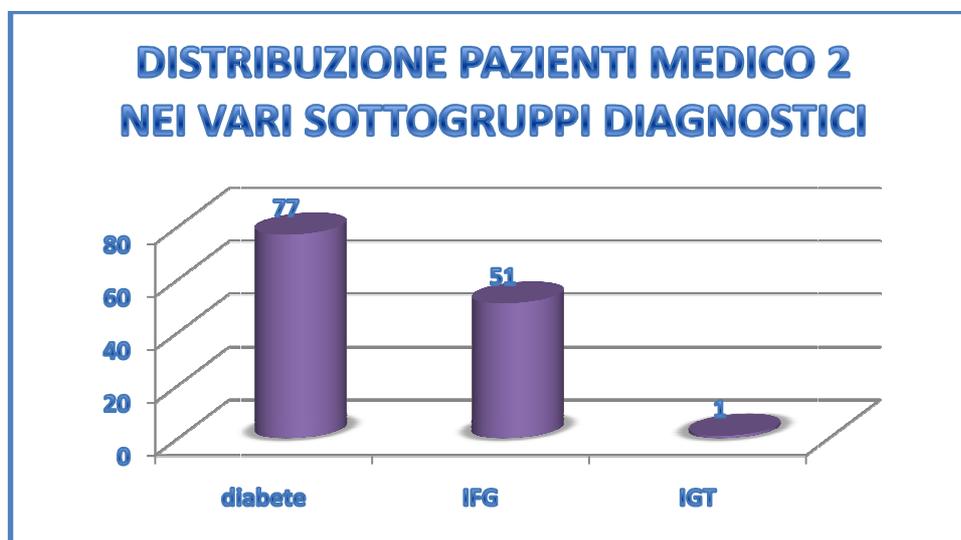


Grafico V.3: distribuzione pazienti del medico 2 nei vari sottogruppi di diagnosi.

In questo caso, invece, prevalgono i pazienti con diagnosi di diabete, seguiti dai soggetti con IGF, mentre solo 1 paziente risulta affetto da IGT.

A proposito del medico 3, i pazienti con anomalie del metabolismo glucidico sono risultati essere 123: 116 con diagnosi di diabete mellito di tipo 2 (94%), 0 con IFG, 0 con IGT, 2 con diabete non codificato e 5 con IFG non registrata(**grafico V.4**).

La prevalenza del diabete mellito tra i pazienti del medico 3 risulta quindi essere 7,3%.

Dei pazienti diabetici, 73 sono di sesso femminile (59,3%) e 43 di sesso maschile (40,78%); l'età media dei pazienti diabetici risulta 72,42 anni ,73,83 anni per le donne e 69,95 anni per gli uomini.

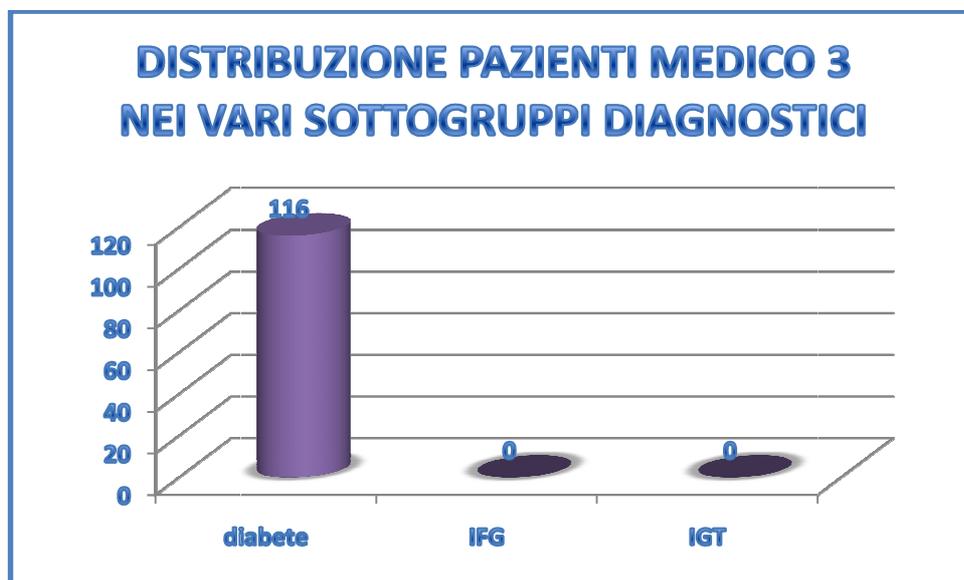


Grafico v.4: distribuzione pazienti medico 3 nei vari sottogruppi diagnostici.

A differenza degli altri due medici, a nessun paziente risulta essere stata diagnosticata un' IFG o IGT, mentre prevalgono di gran lunga i soggetti con diabete mellito.

Infine, per quanto riguarda il medico 4, ha 202 pazienti con alterazioni del metabolismo glucidico: 120 con diagnosi di diabete di tipo 2 (59,4%), 48 con diagnosi di IFG (23,7%) e 29 con IGT diagnosticata (14,3%); inoltre ha 5 pazienti con diabete non riconosciuto (di cui uno con diagnosi di IFG) (**grafico V.5**) .

La prevalenza del diabete mellito risulta quindi all'interno di tali pazienti pari a 9,8%, dell'IFG pari a 3,9%, dell'IGT pari a 2,27%.

L'età media dei pazienti diabetici risulta essere 70,69 anni ; di tali pazienti 65 sono di sesso femminile (54,2%), 55 di sesso maschile(45,8%); l'età media degli uomini risulta 68,34 anni e delle donne 72,67 anni .

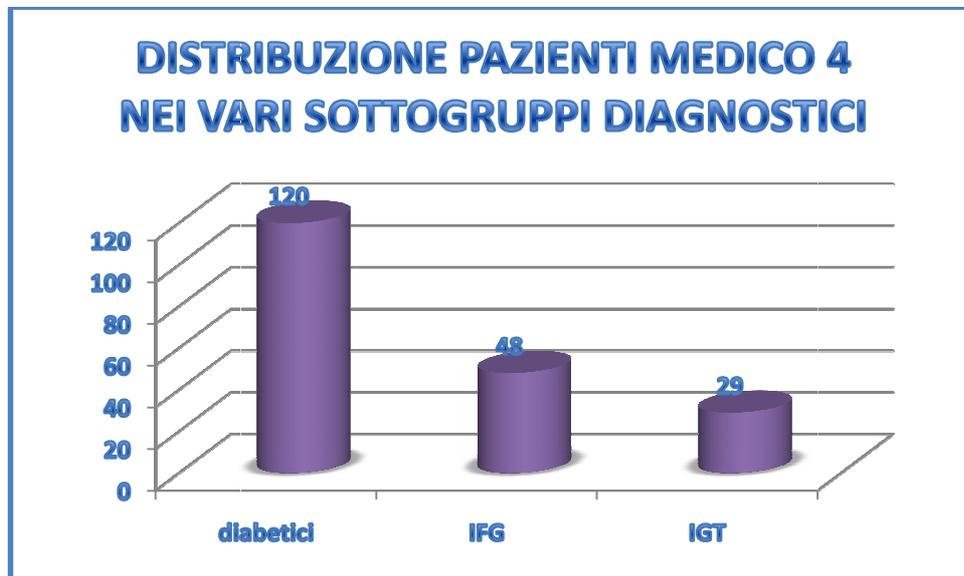


Grafico v.5: distribuzione dei pazienti del medico 4 nei vari sottogruppi di diagnosi.

Anche in questo caso prevalgono i pazienti con diagnosi di diabete, seguiti da quelli con IFG.

Nei **grafici V.6 e V.7** sono rappresentate rispettivamente l'età media dei pazienti diabetici e l'età media dei pazienti diabetici suddivisa per sesso, in totale e per ciascun medico.

Come vediamo graficamente, l'età media dei pazienti inclusi dello studio è molto avanzata, per ben 3 medici su 4 superiore a 70 anni.

Inoltre , in ben tre medici su quattro le donne affette da diabete mellito risultano più anziane degli uomini diabetici.

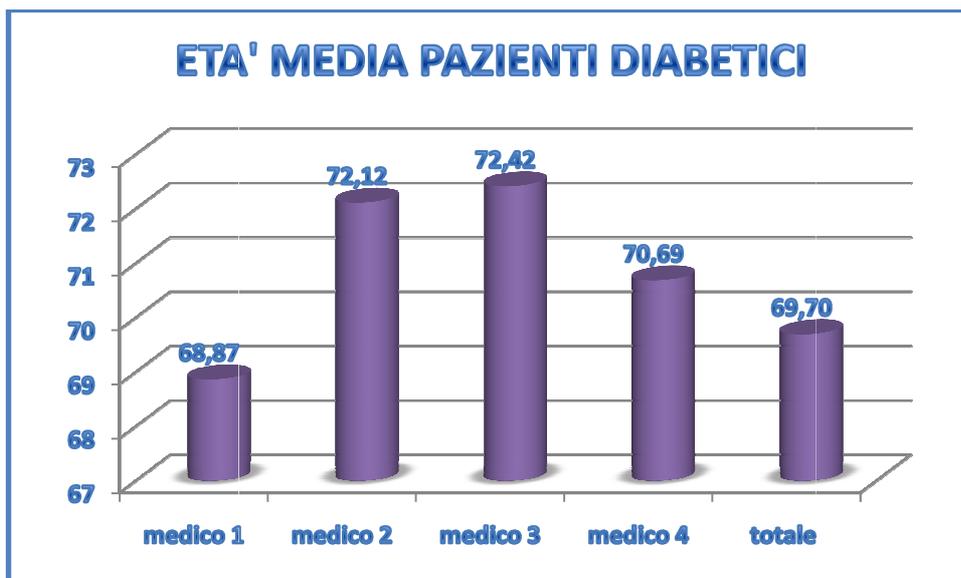


Grafico V.6: età media dei pazienti diabetici, in totale e per ogni medico.

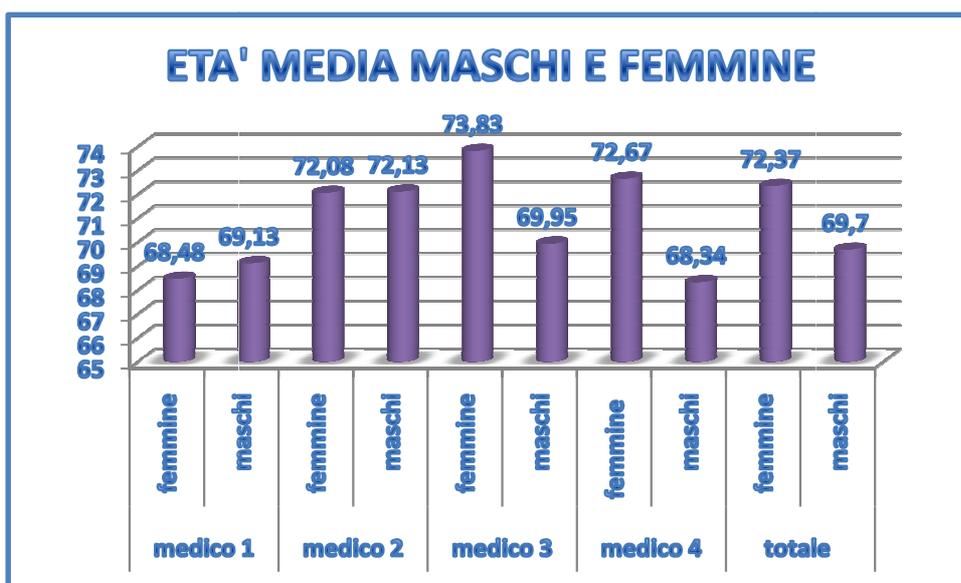


Grafico V.7: età media donne e uomini diabetici, in totale e per ogni medico.

Nel **grafico V.8** sono rappresentati i numeri dei pazienti diabetici suddivisi per sesso, sul totale dei pazienti e sul totale di ciascun medico.

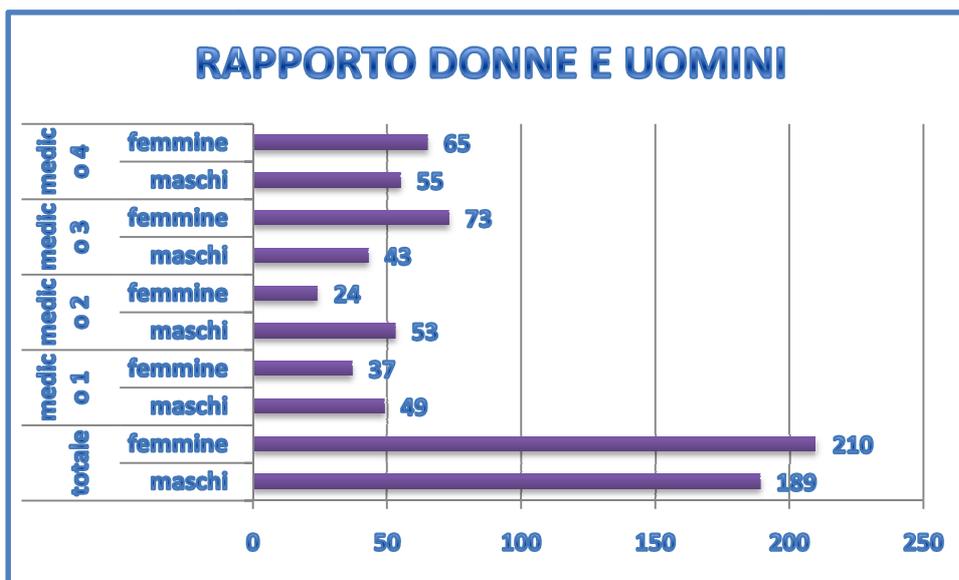


Grafico V.8: numero dei pazienti diabetici suddivisi per sesso, in totale e per ciascun medico..

Come sottolineato dal grafico, i soggetti di sesso femminile diabetici prevalgono nel levante ligure, mentre a Genova sono più numerosi quelli di sesso maschile. In generale prevale il sesso femminile, anche se non di molto.

Nei **grafici V.9, V.10, V.11** sono rappresentate rispettivamente la prevalenza dei pazienti con diabete di tipo 2, dell'IFG e dell'IGT sul totale dei pazienti.

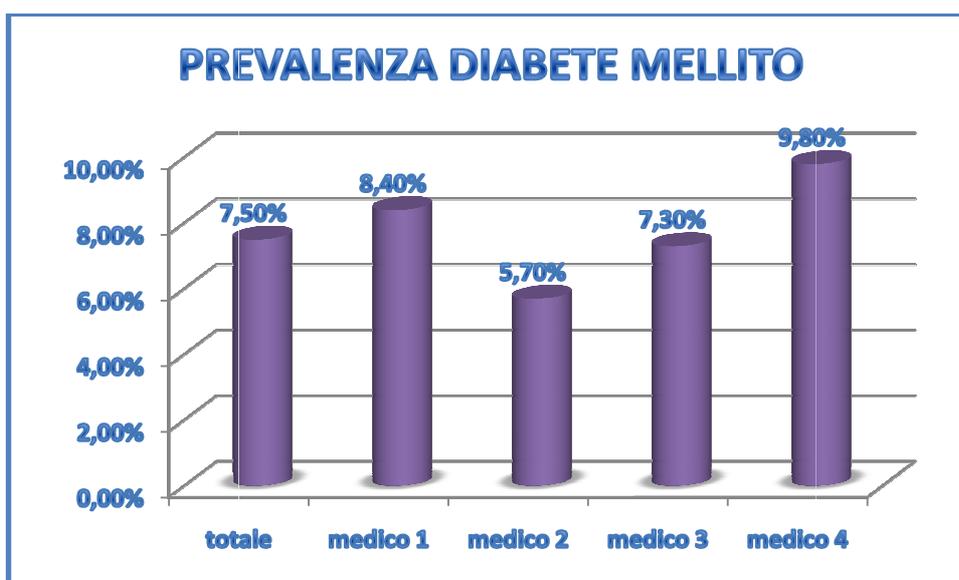


Grafico V.9: prevalenza del diabete mellito all'interno dei pazienti di ciascun medico e sul totale dei pazienti.

Come possiamo vedere graficamente, la prevalenza più alta di diabete si riscontra nel medico 4, quella più bassa nel medico 2; in generale la prevalenza di diabete non si discosta da quella nazionale (pari al 7%).

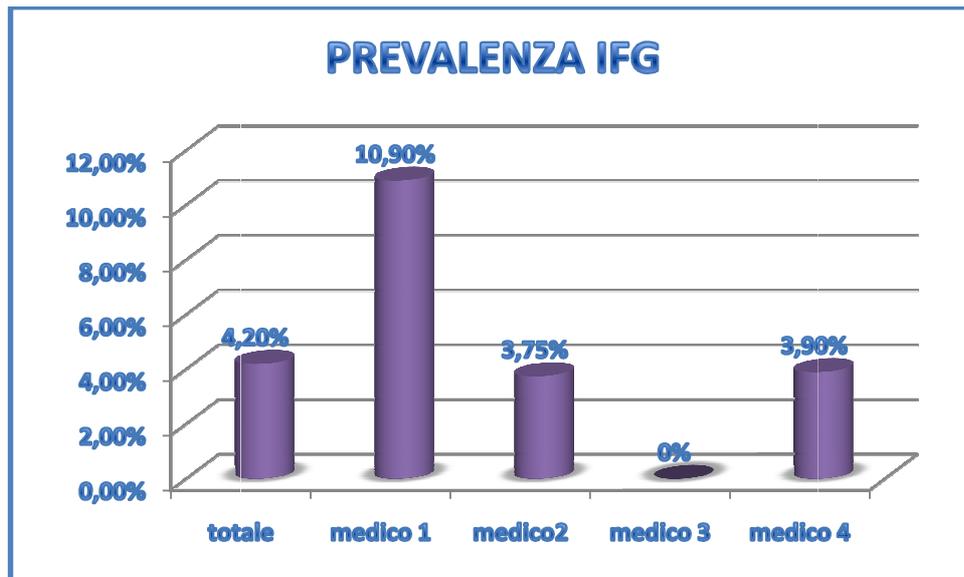


Grafico v.10: prevalenza dell'IFG all'interno dei pazienti di ciascun medico e sul totale dei pazienti.

Come evidenziato graficamente, la prevalenza più alta di IFG si riscontra relativamente ai pazienti del medico 1, quella più bassa per il medico 3. La prevalenza nazionale di IFG riportata in letteratura è, come precedentemente affermato, pari a 4,3% ; pertanto considerando l'intera popolazione di pazienti la prevalenza non si discosta da quella nazionale, mentre per quelli del medico 1 è di molto superiore e per gli altri 3 medici inferiore, in particolare per il medico 3.

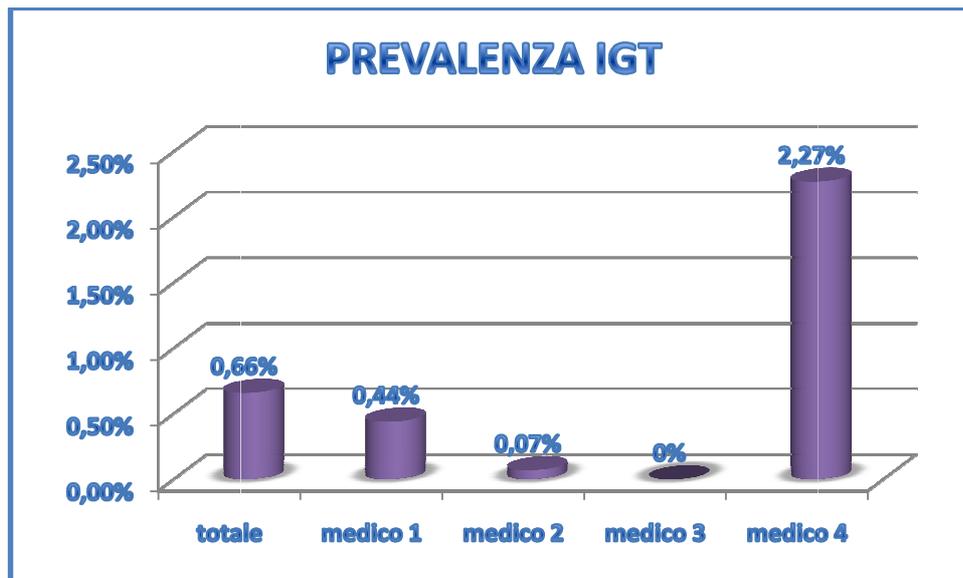


Grafico v.11: prevalenza IGT all'interno dei pazienti di ciascun medico e sul totale dei pazienti.

Come possiamo vedere nel grafico, la prevalenza dell'IGT è maggiore per i pazienti del medico 4; negli altri 3 è molto bassa e in particolare nel medico 3 nessun paziente risulta affetto da IGT. la prevalenza nazionale di IGT riportata in letteratura è del 5,8%, pertanto quella dei pazienti studiati è di gran lunga inferiore.

A proposito dell'obiettivo principale di questo lavoro, cioè la valutazione dei comportamenti prescrittivi diagnostico-terapeutici del medico di medicina generale nei confronti della nefropatia diabetica, il principale parametro che occorre valutare è la misurazione della microalbuminuria, che rappresenta il primo segno laboratoristico di tale patologia; la ricerca della microalbuminuria deve essere iniziata, secondo le linee guida, al momento della diagnosi di diabete di tipo 2 e ripetuta ogni anno nei soggetti normoalbuminurici e ogni sei mesi nei soggetti microalbuminurici; inoltre nei soggetti microalbuminurici, siano essi ipertesi o meno, è necessario, sempre secondo le linee guida, istituire una terapia con ACE-I o ARB perché dotati di effetto renoprotettivo, al fine di impedire o comunque ritardare l'evoluzione in nefropatia conclamata.

Vediamo ora come i medici di medicina generale si rapportano con tali linee guida e se le rispettano o meno.

Innanzitutto occorre affermare che, purtroppo, abbiamo i dati completi relativi alla richiesta della microalbuminuria e alla positività dell'esame solo per due medici su quattro, pertanto per valutare la percentuale di pazienti in cui l'esame è stato fatto e la percentuale di pazienti microalbuminurici verranno considerati solo i dati del medico 1 e 2.

La ricerca della microalbuminuria è stata effettuata almeno una volta in 100 pazienti diabetici (61,4%) e precisamente 1 volta in 79 (48,5%), 2 volte in 17 individui (10,4%), 3 volte in 3 pazienti (1,8%) e in un solo soggetto 4 volte (0,6%)(**grafico V.12**).

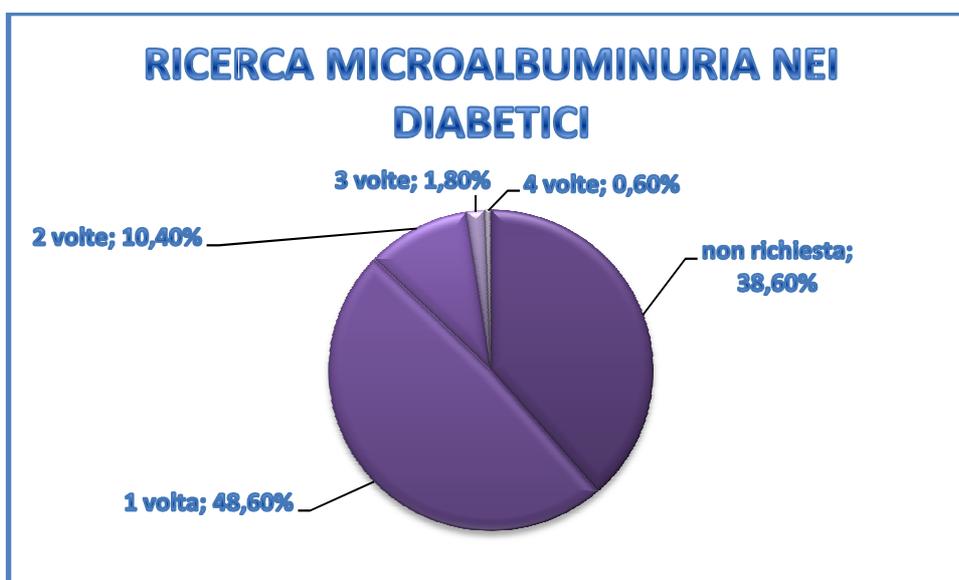


Grafico v.12: ricerca della microalbuminuria nei pazienti del medico 1 e 2.

Come possiamo notare anche visivamente, la valutazione della presenza di proteine nelle urine non è avvenuta nel circa 40 % dei pazienti diabetici. Questo dato è abbastanza preoccupante soprattutto perché , come più volte affermato, il MMG è il primo che viene a contatto con il paziente a rischio di nefropatia diabetica e quindi spetta a lui il compito di riconoscerla nelle fasi iniziali per un'adeguata terapia e prevenzione; il dato va comunque confrontato con il risultato dello studio di Kraft e Lazaridis che hanno evidenziato

una percentuale di ricerca della microalbuminuria inferiore, vale a dire del 30%(150).

Fra i soggetti diabetici del medico 1 e 2, 50 risultano microalbuminurici ; la prevalenza della nefropatia diabetica incipiente è quindi del 30,7% (più alta rispetto ai dati della letteratura, pari a, come precedentemente affermato circa il 20%).

Dei diabetici microalbuminurici, comunque, 16 sono in terapia con ACE-I (32%), 4 con associazione di ACE-I con ACE-I più diuretico (8%) 4 con associazione di ACE-I e ARB (8%), 4 solo con associazione di ACE-I e diuretico (8%), 2 esclusivamente con ARB (4%), 3 con associazione di ARB e diuretico (6%); quindi in totale 33 pazienti diabetici su 50 sono in terapia con ACE-I o ARB (68%), mentre 17 pazienti non sono trattati pur essendovi l'indicazione (34%). Tra i pazienti non in terapia, uno risulta intollerante agli ACE-I e quindi presumibilmente non trattato perché intollerante (2%). In totale quindi 16 soggetti diabetici microalbuminurici non sono in terapia pur non essendo intolleranti a una o entrambe le classi di farmaci (32%).

Come possiamo vedere nel **grafico V.13**, oltre un terzo dei pazienti diabetici microalbuminurici non risultano trattati con uno dei due farmaci nonostante le linee guida sottolineino la necessità di tale terapia. A mio avviso questo risultato può essere legato a due diverse giustificazioni: o i pazienti non in terapia sono intolleranti e il medico non ha riportato il dato in cartella, oppure davvero pur essendo tali pazienti microalbuminurici non sono trattati anche se non intolleranti.

Inoltre , sempre in riferimento ai dati del medico 1 e 2, la ricerca della microalbuminuria è stata effettuata in 58 pazienti con IFG (33,1%) e tra i soggetti con IFG 14 risultano microalbuminurici (8%); di questi, 4 sono in terapia con ACE-I (28,7%), 2 con ACE e diuretico (14,3%), 3 con ARB (21,4%) e 1 con ARB e diuretico (7,1%), mentre 4 pazienti non risultano in terapia; di questi ultimi uno solo è

intollerante, per cui 3 soggetti non sono in terapia pur non essendovi controindicazioni (21,4%) (**grafico V.14**).

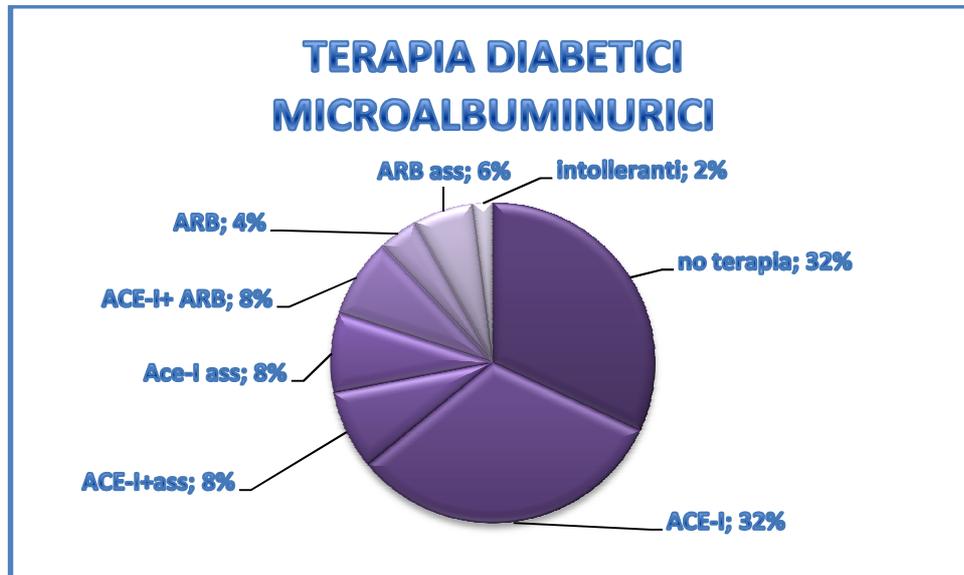


Grafico V.13: percentuale pazienti diabetici microalbuminurici del medico 1 e 2 in terapia e non.

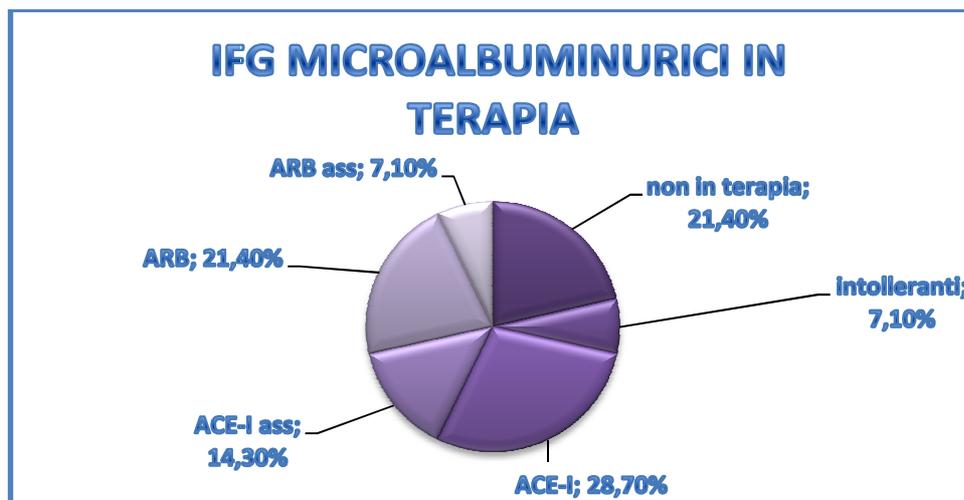


Grafico V.14: pazienti con IFG microalbuminurici in terapia

Come dimostra il grafico, in questo caso meno di un terzo dei pazienti non sono trattati con ACE-I e/o ARB pur essendo microalbuminurici e non intolleranti.

Infine, la ricerca della microalbuminuria non è stata effettuata dai medici 1 e 2 in nessun paziente con IGT, ma un paziente del medico 1 con IGT è microalbuminurico e in terapia con ARB.

In totale quindi abbiamo 65 pazienti microalbuminurici: 20 sono in terapia con ACE-I (30,8%), 6 con ACE-I e diuretico(9,2%), 4 con loro associazione(6,1%), 4 con ACE-I e ARB associati (6,1%), 6 con ARB (9,2%), 4 con ARB associato a diuretico (6,1%), mentre 21 non sono in terapia; di questi ultimi, solo 2 pazienti sono intolleranti (3,2%) , uno agli ACE-I e uno a entrambe le classi di farmaci; pertanto, 19 soggetti microalbuminurici non sono in terapia con ACE-I e/o ARB pur non essendovi controindicazioni (29,3%)(**grafico V.15**).

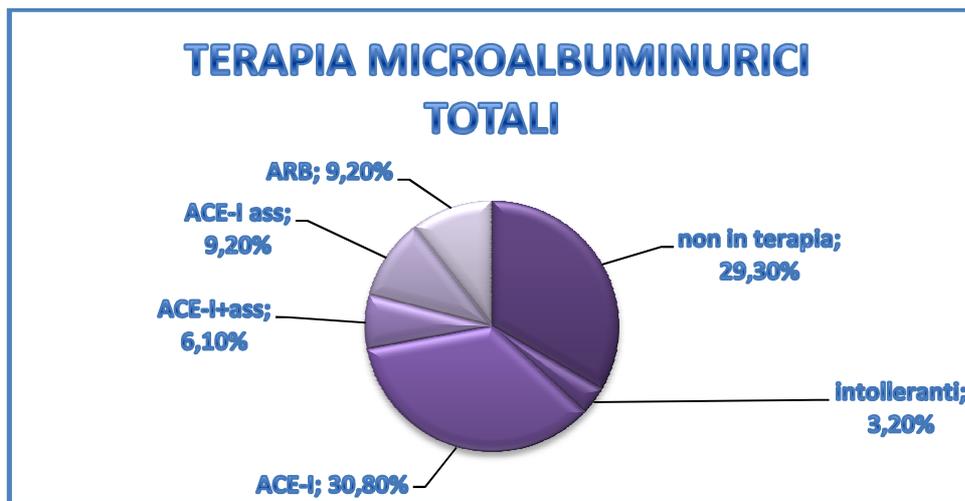


Grafico v.15: pazienti microalbuminurici diabetici e con IFG o IGT in terapia e non

Ho poi valutato gli stessi parametri per i singoli medici.

Il medico 1 ha richiesto la microalbuminuria in 53 pazienti diabetici (61,6%). Tra i diabetici inoltre, 28 risultano microalbuminurici (32,6%); di questi, 10 sono in terapia con ACE-I (35,7%), 3 con ACE-I e diuretico (10,7%), 3 loro associazione (10,7%), 2 con ACE-I e ARB (7,1%), 2 con ARB (7,1%), 2 con ARB e diuretico (7,1%); 6 pazienti no risultano trattati e nessuno di questi è intollerante ai farmaci (21,4%).

Il medico 1 ha inoltre richiesto la ricerca della microalbuminuria in 55 pazienti con IFG (44,3%) e 11 soggetti con IFG risultano microalbuminurici (8,8%); di questi, 2 sono in terapia con ACE-I (18,1%), 2 con ACE-I e diuretico (18,1%), 2 con ARB (18,1%), 1 con ARB e diuretico (9,1%); 4 soggetti con IFG e microalbuminurici non

sono in terapia e solo uno di questi risulta intollerante, per cui 3 pazienti microalbuminurici non sono trattati pur non intolleranti (27,3%).

Il medico 1 ha inoltre un paziente con IGT microalbuminurico, in terapia con ARB.

In totale quindi il medico 1 ha 40 pazienti microalbuminurici; di questi 12 sono in terapia con ACE-I (30%), 5 con ACE-I e diuretico (12,5%), 3 con loro associazione (7,5%), 2 con ACE-I e ARB (5%), 4 con ARB (10%), 3 con ARB e diuretico (7,5%). 10 soggetti microalbuminurici non sono in terapia e 1 solo di questi è intollerante (2,5%) ai farmaci, pertanto 9 pazienti microalbuminurici non sono in terapia pur non essendovi controindicazioni (22,5%).

Il medico 2 ha richiesto la microalbuminuria in 47 pazienti diabetici (61%); tra i diabetici inoltre, 22 risultano microalbuminurici (28,6%): di questi, 5 sono in terapia con ACE-I (22,7%), 1 con ACE-I e diuretico (4,5%), 1 con loro associazione (4,5%), 2 con ACE-I e ARB (9,1%), 1 con ARB (4,5%), 1 con ARB e diuretico (4,5%), mentre 11 pazienti non risultano trattati; di questi, solo 1 è intollerante agli ACE-I, pertanto 10 pazienti pur essendo microalbuminurici non sono in terapia sebbene non sussistano controindicazioni (45,5%).

Il medico 2 ha inoltre richiesto la microalbuminuria in 2 pazienti con IFG (3,5%) e entrambi risultano microalbuminurici e in terapia con ACE-I (100%). Tale medico inoltre non risulta aver richiesto l'esame in nessun paziente con IGT.

In totale quindi il medico 2 ha 24 pazienti microalbuminurici di cui 7 in terapia con ACE-I (29%), 1 con ACE-I e diuretico (4,2%), 1 con loro associazione (4,2%), 2 con ACE-I e ARB (8,4%), 1 con ARB (4,2%) e 1 con ARB e diuretico (4,2%), mentre 11 pazienti pur essendo microalbuminurici non sono in terapia; di questi solo 1 è intollerante, pertanto 10 pazienti microalbuminurici non sono in trattamento con ACE-I e/o ARB pur non essendovi controindicazioni (41,7%).

Il medico 3 risulta aver richiesto la microalbuminuria in solo 2 pazienti diabetici , cioè nell' 1,7%; a mio avviso però tale medico non ha registrato nella cartella elettronica tutti i pazienti in cui ha prescritto l'esame, essendo un numero davvero troppo basso ed essendo comunque una gran parte degli altri dati compilati in maniera incompleta; comunque, dei 2 pazienti, uno solo risulta microalbuminurico e in terapia con ACE-I. Tale medico inoltre, non ha registrato di aver richiesto l'esame della microalbuminuria in nessun paziente con IFG.

Il medico 4 ha richiesto la microalbuminuria in 25 pazienti diabetici (20,8%) e nessuno di questi risulta positivo all'esame; a mio avviso tale positività non è stata registrata, essendo poco probabile che nessun paziente risulti microalbuminurico. Tale medico inoltre non risulta avere richiesto l'esame in nessun paziente con IFG , mentre l'ha prescritto in 3 pazienti con IGT (10,3%). 1 solo paziente con IGT risulta microalbuminurico ed è in terapia con ARB.

Nel **grafico V.16** sono rappresentate le percentuali di richiesta della microalbuminuria nei pazienti diabetici, considerando i dati del medico 1 e 2 cioè i medici che a mio avviso hanno registrato la prescrizione dell'esame, la prevalenza della microalbuminuria nei diabetici considerando i dati del medico 1 e 2 e la percentuale dei pazienti microalbuminurici diabetici non trattati con ACE-I e/o ARB, sempre relativa ai medici 1 e 2.

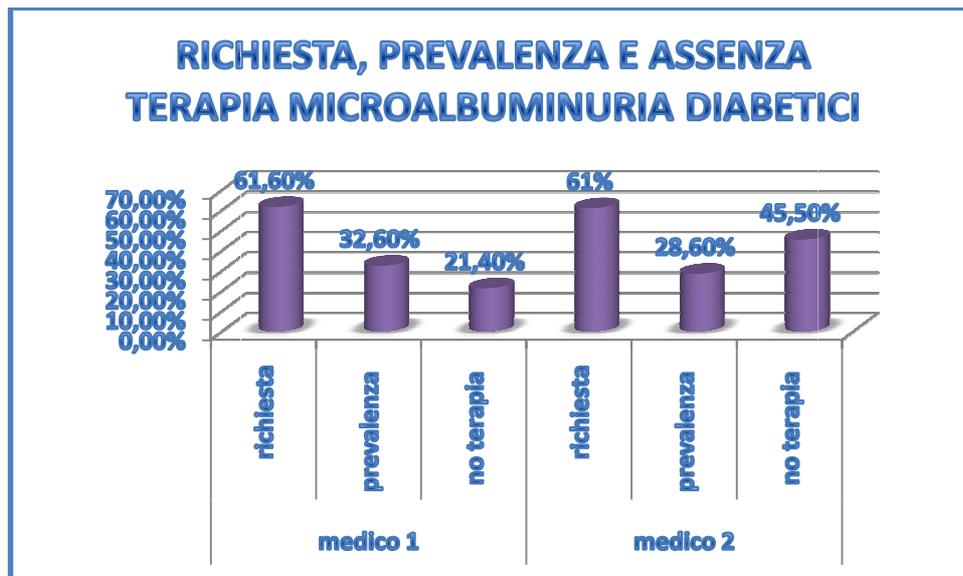


Grafico v.16: percentuale dei pazienti diabetici del medico 1 e 2 in cui è stata richiesta la microalbuminuria, prevalenza della microalbuminuria nei diabetici del medico 1 e 2 e percentuale dei pazienti dei due medici che pur microalbuminurici non sono in terapia.

Come evidenziato nel grafico, le percentuali di richiesta della microalbuminuria nei diabetici dei due medici si equivalgono, superando il dato riportato in letteratura (30%); risulta pressoché simile anche la prevalenza della microalbuminuria nei diabetici, lievemente maggiore rispetto ai dati della letteratura (circa 20%); mentre la quota di pazienti microalbuminurici non in terapia (esclusi gli intolleranti) è decisamente maggiore e più disastrosa per il medico 2 rispetto al medico 1, anche se comunque in entrambi vi sono soggetti microalbuminurici non trattati quando le linee guida impongono la terapia con farmaci nefroprotettivi.

I diversi studi sul management dei pazienti con nefropatia diabetica trovati mediante la ricerca su “pubmed” sottolineano tutti come la terapia con ACE-I e/o ARB sia molto più frequente nei pazienti microalbuminurici con valori di pressione superiori al target (130/80 mmHg) rispetto a quelli con valori inferiori, sebbene sia indicata in entrambe le categorie di soggetti per prevenire la progressione dalla microalbuminuria alla macroalbuminuria. Ho quindi valutato i dati

relativi alla pressione arteriosa dei pazienti microalbuminurici e alla loro terapia per compararli con i risultati dei suddetti studi.

Come precedentemente affermato, 50 pazienti diabetici del medico 1 e 2 sono risultati microalbuminurici; i dati relativi alla pressione arteriosa sono disponibili per 37 soggetti di questi (74%). 21 hanno valori di pressione superiori a 130/80 mmHg (56,8%) e 16 minori (43,2%). Dei pazienti microalbuminurici con valori maggiori del target, 17 sono in terapia con ACE-I e/o ARB (80,9%), mentre 4 non risultano trattati (19,1%) e nessuno di questi risulta intollerante. Dei soggetti microalbuminurici con valori minori del target, 11 sono in terapia (68,7%) e 5 no (31,3%); non risultano in tale sottogruppo pazienti intolleranti. Tali dati non differiscono dagli studi già condotti, sottolineando come sia più frequente la prescrizione di ACE-I e/o ARB nei pazienti microalbuminurici con valori di pressione superiori a 130/80 mmHg che in quelli con valori minori(**grafico V.17**).

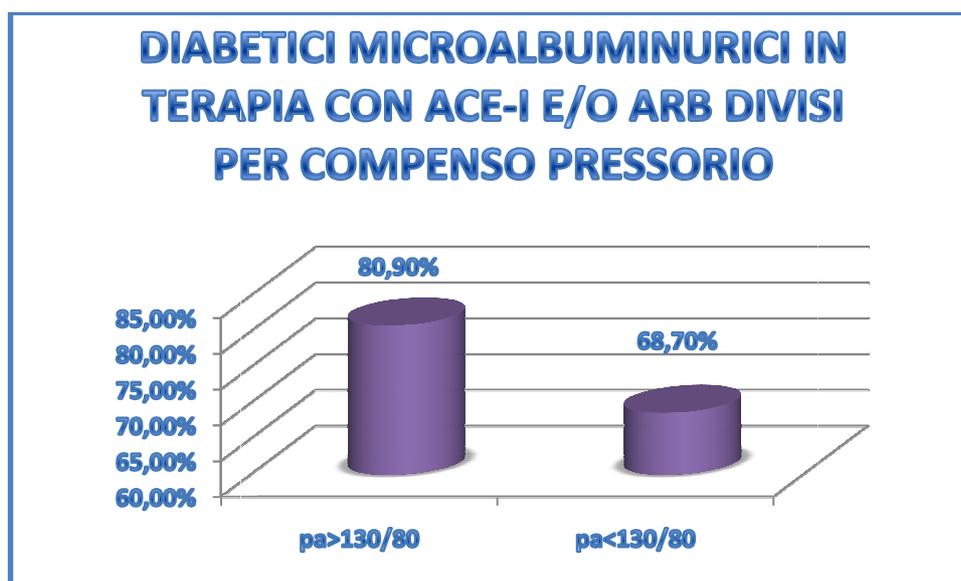


Grafico v.17: percentuale pazienti medico 1 e 2 diabetici microalbuminurici con pressione arteriosa maggiore o minore del target in terapia.

Il grafico evidenzia la preponderanza della terapia con ACE-I e/o ARB nei pazienti diabetici microalbuminurici con valori pressori maggiori al target (130/80 mmHg) rispetto a quelli con valori minori.

Considerando l'attività dei singoli medici, il medico 1 ha 28 pazienti microalbuminurici diabetici; di questi 12 hanno valori di pressione

superiori al target e 13 minori, mentre di 3 soggetti non si hanno dati riguardanti la pressione arteriosa. Dei pazienti microalbuminurici con valori superiori al target, 11 sono in terapia con ACE-I e/o ARB (91,6%) mentre 1 non è trattato (8,4%). Dei pazienti microalbuminurici con valori pressori minori del target, 10 sono in terapia (76,9%) e 3 no (23,1%).

Il medico 2 ha 22 pazienti diabetici microalbuminurici, 9 con valori di pressione superiori al target, 3 con valori inferiori e 10 di cui non si hanno dati sulla pressione arteriosa. Dei soggetti microalbuminurici con pressione arteriosa superiore al target, 6 sono in terapia con ACE-I e/o ARB (66,6%) e 3 no. Dei pazienti con valori minori 1 è in terapia (60%) e 2 no (33,3%).

Nel **grafico V.18** sono illustrate le percentuali dei pazienti diabetici microalbuminurici con valori di pressione arteriosa superiori o inferiori al target in terapia con ACE-I e/o ARB relativamente ai medici 1 e 2, di cui si dispone di dati completi.

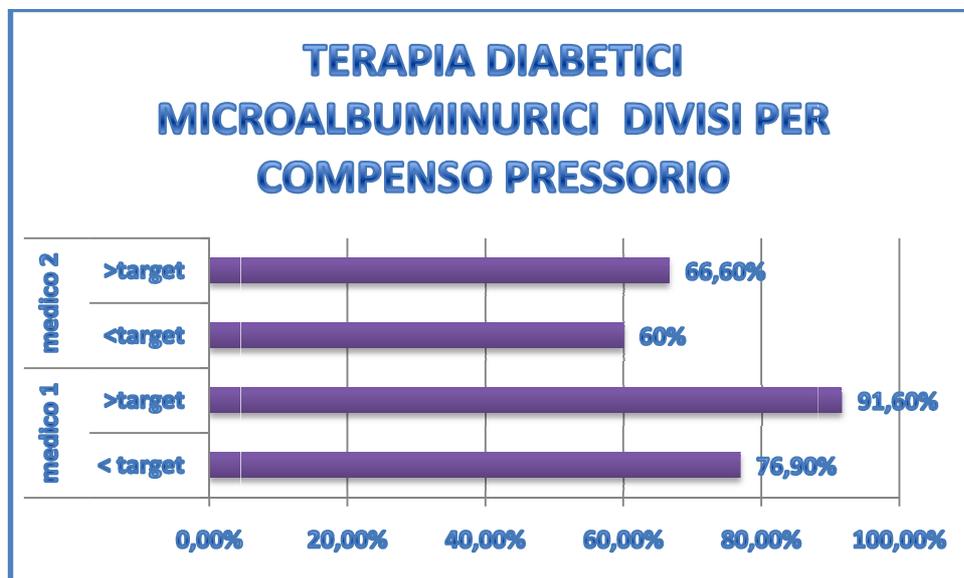


Grafico v.18: percentuale dei pazienti dei medici 1 e 2 microalbuminurici diabetici con pressione maggiore o minore del target in terapia.

La preponderanza della terapia con ACE-I e/o ARB nei pazienti microalbuminurici con valori pressori superiori al target si osserva soprattutto per il medico 1, mentre nel medico 2 le percentuali dei sottogruppi quasi si equivalgono.

Un altro parametro importante per la diagnosi della nefropatia o comunque per la valutazione della funzione renale, al fine di scoprire un'eventuale evoluzione della nefropatia in insufficienza renale, è rappresentato dalla creatinina. La creatinina è un'indice accurato della funzione renale perché viene filtrata a livello glomerulare e non è secreta né riassorbita a livello tubulare, pertanto la sua clearance offre una stima accurata del VFG e i suoi livelli aumentano nel sangue in caso di riduzione della filtrazione glomerulare e cioè della funzione renale. Il range normale della creatinina è di 0,6-1,2 mg/dl nelle donne e 0,7-1,4 mg/dl negli uomini.

Nella popolazione di pazienti diabetici studiata, la creatinina è stata valutata in 292 pazienti sul totale di 399 (73,2%); più precisamente 1 sola volta in 179 soggetti (44,9%), 2 volte in 83 (20,8%), 3 volte in 17 (4,3%), 4 volte in 10 (2,6%), 5 volte in 1 (0,2%), 6 volte in 1 (0,2%), 9 volte in un solo soggetto (0,2%)(**grafico V.19**).



Grafico v.19: dosaggio di creatinina nell'intera popolazione di diabetici studiata.

Dal grafico possiamo dedurre come in oltre il 25% dei pazienti diabetici la creatinina non è stata dosata. In quasi la metà dei pazienti studiati, il parametro è stato determinato solo una volta e in una percentuale minore due volte, mentre valutazioni più numerose sono rare.

In riferimento ai singoli dottori, il medico 1 ha prescritto il dosaggio della creatinina in 59 pazienti diabetici (68,6%), il medico 2 in 55 (72,7%), il medico 3 in 93 (80,1%), il medico 4 in 84 soggetti (70,0%)(grafico V.20).

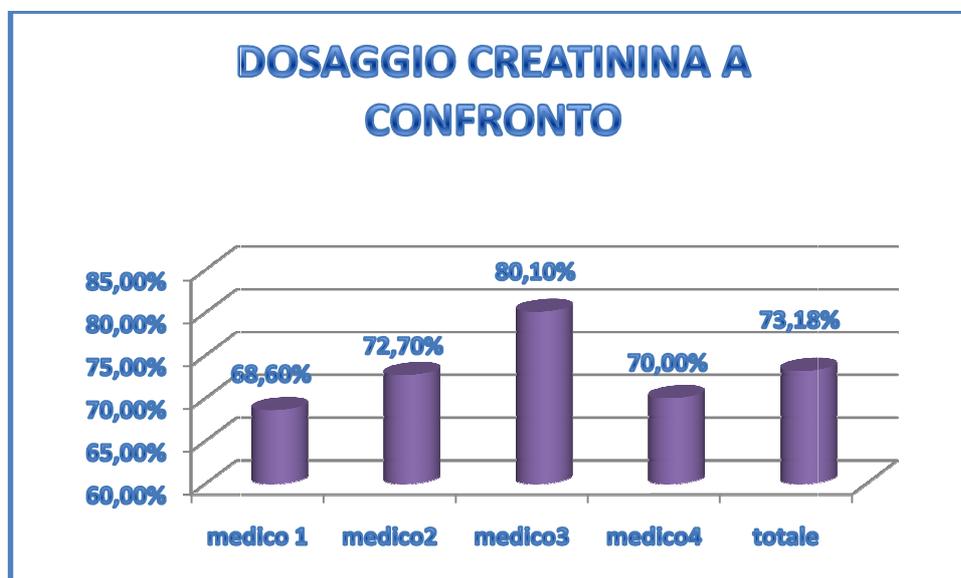


Grafico v.20: percentuale dei pazienti diabetici in cui è stata dosata la creatinina da parte dei singoli medici a confronto.

Come si evince dal grafico, tutti e quattro i medici hanno valutato la creatinina in almeno la metà dei pazienti nell'ultimo anno; il medico 1 risulta essere quello che ha dosato il parametro in una quota minore di pazienti, mentre il medico 3 è quello con la percentuale più alta di valutazione.

Dopo aver valutato i dati relativi alla diagnosi della nefropatia diabetica, ho considerato quelli relativi alla prevenzione e alla terapia della stessa.

Come precedentemente affermato, uno degli strumenti principali della prevenzione primaria di tale patologia è rappresentato da uno stretto controllo glicemico.

A tale proposito ho esaminato innanzitutto se e quante volte è stata dosata la glicemia ematica nell'ultimo anno nei pazienti diabetici studiati: il parametro è stato valutato almeno una volta in 321 soggetti (80,5%) e più precisamente una sola volta in 157 individui (

39,3%), 2 volte in 114 pazienti (28,6%), 3 volte in 39 (9,8%), 4 volte in 9 (2,3%), 5 volte in un solo soggetto così come 9 volte (0,2%) (grafico V.21).

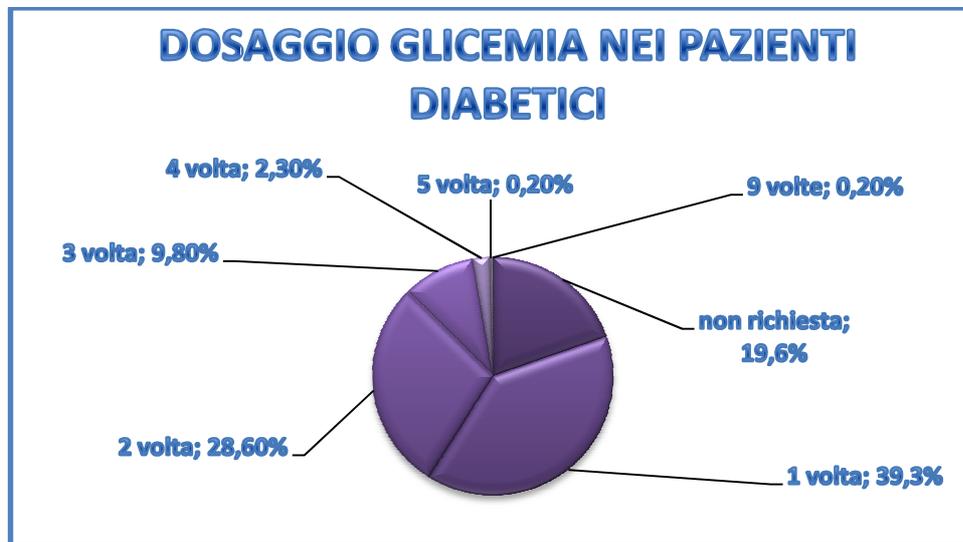


Grafico V.21: dosaggio glicemia nei pazienti diabetici

Come evidenzia il grafico, la glicemia è stata dosata almeno una volta nell'ultimo anno in più dei due terzi dei pazienti diabetici. Nella maggior parte dei casi è stata valutata una sola volta, in poco più di un quarto dei pazienti due volte, mentre frequenze di valutazione superiori sono meno rappresentate. Pur non essendo ottimale, il risultato è comunque soddisfacente a mio avviso.

In riferimento all'attività dei singoli dottori, il medico 1 ha valutato la glicemia ematica in 58 pazienti su 86 (67,4%); il medico 2 in 65 soggetti su 77 (85,7%); il medico 3 in 102 individui su 116 (87,9%); il medico 4 in 95 pazienti su un totale di 120 diabetici (79,1%)(grafico V.22).

Come mostrato graficamente, la glicemia è stata valutata almeno una volta in più della metà dei pazienti da parte di tutti e quattro i medici nel 2009. La percentuale più alta si riscontra relativamente al medico 3, il quale ha prescritto il dosaggio della glicemia in quasi il 90% dei pazienti; mentre la percentuale più bassa risulta riferita al medico 1, che ha valutato il parametro in circa il 68% dei soggetti.

Anche se le percentuali di valutazione non raggiungono il 100% sono comunque abbastanza significative.

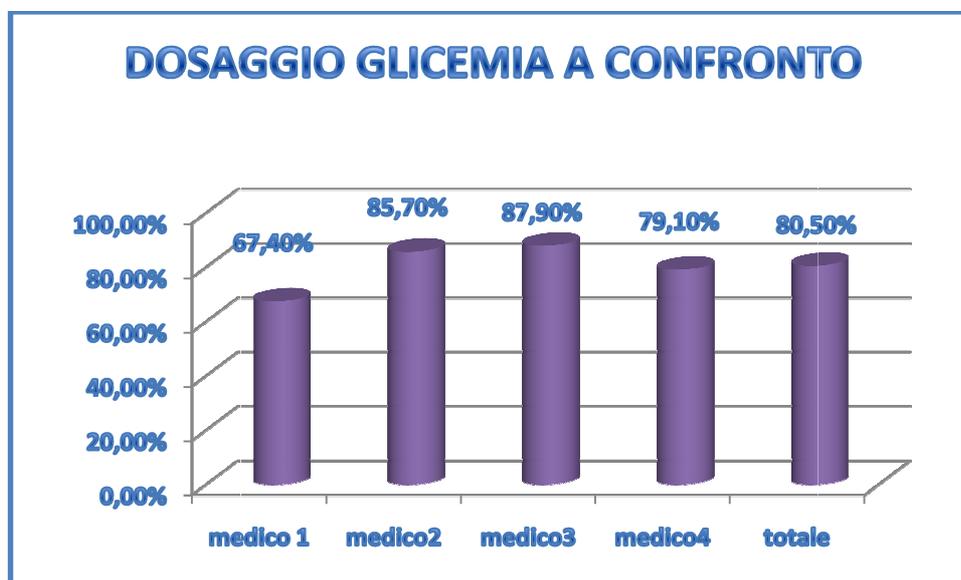


Grafico v.22: percentuale dei pazienti in cui è stata dosata la glicemia ematica nell'ultimo anno.

Un parametro fondamentale indicativo dell'efficacia del controllo glicemico è rappresentato dall'emoglobina glicata (HbA1c) i cui valori, al fine di una soddisfacente prevenzione delle complicanze croniche del diabete mellito, devono essere mantenuti al di sotto del 7%, come indicato dalle linee guida proposte dall'ADA. Analizzando i dati dei quattro medici ho notato come tale parametro sia stato valutato in 299 pazienti (74,9%) e più precisamente una sola volta nell'ultimo anno in 149 soggetti (37,4%), due volte in 111 (27,8%), tre volte in 32 (8%), quattro volte in 7 soggetti (1,7%)(**grafico V.23**).

Come evidenziato dal grafico, il parametro è stato valutato in circa due terzi dei pazienti diabetici ma non in tutti; nella maggior parte dei casi solo una o due volte; frequenze di valutazione superiori sono rare.



Grafico v.23: percentuali dosaggio dell'emoglobina glicata all'interno dei diabetici in totale.

Il medico 1 ha dosato l'HbA1c almeno una volta nell'ultimo anno in 60 pazienti diabetici su 86 (69,7%); il medico 2 in 61 su 77 (79,2%); il medico 3 in 93 su 116 (80,1%); il medico 4 in 85 soggetti su 120 (70,8%)(**grafico V.24**).

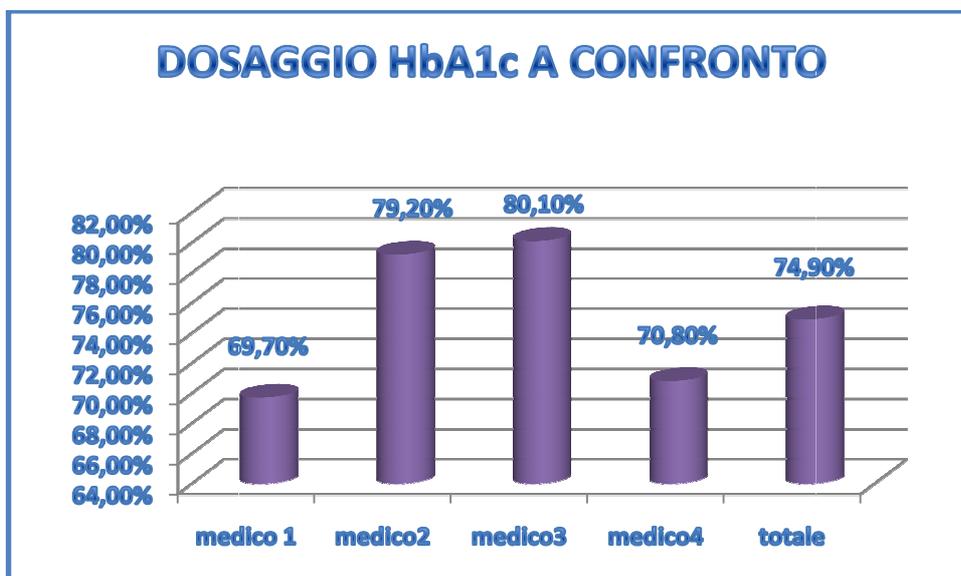


Grafico v.24: confronto percentuale dei pazienti diabetici di ogni medico in cui è stato richiesto il dosaggio dell'emoglobina glicata, rispetto al totale dei pazienti diabetici di ciascuno.

Come evidenzia il grafico, il medico 1 è quello che ha valutato meno il parametro rispetto agli altri; il medico 3 è quello invece con la percentuale più alta di valutazione; in generale, le percentuali di

valutazione, sebbene non conformi a quanto previsto dalle linee guida (100%), sono comunque alte.

Ho successivamente valutato i dati relativi al valore medio annuale , sempre riferito al 2009, dell'HbA1c: tali dati sono disponibili per 143 diabetici su 399 (35,8%); la media risulta essere 6,95%; essendo, come precedentemente affermato, il valore target da raggiungere minore del 7%, in 86 pazienti l'obiettivo è stato raggiunto (60,1% sui soggetti in cui è disponibile il dato), mentre in 57 individui il valore risulta essere maggiore (39,9%).

Relativamente all'ultimo valore di HbA1c, i dati sono disponibili per 251 pazienti diabetici (62,9%); la media è 7,08%; in 142 soggetti il valore è minore del 7% (56,5%), mentre in 109 il target non è raggiunto (43,5%).

Il medico 1 ha registrato il valore di 55 diabetici (64%); la media è 7,22%; in 31 soggetti il valore è minore del 7% (56,4%), mentre in 24 è maggiore (43,6%).

Per il medico 2 il dato è disponibile per 48 diabetici (62,9%); la media è 7,05%; in 20 soggetti il valore è maggiore del cut off (41,6%), mentre in 28 risulta minore (58,4%).

Il medico 3 ha registrato l'ultimo valore di emoglobina glicata per 73 pazienti diabetici (61,2%); la media risulta 7,2%; in 40 soggetti l'ultimo valore è superiore al 7% (54,8%), mentre in 33 l'obiettivo è stato raggiunto (45,2%).

Per il medico 4 il dato è disponibile per 75 pazienti diabetici (62,5%); la media risulta 6,9%; 25 soggetti mostrano un'HbA1c superiore al 7% (33,3%), mentre in 50 è minore del cut-off (66,4%).

Nei **grafici V.25 e V.26** sono illustrati rispettivamente il valore medio dell'ultima HbA1c misurata e la percentuale dei pazienti con valore inferiore al target indicato dall'ADA.

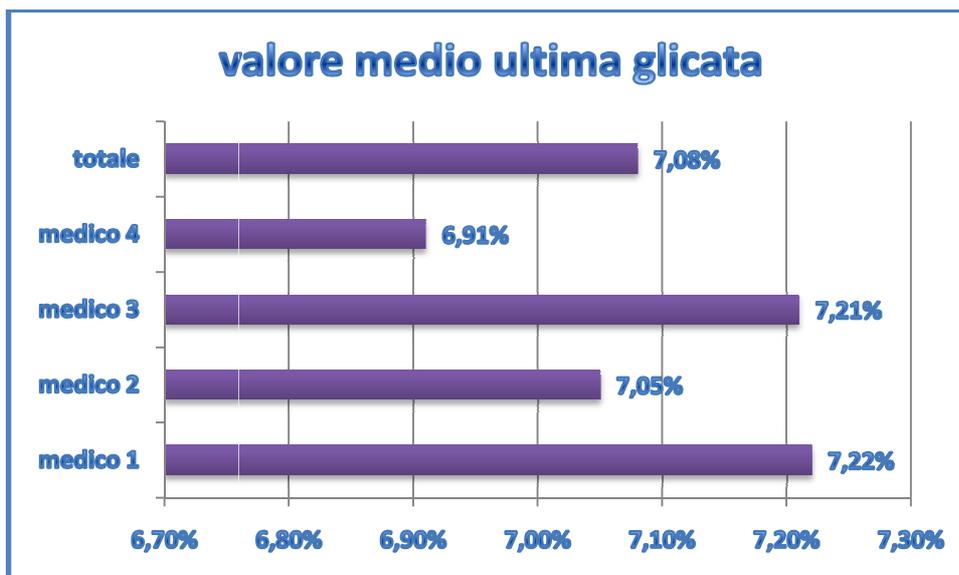


Grafico v.25: valore medio dell'ultima HbA1c misurata dai quattro medici nei pazienti diabetici a confronto.

Come mostrato nel grafico, in tre medici su quattro il valore medio dell'ultima emoglobina glicata valutata è maggiore del 7%, anche se di poco, mentre nel medico 4 è inferiore al target previsto; comunque a mio avviso un valore medio totale di poco superiore al target è un ottimo risultato.

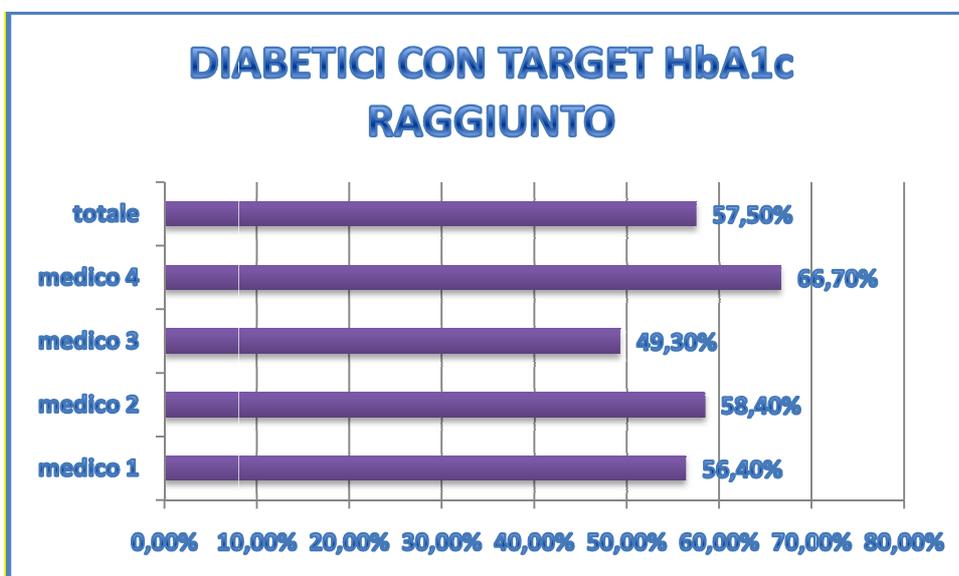


Grafico v.26: percentuale dei pazienti con valore di HbA1c superiore a 7%

Come vediamo nel grafico, fra i pazienti di tutti e quattro i medici vi è una buona percentuale con valori di glicata superiori al target

proposto dall'ADA per la prevenzione delle complicanze croniche. Comunque, rispetto ai dati riportati da Minutolo et al., la situazione è migliore (oltre 50% pazienti raggiunto il target vs 46,8%).

Occorre però considerare che il mancato controllo glicemico ottimale può dipendere da varie cause quali una mancata terapia ipoglicemizzante, una terapia non adeguata, ma anche dal fatto che il paziente non si è mai sottoposto all'attenzione del medico nell'ultimo anno.

Ho quindi esaminato in maniera più approfondita i dati relativi ai pazienti in cui il valore target di HbA1c < 7% non è stato raggiunto, considerando se tali soggetti sono stati visitati dal medico e se sono in terapia con farmaci ipoglicemizzanti e/o insulina.

In totale, come precedentemente affermato, in 109 pazienti non è stato raggiunto un controllo glicemico ottimale: di questi 101 sono in terapia (92,6%) (75 con ipoglicemizzanti orali (68,8%), 13 con insulina (11,9%) e 13 (11,9%) con ipoglicemizzanti orali e insulina), mentre 8 soggetti non sono in terapia pur essendo stati visti dal medico nel 2009 (**grafico V.27**).

Come evidenziato dal grafico, solo una piccolissima percentuale dei pazienti in cui non è stato raggiunto il target non è in terapia con ipoglicemizzanti orali e/o insulina: quindi nella maggior parte dei casi, il valore target di emoglobina glicata indicato dall'ADA non è ottenuto nonostante la terapia. Comunque sono presenti pazienti diabetici che, pur essendo stati visti dal medico nel 2009, non sono in terapia con farmaci ipoglicemizzanti.

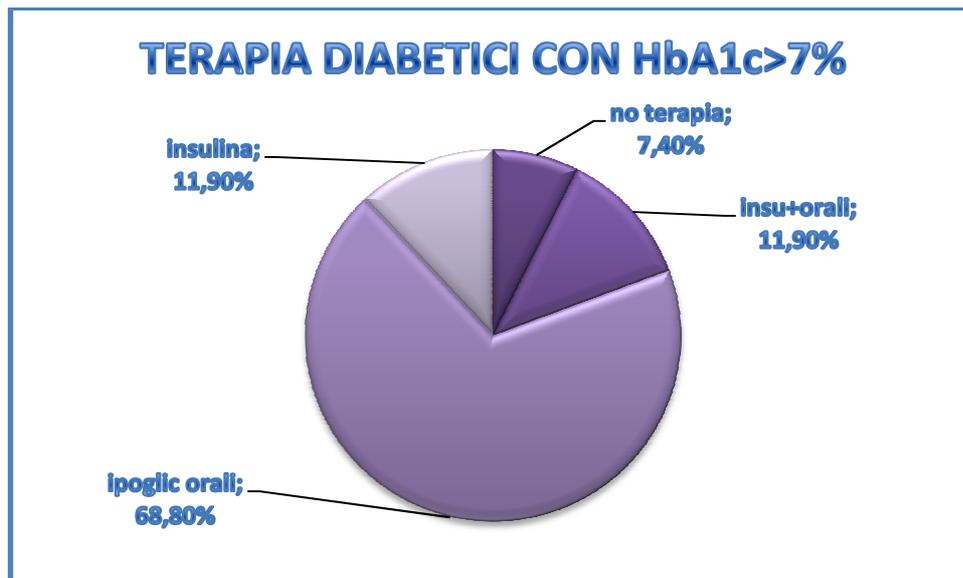


Grafico V.27: percentuale dei diabetici totali con HbA1c superiore al target in terapia e non.

Considerando i dati dei singoli medici, il medico 1 ha 24 pazienti diabetici in cui il valore target di emoglobina glicata non è stato raggiunto: di questi 23 sono in terapia (95,8%) (17 con ipoglicemizzanti orali, 2 con insulina, 4 con ipoglicemizzanti orali e insulina) e 1 paziente non è trattato, pur essendo stato visto dal medico in questione (4,2%).

Il medico 2 ha 20 pazienti in cui non è stato raggiunto il valore di Hb1Ac ottimale: di questi 17 sono in terapia (85%) (12 con ipoglicemizzanti orali, 3 con insulina e 2 con ipoglicemizzanti orali e insulina) mentre 3 pazienti non sono trattati (15%).

Il medico 3 ha 40 pazienti in cui l'ultimo valore di HbA1c è superiore al 7%: di questi 38 sono in terapia (29 con ipoglicemizzanti orali, 5 con insulina e 4 con loro associazione con insulina)(95%), mentre 2 non sono trattati, pur essendo stati visitati nel corso dell'ultimo anno (5%).

Il medico 4 ha 25 pazienti in cui il target di glicata non è stato raggiunto: di questi 23 sono in terapia (92%) (17 con ipoglicemizzanti orali, 3 con insulina e 3 con associazione delle due classi di farmaci),

mentre 2 non sono trattati, pur essendo stati visti dal medico nell'ultimo anno (8%).

Nel **grafico V.28** sono confrontate le percentuali dei pazienti di ogni singolo medico che pur avendo valori di HbA1c maggiori del 7% e pur essendo stati visitati nell'ultimo anno, non sono trattati.

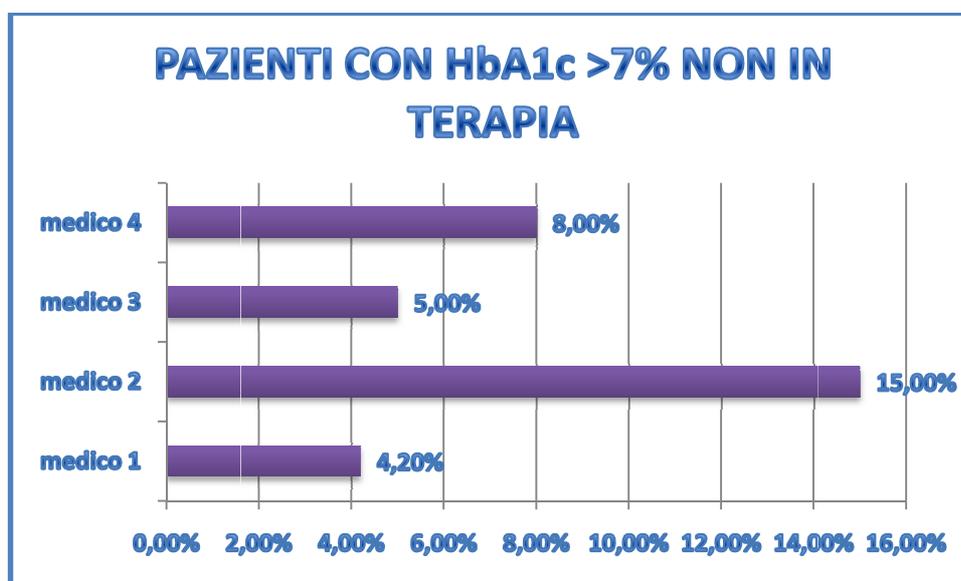


Grafico V.28: percentuale dei pazienti diabetici dei singoli medici che hanno valori di emoglobina glicata maggiore del 7% e non sono in terapia.

Come evidenziato dal grafico, una quota dei soggetti che mostra un controllo glicemico non ottimale non è in terapia con ipoglicemizzanti orali e/o insulina. La percentuale maggiore compete al medico 2. I dati tra l'altro non si riferiscono all'intera popolazione dei pazienti diabetici ma solo a quelli per i quali è stata valutata l'emoglobina glicata. Si tratta di percentuali non altissime ma comunque sono presenti dei pazienti che dovrebbero essere trattati ma non lo sono; tali dati, a mio avviso, sono di una strategia di prevenzione della nefropatia non ottimale.

Il secondo caposaldo della prevenzione della nefropatia diabetica è rappresentato da un controllo pressorio ottimale: l'ipertensione infatti contribuisce a determinare sia il danno renale e quindi la comparsa

di microalbuminuria che la progressione dalla micro alla macroalbuminuria, cioè dalla nefropatia diabetica incipiente a quella manifesta.

E' pertanto necessario trattare l'eventuale ipertensione sia nei soggetti normoalbuminurici che in quelli macroalbuminurici; l'obiettivo da raggiungere, indicato sia dall'ADA che dalla Società Italiana di Nefrologia, è rappresentato da valori di pressione arteriosa minori di 130/80 mmHg; farmaci di scelta sono gli ACE-I e/o gli ARB perché dotati di effetto nefroprotettivo oltre che anti-ipertensivo.

Per valutare se e come i quattro medici trattano l'ipertensione nei soggetti diabetici, ho considerato innanzitutto se e quante volte è stata misurata la pressione arteriosa nell'anno 2009 nei soggetti diabetici e i valori medi risultanti.

La pressione arteriosa risulta essere stata misurata e registrata almeno una volta nell'ultimo anno in 200 pazienti (50,1%) e più precisamente una sola volta in 98 (24,6%), 2 volte in 29 (7,3%), 3 volte in 17 (4,3%), 4 volte in 13 soggetti (3,2%), 5 volte in 13 (3,2%), 6 volte in 3 (0,7%), 7 volte in 8 (2%), 8 volte in 4 (1%), 9 volte in 1 (0,2%), 10 volte in 1 pazienti (0,2%), 11 volte in 2 (0,5%), 12 volte in 3 (0,7%), 15 volte in 2 soggetti (0,5%), 14, 17, 19, 20, 27 e 45 volte in un paziente (0,2%). In 199 pazienti diabetici invece la pressione arteriosa non è mai stata misurata (49,9%) (**grafico V.29**).

Come si può vedere graficamente, i pazienti in cui la pressione arteriosa non è stata misurata oppure è stata misurata ma non registrata quasi eguagliano quelli in cui è stata misurata e registrata.



Grafico v.29: percentuale pazienti diabetici in cui è avvenuta o meno la misurazione o registrazione della pressione arteriosa, rispetto al totale dei diabetici.

Essendo la situazione apparentemente così negativa, ho voluto verificare se i pazienti in cui il controllo dei valori pressori non è avvenuto o non è stato registrato sono stati visitati dal medico: ho potuto constatare che su 199 soggetti in cui la pressione non è stata valutata o registrata solo 12 non sono stati visti nel 2009 (3%), pertanto nel 47% circa dei pazienti inclusi nello studio non è avvenuto il controllo della pressione per la ricerca di un eventuale ipertensione da trattare per prevenire il danno renale oppure il controllo è avvenuto ma non è stato segnalato in cartella.

Relativamente all'operato dei singoli medici, il medico 1 non ha misurato o registrato la pressione in 19 pazienti diabetici, ma 5 di questi non li ha mai visitati pertanto in 14 soggetti il parametro non è stato valutato pur essendovi la possibilità (16,3%) oppure la sua misurazione non è stata riportata in cartella. Il medico 2 non l'ha misurato o registrato in 42 pazienti, di cui nessuno mai visto (54,2%). Il medico 3 non l'ha valutata oppure la valutazione non è stata segnalata in cartella in 79 soggetti su 116 nessuno mai visto (68,1%). Il medico 4 non ha misurato o registrato la pressione in 61 pazienti su 120, di cui 1 mai visto, quindi in totale il parametro non è

stato valutato in 60 soggetti diabetici pur essendovi la possibilità (50%) oppure è stato valutato ma non registrato(**grafico V.30**).

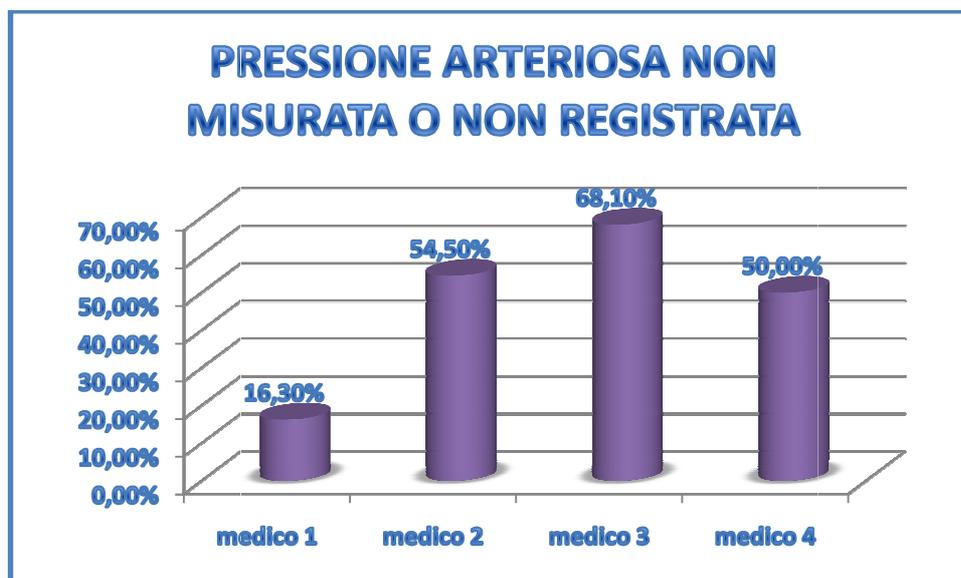


Grafico v.30: percentuale dei pazienti diabetici in cui non è stata misurata la pressione arteriosa , rispetto al totale dei diabetici, da parte dei quattro medici a confronto.

Come mostrato graficamente, la situazione non è delle più rosee: in ben tre medici su quattro la pressione arteriosa non è stata misurata in oltre il 50% dei pazienti diabetici. Particolarmente disastrosa quella del medico 3, che non ha valutato il parametro in quasi il 70% dei soggetti! La percentuale migliore spetta invece al medico 1, che ha misurato la pressione in più dei due terzi dei pazienti diabetici.

La mia attenzione si è poi soffermata sulla terapia dei pazienti ipertesi: come precedentemente affermato, il target pressorio raccomandato dall'ADA nei pazienti diabetici microalbuminurici e non è rappresentato da valori minori di 130/80 mmHg e i farmaci di scelta sono gli ACE-I e gli ARB. Ho quindi valutato in quanti dei soggetti diabetici è stato raggiunto il target pressorio.

In totale sono disponibili i dati relativi ai valori di pressione arteriosa media dell'anno 2009 per 197 pazienti: il valore medio risulta 136,1 mmHg per la pressione sistolica e 79,01mmHg per la pressione diastolica; su 197 soggetti diabetici, 66 pazienti hanno valori di

pressione minori di 130/80 mmHg, cioè in 61 pazienti è stato raggiunto il target pressorio (33,5%).

Relativamente all'attività dei singoli medici, il medico 1 ha registrato i valori della pressione arteriosa per 66 diabetici (76,8%); di questi, 18 hanno valori di pressione inferiori al target (27,2%).

Il medico 2 ha inserito nel database i valori di pressione arteriosa di 34 pazienti diabetici (44,1%); il target pressorio è stato raggiunto in 13 soggetti (38,2%).

Del medico 3 sono reperibili i valori di pressione arteriosa relativi a 36 diabetici (31%); di questi, 18 hanno valori minori del target (27,9%).

Infine, il medico 4 ha registrato i dati relativi alla pressione arteriosa per 61 pazienti diabetici (50,8%); il target pressorio risulta essere stato raggiunto in 17 soggetti (27,9%).

Nel **grafico V.31** sono confrontate le percentuali di pazienti diabetici in cui è stato raggiunto il target pressorio, rispetto al totale dei diabetici di cui si hanno i dati della pressione arteriosa, per ciascun medico e in totale.

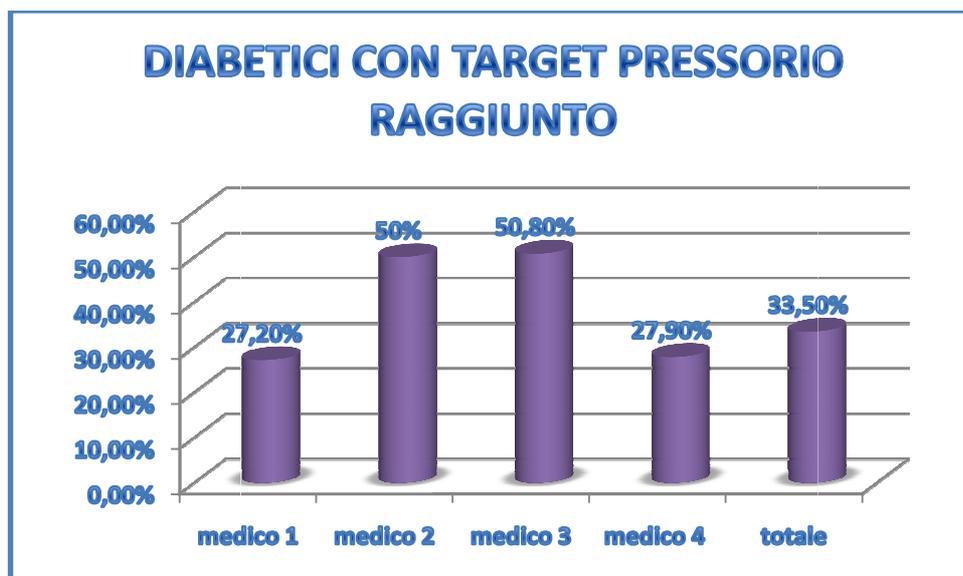


Grafico V.31: percentuale dei diabetici in cui è stato raggiunto il target pressorio, rispetto al totale dei diabetici di cui si hanno i dati relativi alla pressione arteriosa.

Il grafico mostra come il target pressorio sia stato raggiunto, in tutti i medici, in meno del 50 % dei pazienti diabetici; si tratta di un valore basso, ma comunque migliore di quello presentato da Deferrari et al., che riportano una percentuale di poco superiore al 10%.

Nei pazienti diabetici è inoltre importante il controllo del rischio cardiovascolare in quanto il diabete, come precedentemente affermato, costituisce di per sé un fattore di rischio per eventi cardiovascolari (per anomalie dell'aggregazione piastrinica e per aterosclerosi accelerata, una complicanza macroangiopatica); tale rischio aumenta in presenza di microalbuminuria. E' pertanto doveroso identificare i pazienti con eventi cardiovascolari pregressi e sottoporli ad adeguata terapia antiaggregante con aspirina o in alternativa ticlopidina. In relazione a questa problematica, ho valutato il numero dei soggetti della popolazione in studio con pregressi eventi cardiovascolari o arteriopatía periferica in anamnesi e il numero di essi in terapia antiaggregante.

In totale, 112 pazienti diabetici hanno anamnesi positiva per pregressi eventi cardiovascolari (28,1%); di questi 65 sono in terapia con ASA (58%), 16 con ticlopidina (14,3%) e 5 con ASA e ticlopidina associate (4,5%), mentre 26 pazienti non sono trattati con nessun farmaco (23,2%)(**grafico V.32**).

Come evidenziato nel grafico, poco meno di un quarto dei pazienti con pregressi eventi cardiovascolari non sono in terapia; comunque il risultato è migliore rispetto a quello di Minutolo et al, che riportano una percentuale di non trattamento pari al 60%.

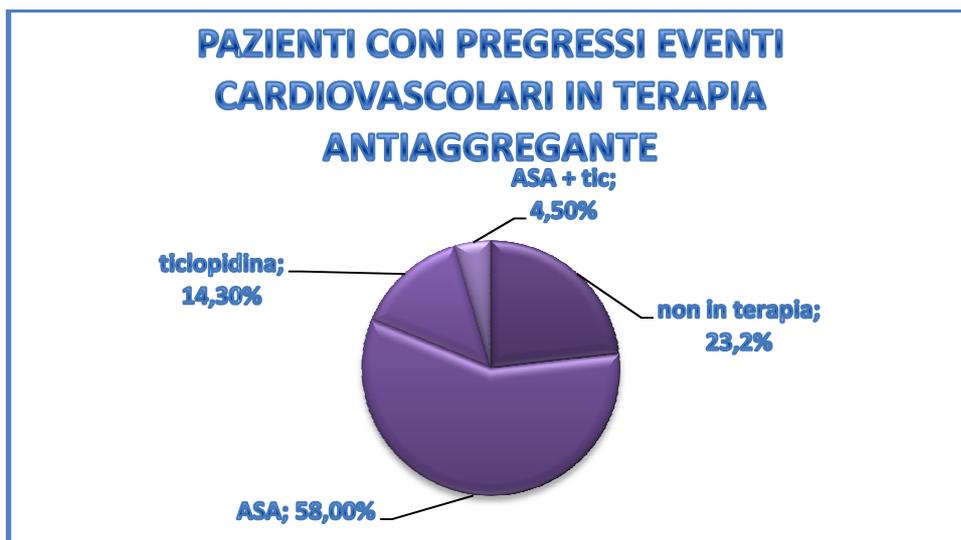


Grafico V.32: percentuale pazienti diabetici con pregressi eventi cardiovascolari in terapia antiaggregante o meno, rispetto al totale dei soggetti diabetici con eventi pregressi.

Il medico 1 ha 45 pazienti diabetici con eventi pregressi; 24 sono in terapia con ASA (53,4%), 3 con ticlopidina (6,7%), 2 con ASA e ticlopidina associate (2,2%), mentre 17 pazienti a rischio non sono in terapia (37,7%)(grafico V.33).

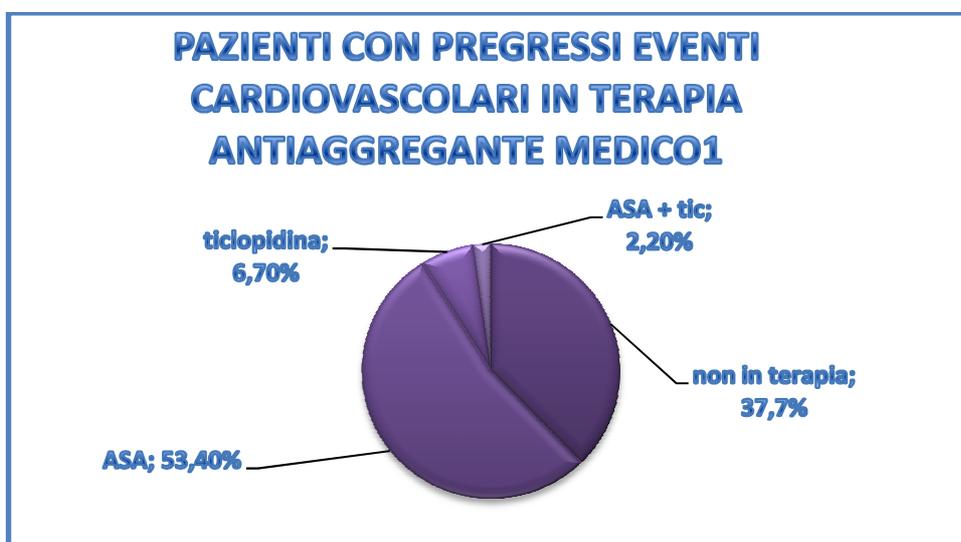


Grafico V.33: percentuale pazienti diabetici con pregressi eventi cardiovascolari in terapia antiaggregante o meno, rispetto al totale dei soggetti diabetici con pregressi eventi del medico 1.

Come evidenzia il grafico, più della metà dei soggetti con pregressi eventi cardiovascolari, sono in terapia antiaggregante e poco più del 50% di questi sono trattati con ASA; resta comunque un'alta quota di pazienti non è trattata, maggiore rispetto alla percentuale ottenuta

considerando i diabetici con pregressi eventi cardiovascolari di tutti e quattro i medici.

Il medico 2 ha 26 pazienti con pregressi eventi cardiovascolari: di questi 17 sono in terapia con ASA (65,4%) , nessuno con ticlopidina e 1 con ASA e ticlopidina associate (3,8%), mentre 8 soggetti non sono trattati con nessun farmaco (30,8%)(**grafico V.34**).

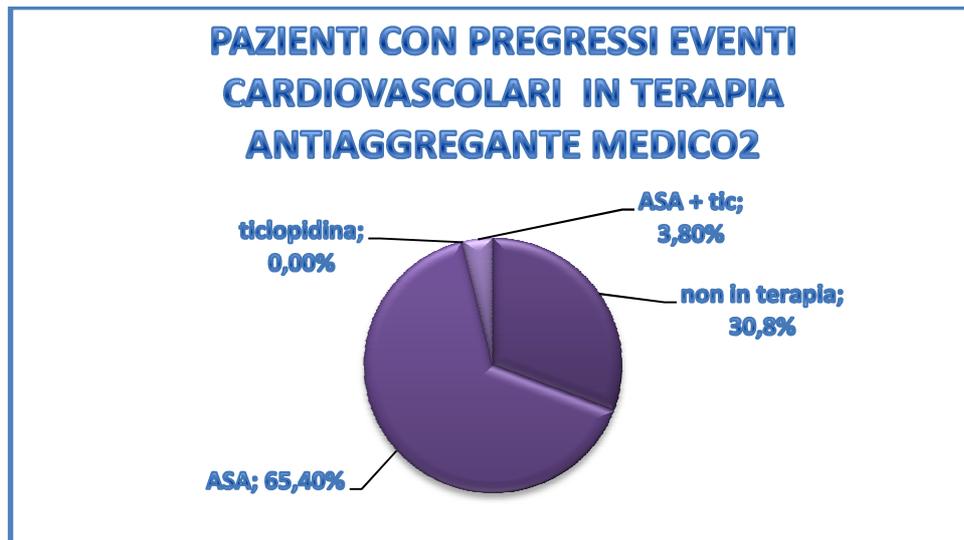


Grafico v.34: percentuale pazienti diabetici con pregressi eventi cardiovascolari in terapia antiaggregante o meno, rispetto al totale dei soggetti diabetici a rischio del medico 2.

Come possiamo vedere nel grafico, ben oltre la metà dei pazienti diabetici con pregressi eventi cardiovascolari sono in terapia antiaggregante, ma comunque non tutti come invece imposto dalle principali linee guida; oltre la metà di questi in terapia sono trattati con ASA. La percentuale di non trattamento è di poco inferiore rispetto a quella del totale dei medici.

Il medico 3 ha 9 pazienti con anamnesi positiva per pregressi eventi cardiovascolari; di questi 5 sono in terapia con ASA (55,6%), nessuno con ticlopidina , 1 con i due farmaci associati (11,1%); nessun paziente risulta non essere trattato (**grafico V.35**). A mio avviso, anche in questo caso il medico è stato poco preciso nel registrare i dati dei pazienti, perché la prevalenza dei pregressi eventi cardiovascolari mi sembra bassa rispetto agli altri medici e ai dati riportati da Minutolo et al (55%).

Come evidenzia il grafico, tutti i pazienti con pregressi eventi cardiovascolari sono in terapia antiaggregante, la maggior parte sono trattati con ASA o con ticlopidina, una piccola parte con associazione dei due farmaci.

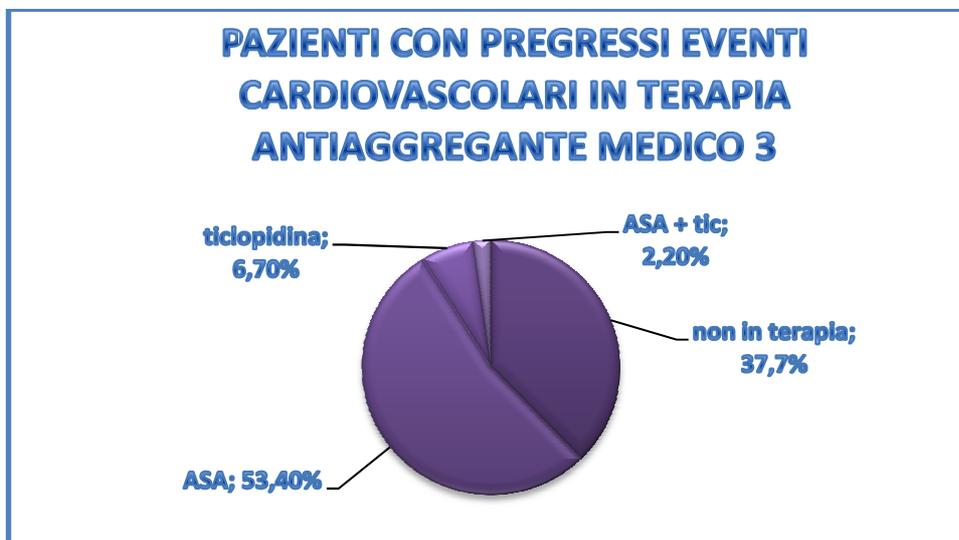


Grafico v.35: percentuale pazienti diabetici con pregressi eventi cardiovascolari in terapia antiaggregante o meno, rispetto al totale dei soggetti diabetici con pregressi eventi cardiovascolari del medico 3.

Il medico 4 ha 32 con pregressi eventi cardiovascolari; di questi 19 sono in terapia con ASA (59,4%), 8 con ticlopidina (25%), 2 con i due farmaci associati (6,25%), mentre 11 soggetti non risultano trattati (9,4%)(grafico V.36).

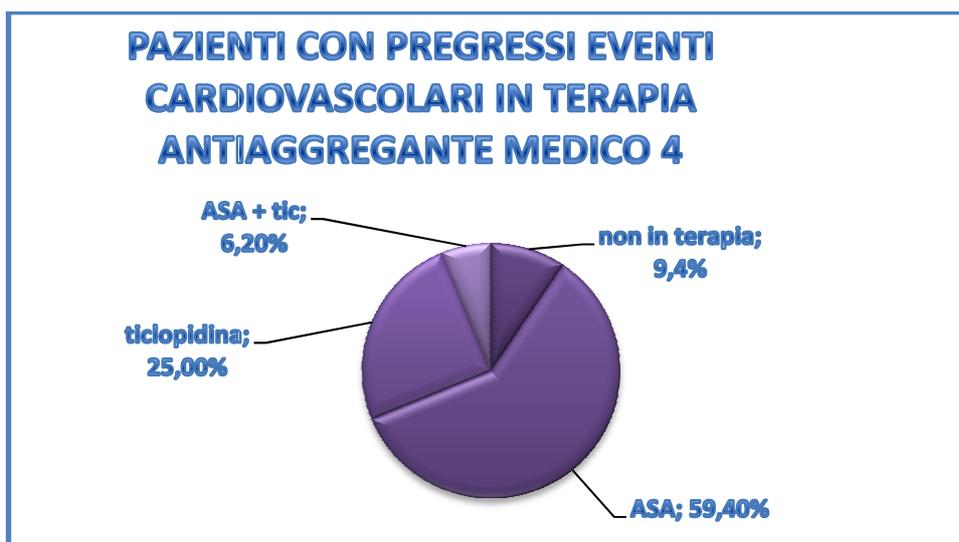


Grafico v.36: percentuale pazienti diabetici con pregressi eventi cardiovascolari in terapia antiaggregante o meno, rispetto al totale dei soggetti diabetici con pregressi eventi cardiovascolari del medico 4.

Come evidenzia il grafico, più del 90% dei pazienti con pregressi eventi cardiovascolari sono in terapia antiaggregante, poco più della metà di questi sono trattati con ASA, in misura minore con ticlopidina o con associazione dei due farmaci; circa il 10 % dei soggetti a rischio comunque non sono trattati. Il medico 4 comunque è quello con la percentuale più alta di pazienti con pregressi eventi cardiovascolari trattati, percentuale di gran lunga superiore rispetto ai dati della letteratura (40%) e alla media dei quattro medici.

Sempre relativamente al rischio cardiovascolare, è importante definire il concetto di Sindrome Metabolica, la cui presenza aumenta il rischio di 2-3 volte rispetto alla popolazione generale di sviluppare complicanze cardiovascolari e ictus(per accelerata aterosclerosi). La SM viene definita come un'associazione di fattori di rischio metabolici che appaiono promuovere lo sviluppo di malattia cardiovascolare e incrementare il rischio di diabete mellito (157). Nel 1998 l'OMS stabilì i criteri diagnostici della SM sottolineando il ruolo dell'insulino-resistenza come fattore di rischio dominante. L'evidenza di uno stato di insulino-resistenza venne giudicata necessaria per la formulazione della diagnosi. La resistenza insulinica può essere dimostrata come presenza di diabete mellito di tipo 2, alterata glicemia a digiuno (IFG), ridotta tolleranza ai carboidrati (IGT). Per la diagnosi, oltre alla dimostrazione di uno stato di insulino-resistenza, viene richiesta la presenza di almeno due dei seguenti criteri: indice di massa corporea (BMI) >30 kg/m² o rapporto circonferenza vita-circonferenza fianchi $> 0,9$ (nel maschio) e $> 0,85$ (nella femmina) o circonferenza vita > 102 cm nell'uomo e >88 cm nella donna, trigliceridi > 150 mg/dl o livelli plasmatici di colesterolo HDL < 35 mg/dl (nell'uomo), < 39 mg/dl (nella donna), valori di pressione arteriosa $>140/90$ mmHg, la presenza di microalbuminuria (U-AER > 20 mcg/min o albumina/creatinina > 30 mg/g) (158).

Da tale definizione si evince quindi come sia importante nei soggetti affetti da diabete di tipo 2 la misurazione della circonferenza vita, la determinazione del BMI, la ricerca e il trattamento di alterazioni del metabolismo lipidico.

Per quanto riguarda la circonferenza vita, essa è stata misurata solo in 5 pazienti diabetici su 399, cioè nell'1,25 % dei soggetti, una percentuale decisamente troppo bassa!

In particolare, il medico 1 non l'ha valutata in nessun paziente; il medico 2 in 4 pazienti (5,2%); il medico 3 in 0 soggetti; il medico 4 in 1 paziente su 120 (0,8%) (**grafico V.37**).

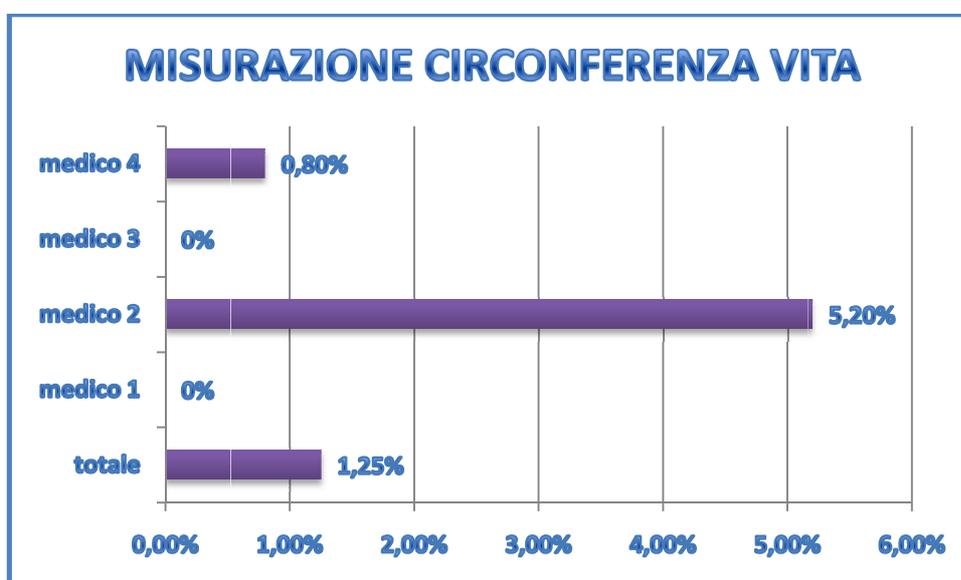


Grafico v.37: percentuale dei pazienti diabetici totali e per ogni medico in cui è stata misurata la circonferenza vita, rispetto al totale dei diabetici.

Come possiamo vedere graficamente, la misurazione della circonferenza vita, indipendentemente dal medico è effettuata in un numero decisamente troppo basso di pazienti. Il medico 2 è quello che l'ha valutata nella quota maggiore di pazienti, ma comunque non sufficiente.

Il BMI, o indice di massa corporea, è dato dal rapporto tra peso corporeo espresso in Kg e l'altezza al quadrato espressa in metri; il suo valore consente di suddividere i pazienti in :

- sottopeso: BMI < 19;
- normopeso: BMI tra 19 e 24,9;
- sovrappeso: BMI tra 25 e 29,9;
- obesi: BMI > 30

Tale indice è stato determinato, per quanto riguarda la popolazione oggetto del nostro studio, in 95 pazienti (23,8%) e più precisamente una sola volta nell'ultimo anno in 56 soggetti (14,7%), 2 volte in 25 pazienti (6,2%), 3 volte in 8 individui (2%), 4, 5 e 6 volte solo in 2 pazienti (0,3%)(**grafico V.38**).

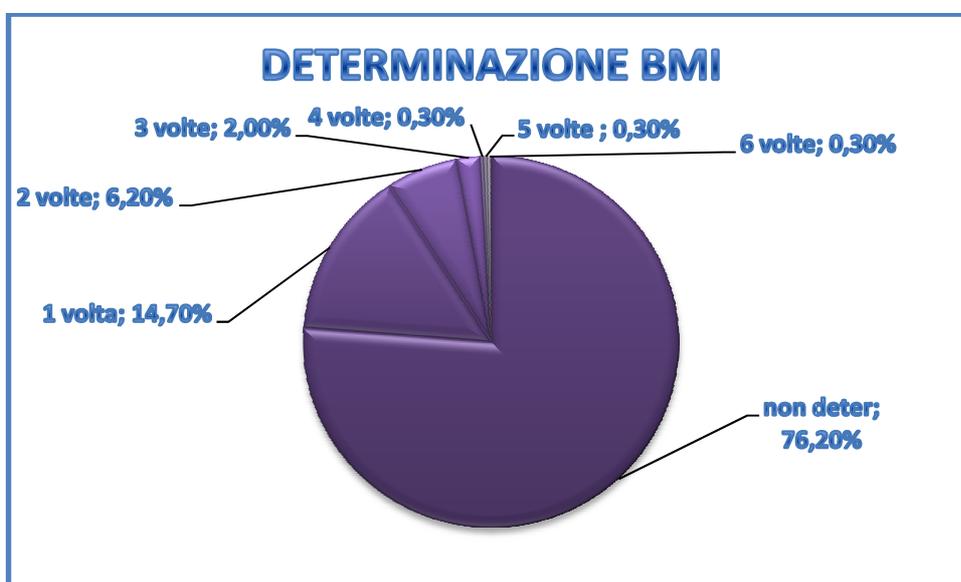


Grafico V.38: percentuali determinazione del BMI nei pazienti diabetici, rispetto al totale dei diabetici.

Come possiamo vedere nel grafico, in più di due terzi dei pazienti il BMI non è stato determinato, una quota davvero troppo alta.

Riferendoci ai singoli dottori, il medico 1 ha determinato il BMI in 38 pazienti diabetici (44,2%); il medico 2 in 4 soggetti diabetici (5,2%); il medico 3 in nessun paziente e il medico 4 in 53 diabetici (44,2%)(**grafico V.39**).

Come evidenziato nel grafico, nessun medico ha determinato il valore del BMI in una percentuale elevata di pazienti e anzi il medico 3 addirittura non lo ha mai valutato in nessun paziente. Si tratta di

una situazione decisamente da migliorare, essendo il BMI un importante parametro per la definizione del rischio cardiovascolare.

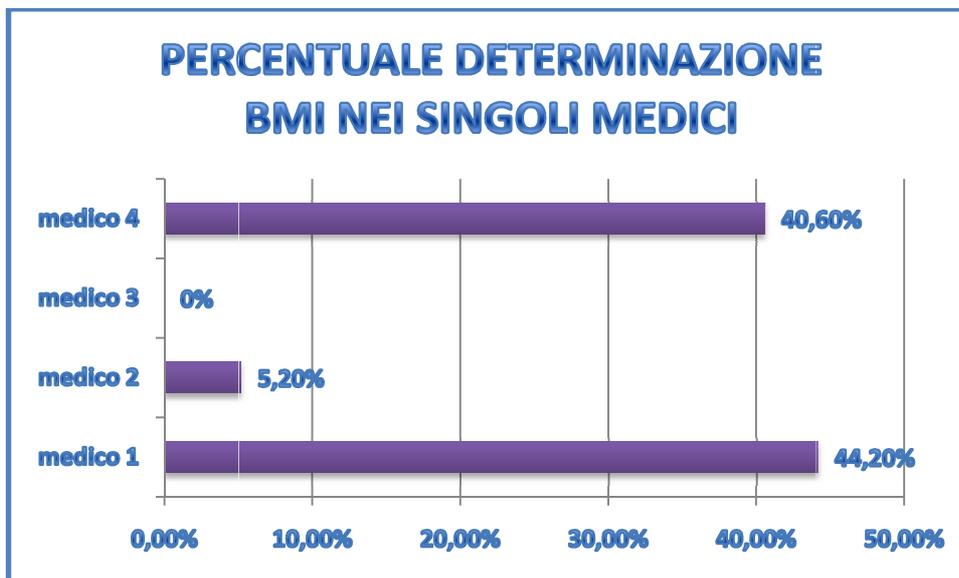


Grafico v.39: percentuale dei pazienti diabetici dei singoli medici in cui è stato determinato il BMI, rispetto al totale dei diabetici di ciascuno.

Ho poi valutato il valore dell'ultimo BMI nei soggetti diabetici: il dato è disponibile per 88 dei pazienti in cui è stato determinato (92,7%); 26 risultano obesi (29,5%); 38 sovrappeso (43,2%); 22 normopeso (25%) e 2 sottopeso (2,3%)(**grafico V.40**). Il valore medio risulta essere 27,8.

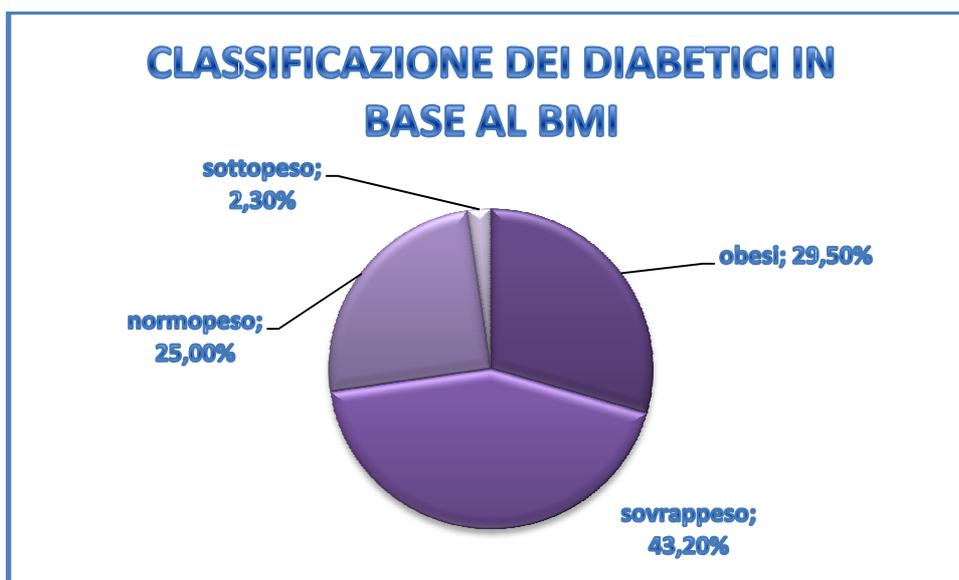


Grafico v:40: classificazione dei pazienti diabetici in normo, sotto, sovrappeso e obesi in base al valore del BMI.

Come illustrato nel grafico prevalgono i pazienti sovrappeso, seguiti dai diabetici obesi; meno numerosi i normopeso e ben pochi i soggetti sottopeso.

Il medico 1 ha registrato il BMI di 37 pazienti (97,4%); di questi 9 sono obesi (24,3%) e 27 sovrappeso(58,7%); il valore medio risulta 28,15.

Il medico 2 ha inserito il BMI relativo a 4 pazienti , cioè di tutti quelli in cui è stato valutato; 3 sono obesi (75%) mentre 1 (25%) è normopeso; il valore medio del BMI risulta 30,07.

Il medico 3 non ha valutato il BMI in nessun paziente, pertanto non risulta nessun dato registrato.

Il medico 4 ha registrato l'ultimo BMI di 47 soggetti (88,7%); di questi 17 risultano sovrappeso (36,2%) e 14 obesi (29,8%); il valore medio del BMI è 27,32.(grafico V.41).

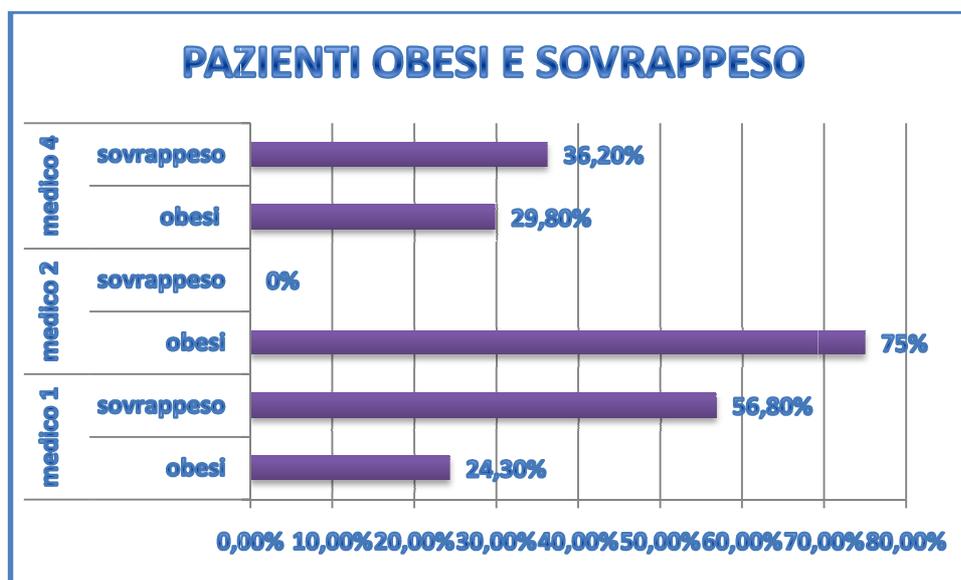


Grafico v.41: percentuale dei pazienti diabetici obesi e sovrappeso classificati in base al valore dell'ultimo BMI , rispetto al totale dei pazienti diabetici di cui è disponibile il valore per ogni medico.

Come possiamo vedere nel grafico la percentuale dei pazienti obesi varia nei tre medici che hanno effettuato la misurazione del BMI: il medico 2 ha la percentuale più alta. Si tratta comunque di valori non riferibili all'intera popolazione di pazienti essendo stato il parametro

valutato solo in una parte di questi. Il medico 3 è stato escluso dal grafico perché non ha eseguito la valutazione del BMI .

Ho infine valutato i dati relativi alle alterazioni del metabolismo lipidico e più precisamente innanzitutto il numero dei soggetti con diagnosi di dislipidemia e dei soggetti che, pur soddisfacendo i criteri diagnostici per dislipidemia non sono stati codificati come dislipidemici.

172 pazienti sul totale di 399 diabetici (43,15%) risultano affetti da dislipidemia diagnosticata, mentre la positività dei criteri per la dislipidemia senza però la diagnosi registrata si riscontra in 73 pazienti (18,3%); in totale quindi 245 diabetici sono affetti da anomalie del metabolismo lipidico (61,4%).

Il medico 1 ha 74 pazienti diabetici su 86 con diagnosi codificata di dislipidemia (86,1%) e 1 paziente con positività dei criteri (1,2%); in totale 75 diabetici sono quindi dislipidemici (87,3%).

I soggetti con dislipidemia codificata sono 35 su 77 pazienti per quanto riguarda il medico 2 (45,5%), mentre 23 individui hanno i criteri diagnostici per la dislipidemia pur non essendo la diagnosi registrata (29,9%); in totale 58 diabetici risultano dislipidemici (75,3%).

Il medico 3 ha 7 pazienti diabetici dislipidemici codificati su un totale di 116 (6%) e 11 soggetti con diagnosi non codificata (9,5%); in totale quindi 18 diabetici sono affetti da anomalie del metabolismo lipidico (14,7%).

I soggetti dislipidemici codificati sono 56 su un totale di 120 per il medico 4 (50,5%), mentre in 38 pazienti la diagnosi non è stata registrata (31,6%); in totale quindi 94 pazienti diabetici sono dislipidemici (78,3%).

Nel **grafico V.42** è indicato il numero dei pazienti diabetici dislipidemici, codificati e non, in totale e per ogni singolo medico.

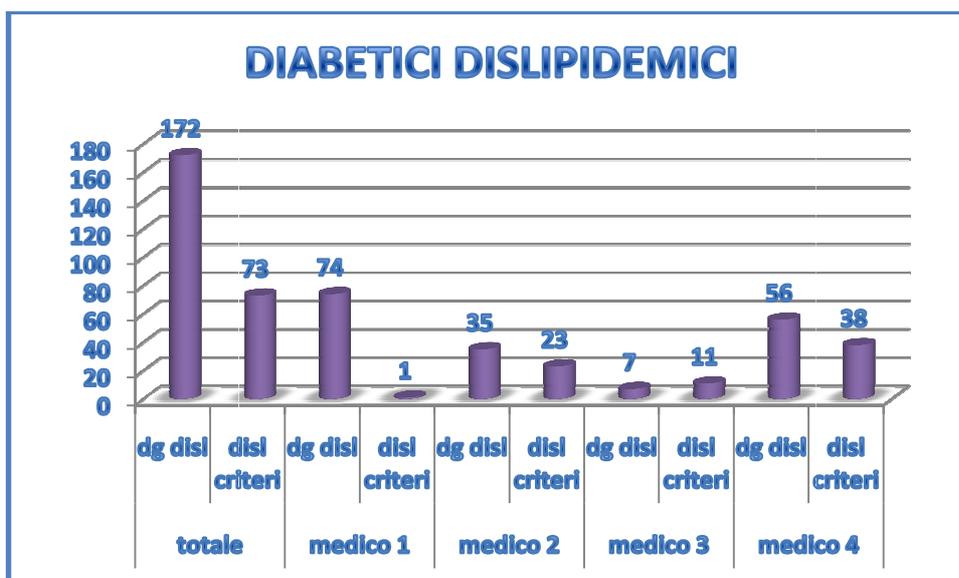


Grafico V.42: numero dei pazienti diabetici con dislipidemia diagnosticata e con criteri positivi in assenza di diagnosi, per ogni medico e in totale.

Come possiamo notare graficamente, il medico 1 ha il numero più alto di pazienti dislipidemici correttamente identificati, mentre quello più basso è riferibile al medico 3, i cui pazienti con criteri riferibili a dislipidemia ma diagnosi non codificata superano quelli dislipidemici accertati; tale dato ,a mio avviso, sottolinea una scarsa capacità di diagnosi o comunque una limitata attenzione a tale problematica.

Nel **grafico V.43** è confrontata la prevalenza di dislipidemia codificata e non nei pazienti diabetici riferita a ogni medico e al totale dei pazienti diabetici dei quattro medici.

Come illustrato, la prevalenza più alta di pazienti con dislipidemia si riscontra per il medico 1, quella più bassa per il medico 3. I dati relativi ai medici 1, 2 e 4 indicano un'alta prevalenza di tale disturbo all'interno della popolazione diabetica studiata.

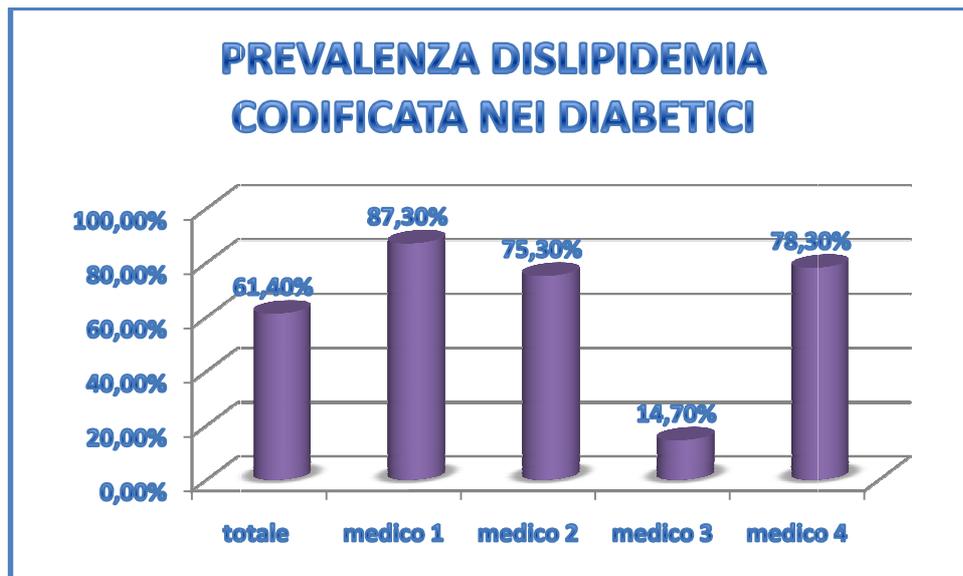


Grafico v.43: prevalenza dislipidemia diagnosticata sul totale dei pazienti diabetici e sui pazienti diabetici dei singoli medici.

Come precedentemente affermato l'ADA sottolinea la necessità, nel paziente diabetico, del controllo dei fattori di rischio cardiovascolare, primo tra tutti la dislipidemia; l'obiettivo raccomandato è il raggiungimento di tali valori:

- Colesterolo totale <200 mg/dl
- Colesterolo LDL < 100 mg/dl
- Colesterolo HDL > 45 mg/dl
- Trigliceridi < 200 mg/dl

I farmaci fondamentali sono le statine , di prima scelta , o i fibrati, in caso di intolleranza, controindicazioni o inefficacia delle statine.

Analizzando i dati dei quattro medici relativi alla terapia farmacologica della dislipidemia, ho potuto notare come solo 99 diabetici su un totale di 172 soggetti dislipidemici codificati siano in terapia con statine o fibrati, cioè il 57%; per quanto riguarda i soggetti con diagnosi non codificata, 26 pazienti diabetici su 73 sono in terapia con statine o fibrati cioè il 35,6% .Vista la percentuale così bassa, ho deciso di valutare se vi sia un motivo alla base del mancato trattamento farmacologico, quale un'intolleranza alle statine

o ai fibrati: in 3 pazienti diabetici dislipidemici diagnosticati ho potuto evidenziare la presenza, in anamnesi, di un'intolleranza alle prime. In conclusione, su 245 soggetti diabetici con dislipidemia (codificata e non), 117 (47,7%) pazienti non sono in terapia con farmaci ipolipemizzanti pur essendovi l'indicazione e non sussistendo controindicazioni e 70 pazienti su 172 con diagnosi accertata di dislipidemia non sono trattati (40,7%).

Vediamo ora se vi sono differenze tra i quattro medici.

Il medico 1 ha 34 pazienti su un totale di 74 soggetti diabetici con diagnosi di dislipidemia codificata in terapia con statine o fibrati (45,9%) mentre il paziente con dislipidemia non codificata non è in terapia; nessuno dei pazienti non trattati risulta intollerante a tali farmaci; perciò 40 pazienti su 74 diabetici (54,1%) con dislipidemia codificata non sono in terapia pur essendovi l'indicazione e in totale 41 soggetti diabetici con dislipidemia codificata e non su 75 non sono in terapia pur non essendo intolleranti (54,7%).

Il medico 2 ha 25 pazienti diabetici dislipidemici codificati su 35 e 5 con diagnosi non codificata su 23 in terapia con statine o fibrati (71,4% e 21,7%); nessun soggetto risulta intollerante a statine o fibrati per cui 28 pazienti dislipidemici (registrati e non) su 58 non sono in terapia (48,3%) e comunque 10 pazienti diabetici su 35 con dislipidemia registrata non sono trattati (28,6%).

Il medico 3 ha 6 pazienti diabetici con diagnosi di dislipidemia codificata in terapia con statine o fibrati su un totale di 7 (85,7%) e 4 soggetti diabetici con dislipidemia non codificata su 11 (36,4%); nessun paziente diabetico dislipidemico risulta intollerante a statine o fibrati, per cui 1 paziente dislipidemico codificato su 7 (14,3%) non è in terapia pur essendovi l'indicazione, così come 7 pazienti con criteri positivi su 11 (63,6%), cioè, in totale, 8 soggetti su 18 non sono trattati (44,4%).

Infine, dei soggetti diabetici dislipidemici codificati del medico 4, 34 su un totale di 56 sono in terapia con statine o fibrati (60,7%) mentre

17 diabetici con dislipidemia non codificata su 38 sono in terapia con statine o fibrati (44,7%); 3 soggetti diabetici dislipidemici codificati risultano intolleranti a statine e nessuno a fibrati, quindi 19 pazienti dislipidemici su 56 (33,9%) non sono in terapia pur essendovi l'indicazione e in totale 40 soggetti diabetici dislipidemici codificati e non su 94 non sono trattati anche se dovrebbero (42,5%).

Nel **grafico V.44** sono rappresentate le percentuali di pazienti diabetici dislipidemici codificati e non, in terapia con statine o fibrati, intolleranti e non trattati, rispetto al totale dei diabetici dislipidemici codificati e non.

Come vediamo nel grafico, circa il 45% dei diabetici dislipidemici non sono trattati con statine o fibrati pur non essendo intolleranti ai farmaci.

Nel **grafico V.45** sono confrontate le percentuali dei pazienti diabetici dislipidemici codificati in terapia con statine o fibrati, sul totale dei diabetici dislipidemici codificati dei singoli medici.

Come vediamo nel grafico, un'elevata percentuale, ben superiore ai dati della letteratura, dei pazienti diabetici codificati correttamente come dislipidemici sono in terapia con statine o fibrati. Vi è comunque disparità tra un medico e l'altro: infatti per quanto riguarda il medico 1, meno del 50% dei pazienti sono trattati, mentre più dell'80% dei pazienti del medico 4 sono in terapia.

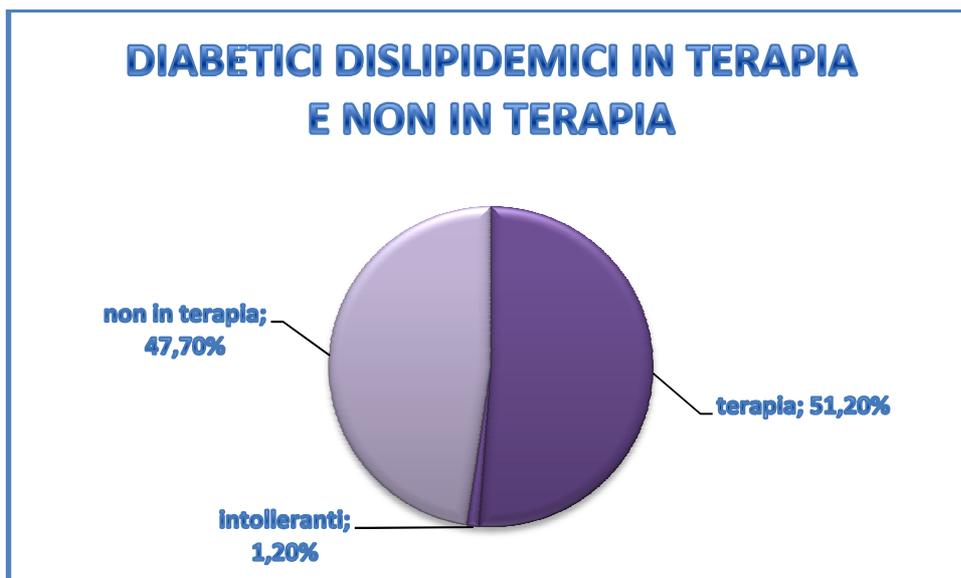


Grafico V.44: percentuale diabetici dislipidemicici (codificati e non) in terapia o meno con statine o fibrati rispetto al totale dei diabetici dislipidemicici.

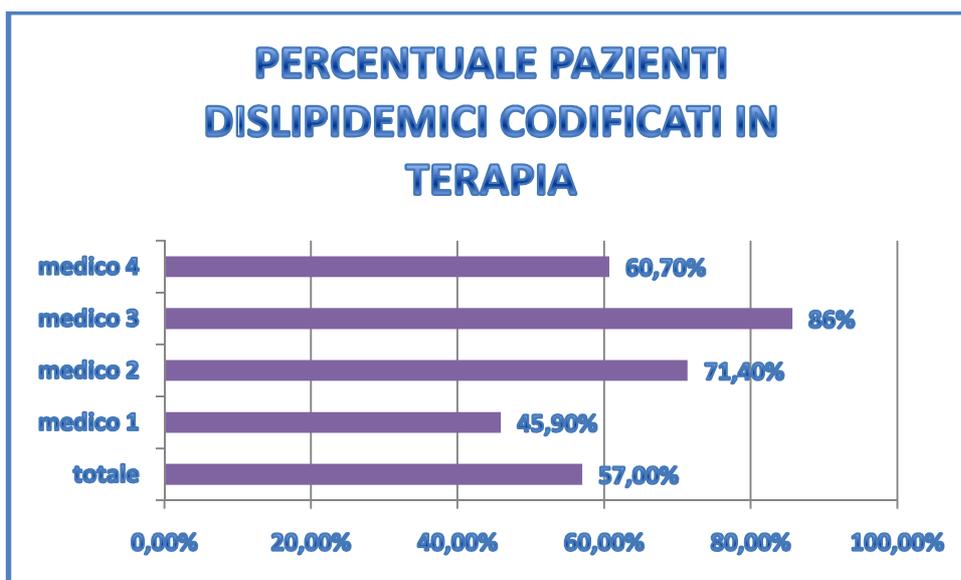


Grafico V.45: confronto percentuali dei pazienti diabetici correttamente identificati come dislipidemicici in terapia con statine o fibrati, sul totale dei pazienti dislipidemicici identificati dai singoli medici.

Infine, **nel grafico V.46**, sono confrontate le percentuali dei pazienti diabetici dislipidemicici, correttamente codificati e non, non trattati con statine o fibrati rispetto al totale dei diabetici dislipidemicici di ciascun medico.

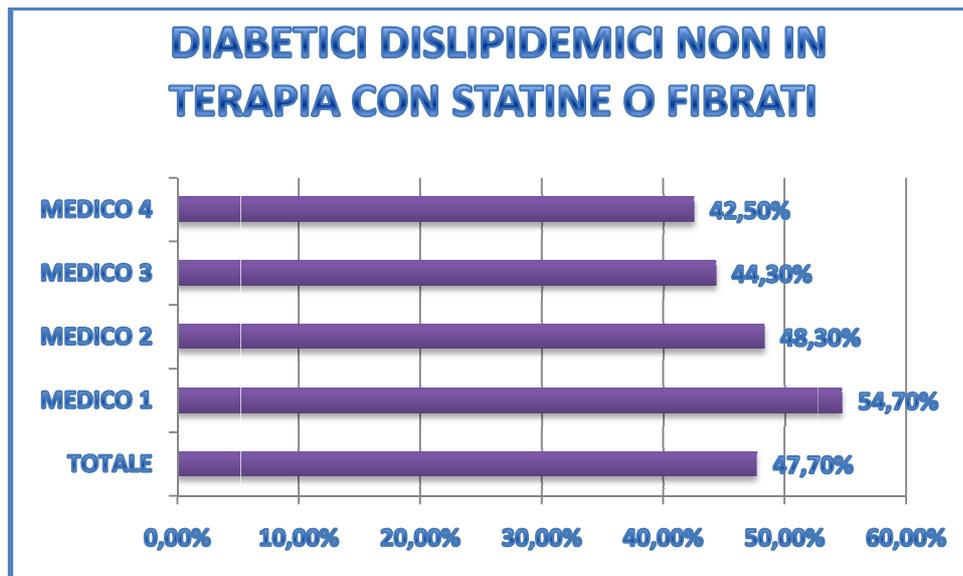


Grafico V.46: confronto percentuali dei pazienti diabetici dislipidemicici identificati e non in terapia con statine e fibrati rispetto al totale dei diabetici dislipidemicici di ciascun medico.

Per riscontrare e quindi trattare la dislipidemia frequentemente associata al diabete di tipo 2 è importante la valutazione periodica del colesterolo, sia totale che LDL; per tale motivo ho analizzato tali parametri nei pazienti dei quattro medici, e in particolare se sono stati valutati, il numero di misurazioni, la media dei valori del singolo paziente e l'ultimo valore riscontrato.

In totale, la misurazione del colesterolo è stata richiesta almeno una volta in 279 pazienti diabetici (70,2%); in particolare in 160 pazienti (40,1%) tale parametro è stato dosato una sola volta nell'ultimo anno; in 75 soggetti due volte (18,8%); in 22 pazienti diabetici tre volte (5,5%), in 13 soggetti quattro volte (3,3%), in 4 pazienti cinque volte (1,1%), in 4 individui sei volte (1,1%) e in un solo diabetico sette volte (0,3%)(**graficoV.47**). Considerando tutti i pazienti diabetici, in media il colesterolo è stato valutato 1,23 volte a paziente nell'ultimo anno, mentre se consideriamo solo i pazienti in cui è stato effettivamente dosato, la media è di 1,71 volte.

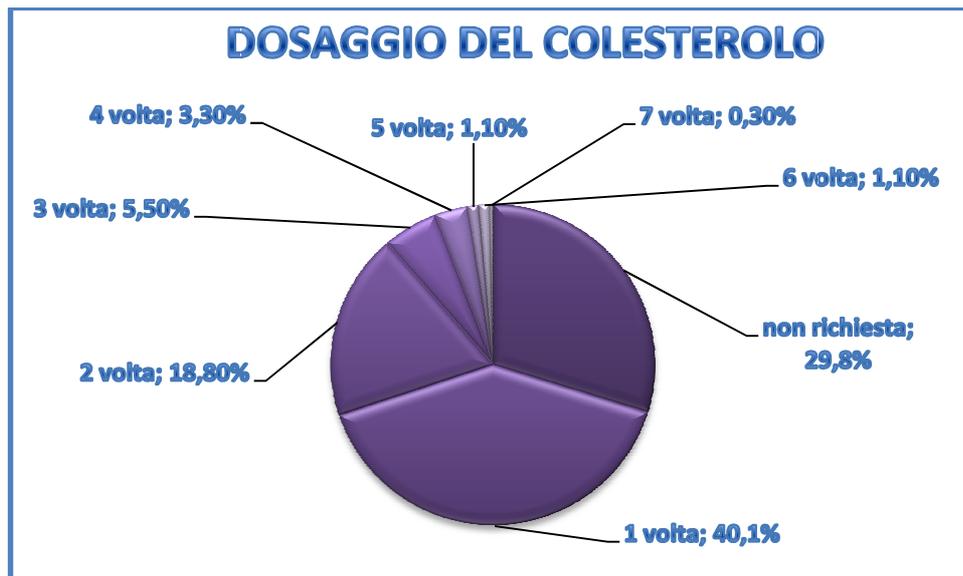


Grafico v.47: dosaggio del colesterolo nei pazienti diabetici.

Come possiamo vedere, in più del 70% dei pazienti diabetici è stato valutato il colesterolo plasmatico totale almeno una volta nell'ultimo anno.

Per quanto riguarda i valori medi del colesterolo riscontrato nelle misurazioni dell'ultimo anno, occorre evidenziare come i dati siano disponibili solo relativamente a 249 diabetici, anche se le misurazioni sono state effettuate in 279 individui: ciò a mio avviso per due possibili problemi e cioè o la mancata comunicazione al medico da parte del paziente dei risultati degli esami oppure la mancata trascrizione nella cartella elettronica di tali risultati da parte del medico. Relativamente ai dati disponibili, la media del valore medio del colesterolo nell'ultimo anno risulta essere 194,32 mg/dl mentre la media dell'ultima misurazione per il totale dei pazienti in cui tale dato è disponibile è 200,44 mg/dl (quindi rispettivamente di poco sotto e di poco sopra gli obiettivi proposti dall'ADA).

Per quanto riguarda i singoli dottori, il medico 1 ha richiesto il dosaggio del colesterolo in 59 pazienti diabetici (68,6%). I dati relativi alla media delle misurazioni dell'ultimo anno sono disponibili per 52 pazienti diabetici e il valore medio risulta essere 177,5 mg/dl, mentre la media dell'ultimo valore riscontrato è 206,64 mg/dl.

Il medico 2 ha valutato il colesterolo in 60 diabetici (77,9%); i dati relativi alla media delle misurazioni dell'ultimo anno sono disponibili per 54 soggetti e il valore medio risulta essere 190,47 mg/dl, mentre i dati relativi all'ultimo valore riguardano 51 diabetici e la media è 189,39 mg/dl.

A proposito del medico 3, ho riscontrato come la valutazione di questo parametro sia stata effettuata in 75 pazienti (64,6%); i dati sulla media delle misurazioni dell'ultimo anno sono presenti per 69 pazienti e la media è 209,39 mg/dl, mentre i dati sull'ultimo valore sono registrati per 61 soggetti e la media è 206,04 mg/dl.

Il medico 4 ha richiesto la valutazione del colesterolo plasmatico in 85 diabetici (70%). I dati relativi alla media delle misurazioni sono disponibili per 72 individui e la media è 196,97 mg/dl, mentre i dati sull'ultimo valore riscontrato sono registrati per 72 soggetti e la media risulta 196,97 mg/dl.

Nel **grafico V.48** sono confrontate le percentuali dei pazienti diabetici dei diversi medici in cui è stato dosato il colesterolo rispetto al totale dei diabetici .

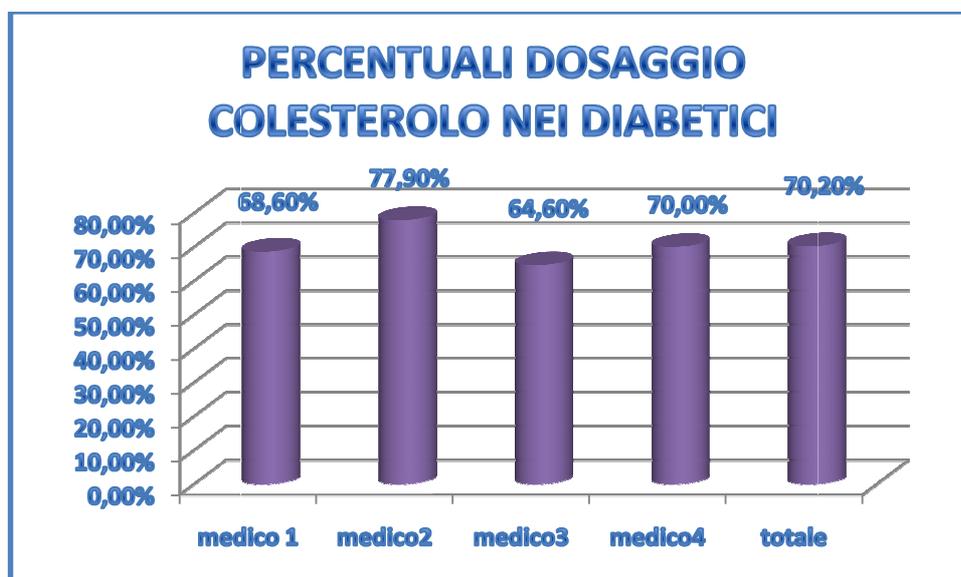


Grafico V.48: percentuale dei pazienti diabetici dei singoli medici e in totale in cui è stato dosato rispetto al totale dei diabetici.

Nel **grafico V.49** sono invece descritti i valori medi del colesterolo plasmatico sul totale dei diabetici in cui è stato misurato considerando la media annuale delle misurazioni e l'ultimo valore riscontrato.

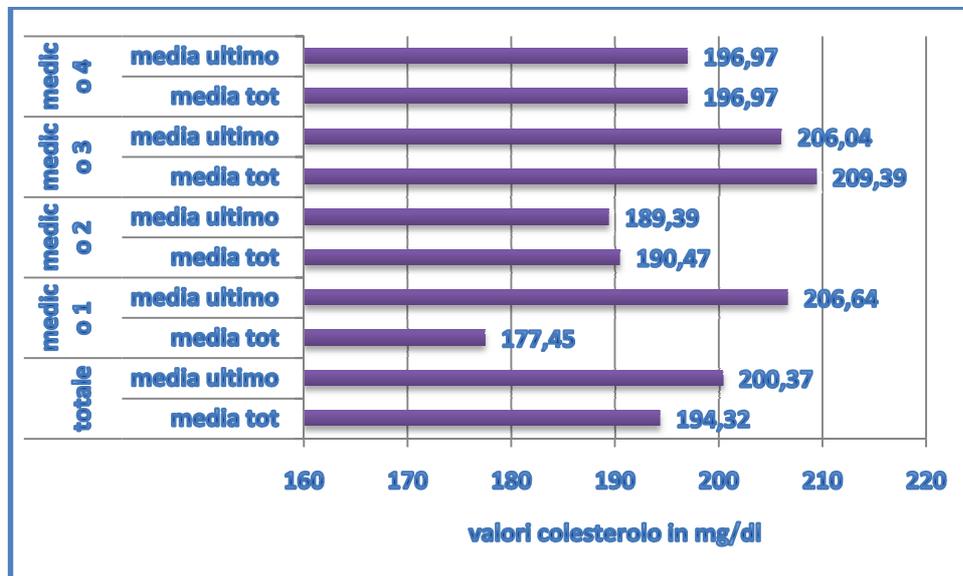


Grafico V.49: valori medi del colesterolo plasmatico sul totale dei pazienti in cui è stato misurato, in totale e per i singoli medici, considerando la media delle misurazioni annuali e l'ultimo valore riscontrato.

Come possiamo vedere nel grafico, in due medici su quattro il valore medio relativo alla media delle misurazioni nell'ultimo anno è superiore al target proposto dall'ADA (200 mg/dl), mentre considerando l'ultimo valore riscontrato solo nel medico 2 la media è superiore al target; ciò potrebbe essere indicativo dell'efficacia della terapia ipocolesterolemizzante.

Come precedentemente affermato, l'ADA propone come target di colesterolo totale per la prevenzione delle malattie cardiovascolari nei diabetici un valore pari a 200 mg/dl; ho quindi valutato in quanti diabetici di cui è disponibile il valore dell'ultimo colesterolo è stato raggiunto il target.

Di 237 diabetici di cui è disponibile l'ultimo valore del colesterolo, in 121 è stato raggiunto il target (51%); mentre in riferimento ai singoli medici, il medico 1 ha ottenuto un valore minore di 200 mg/dl in 24 diabetici su 52 (46,1%), il medico 2 in 34 diabetici su 51 (66,6%), il

medico 3 in 26 su 61 (42,6%), il medico 4 in 37 su 73 (50,7%)(**grafico V.50**).

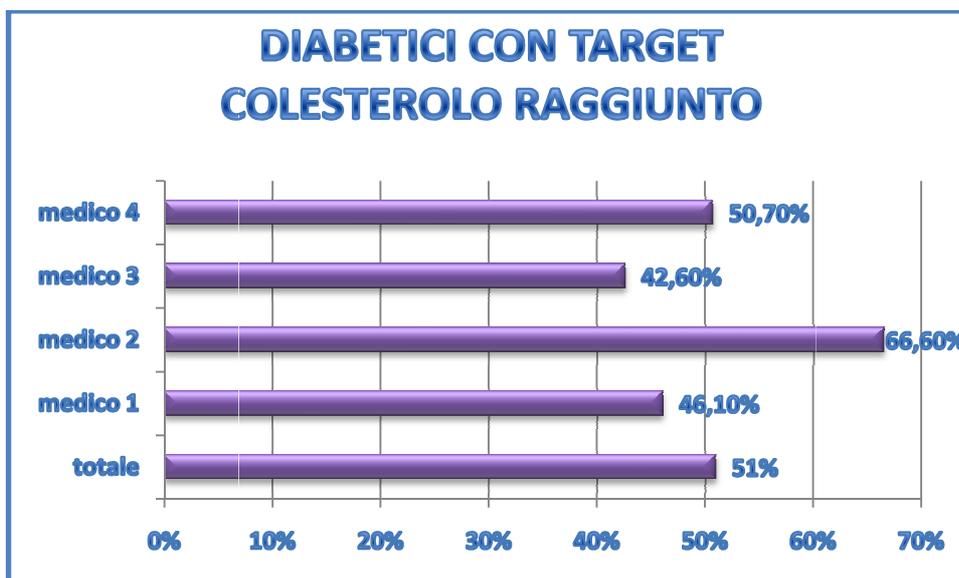


Grafico v.50: percentuale dei pazienti diabetici in cui è stato raggiunto il target di colesterolo rispetto al totale dei pazienti diabetici considerati, per ciascun medico e in totale.

Come mostrato graficamente, in tutti e quattro i medici più o meno il target è stato raggiunto nel 50% dei pazienti; la percentuale più bassa spetta al medico 3, quella più alta al medico 2.

Per quanto riguarda invece il parametro LDL, è stato valutato in 221 pazienti diabetici (55,3%) e più precisamente 1 volta in 148 pazienti (37,1%), 2 volte in 59 soggetti (14,7%), 3 volte in 13 individui (3,3%), 4 volte in 1 diabetico (0,2%) (**grafico V.51**); la frequenza media di misurazione è risultata 1,39 volte sul totale dei soggetti in cui è stato dosato. I dati relativi alla media delle misurazioni dell'ultimo anno sono disponibili per 189 diabetici e il valore medio è 124,71 mg/dl; i dati sull'ultimo valore riscontrato sono stati registrati per 182 pazienti diabetici e la media è 124,99 mg/dl.

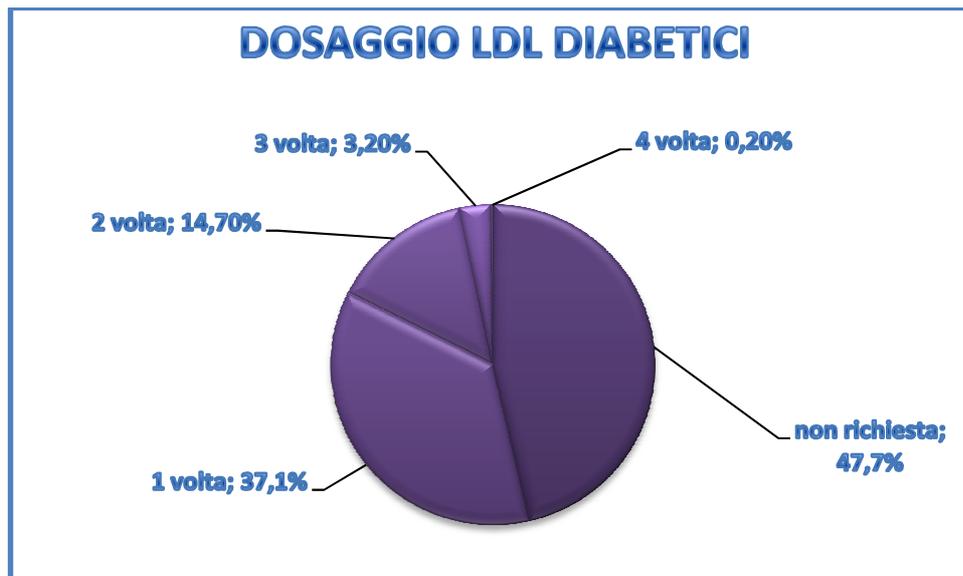


Grafico v.51: percentuali dosaggio colesterolo LDL nei pazienti diabetici rispetto al totale dei diabetici.

Come mostrato nel grafico, il colesterolo LDL è stato valutato in oltre il 50% dei pazienti diabetici e nella maggior parte dei casi una sola volta nell'ultimo anno.

Vediamo ora il comportamento prescrittivo dei singoli medici.

Il medico 1 ha richiesto il dosaggio dell' LDL in 58 pazienti diabetici (67,4%); i dati relativi alla media delle ultime misurazioni sono disponibili per 52 soggetti e il valore medio è 127,99 mg/dl, mentre i dati sull'ultimo valore riscontrato si riferiscono a 52 pazienti e la media risulta 130,06 mg/dl.

Il medico 2 ha richiesto il dosaggio dell'LDL in 48 pazienti diabetici (62,3%); i dati relativi alla media delle misurazioni sono disponibili per 42 pazienti e il valore medio risulta essere 116,45 mg/dl; quelli relativi all'ultimo valore riscontrato sono registrati lo stesso numero di pazienti e la media è 113,52 mg/dl.

Il medico 3 ha prescritto il dosaggio del colesterolo LDL in 63 pazienti diabetici (54,3%); i dati relativi alla media delle misurazioni sono registrati per 50 diabetici e il valore medio è 135,91mg/dl, mentre quelli relativi all'ultimo valore sono disponibili per 47 soggetti e la media è 133,34mg/dl.

Il medico 4 ha richiesto il colesterolo LDL in 52 diabetici (43,3%); i dati relativi alla media di misure sono disponibili per 49 pazienti e il valore medio è 117,10 mg/dl, mentre i dati relativi all'ultimo valore sono registrati per 42 soggetti e la media è 118,97 mg/dl (**grafico V.52**)

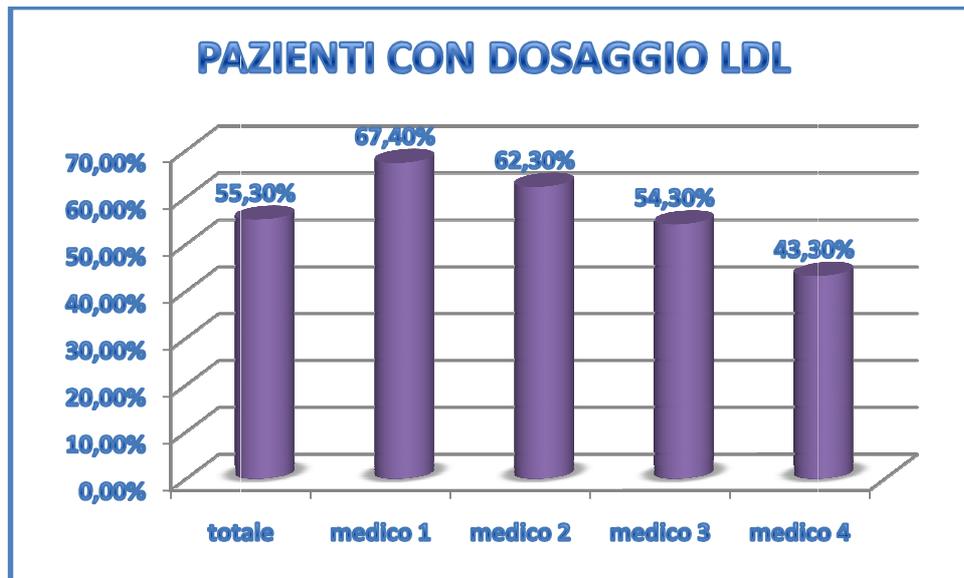


Grafico V.52: confronto percentuale dei pazienti diabetici in cui è stato valutato il colesterolo LDL rispetto al totale dei pazienti diabetici, di ciascun medico e in totale.

Come vediamo graficamente, in tre medici su quattro il colesterolo LDL è stato valutato in oltre il 50% dei diabetici, mentre nel medico 4 la percentuale di valutazione è lievemente inferiore.

Nel **grafico V.53** sono rappresentati i valori medi del colesterolo LDL dei diabetici, in totale e dei singoli medici, considerando la media annuale delle valutazioni e l'ultimo valore riscontrato.

Come vediamo nella figura, sia considerando la media delle misurazioni annuali che l'ultimo valore riscontrato, i valori medi calcolati sui pazienti per i quali il dato è disponibile, sono superiori al target indicato dall'ADA.

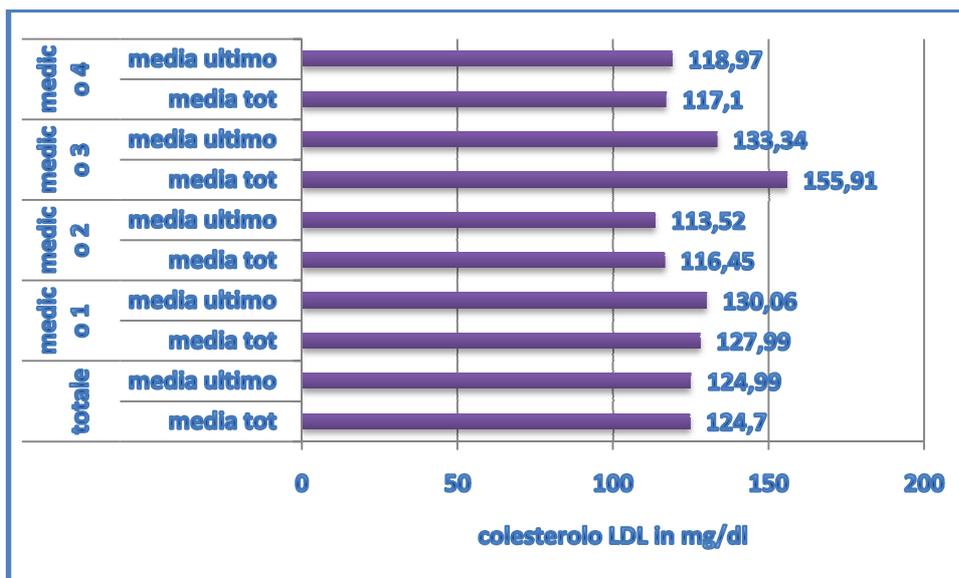


Grafico V.53: valori medi di colesterolo LDL dei pazienti diabetici, in totale e per singolo medico, ottenuti valutando la media delle misurazioni annuali e l'ultimo valore.

Infine ho quindi valutato se e in quanti pazienti è stato raggiunto il valore di LDL minore di 100 mg/dl indicato come ottimale dalle linee guida.

In totale, in 42 diabetici su 182 per i quali è disponibile l'ultimo valore di colesterolo riscontrato è stato raggiunto il target (23%); il medico 1 ha ottenuto un valore di LDL minore di 100 mg/dl in 8 diabetici di cui disponiamo dei dati su 48 (16,7%), il medico 2 in 17 su 42 (10,5%), il medico 3 in 5 su 47 (10,7%) e il medico 4 in 12 su 45 (26,7%).

Come evidenziato dal **grafico V.54**, la percentuale di pazienti diabetici con target di LDL raggiunto è piuttosto bassa.

La percentuale più alta, superiore al 25%, compete al medico 4, mentre quella più bassa al medico 2, in cui il target è stato raggiunto in meno del 20% dei diabetici di cui è noto l'ultimo valore di LDL.

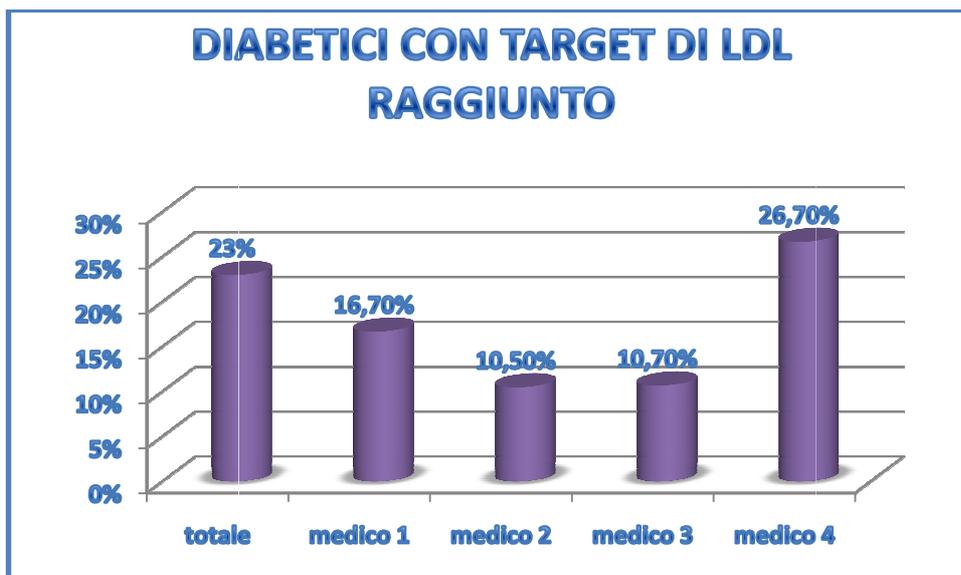


Grafico V.54: percentuale dei pazienti diabetici in cui è stato raggiunto il target di LDL, in totale e per ciascun medico, rispetto al totale dei diabetici di cui è noto l'ultimo valore di colesterolo LDL riscontrato.

VI. CONCLUSIONI

Riassumendo, infine, i dati e i risultati raccolti, posso affermare che la gestione del problema del coinvolgimento renale nel paziente diabetico da parte del medico di medicina generale non è così riprovevole come prospettato dai maggiori studi sull'argomento già condotti.

Infatti la ricerca della microalbuminuria, il primo segno laboratoristico di nefropatia diabetica, è stata condotta in circa il 60 % dei pazienti diabetici, un risultato non conforme rispetto a quanto previsto dalle linee guida, ma sicuramente migliore di quello riportato dallo studio di Kraft et al che riferiscono una percentuale di ricerca della microalbuminuria pari al 30%(150).E' comunque necessario un aumento degli sforzi, da parte del MMG, tesi alla scoperta della presenza della microalbuminuria per la diagnosi di nefropatia diabetica in una fase più precoce, quando è ancora possibile, mediante opportuna terapia, la prevenzione della progressione a nefropatia conclamata e alla successiva insufficienza renale. Ho evidenziato inoltre un divario tra i quattro medici: infatti la ricerca della microalbuminuria e il risultato di tale ricerca sono state accuratamente registrate da parte del medico 1 e 2, mentre i dati sono del tutto incompleti per quanto riguarda i medici 3 e 4; infatti per valutare la percentuale di esecuzione dell'esame e quella della sua positività mi sono dovuta basare solo sui dati dei primi due medici.

La prevalenza di nefropatia diabetica (microalbuminuria almeno 30 mg/die) è risultata essere, considerando i dati del medico 1 e 2, pari al 30% circa; si tratta di una prevalenza molto alta, superiore rispetto a quella riportata da Marin et al, pari al 20% (149). E' questo un dato a mio parere molto significativo.

Non risultano in terapia con farmaci dotati di effetto nefroprotettivo, sebbene non intolleranti, circa il 30% dei pazienti microalbuminurici,

nonostante le linee guida raccomandino il trattamento in tutti i pazienti. Tale risultato può avere a mio avviso due possibili spiegazioni: o i pazienti microalbuminurici non sono in terapia con ACE-I e/o ARB perché intolleranti e l'intolleranza non è stata registrata dal medico, o davvero non sono trattati pur essendovi l'indicazione e non sussistendo controindicazioni; la seconda ipotesi, ovviamente è la meno auspicabile.

In accordo con i risultati di Kraft et al (150), la terapia con ACE-I e/o ARB, si è rivelata molto più frequente nei soggetti microalbuminurici con valori di pressione arteriosa superiori al target indicato dalle linee guida come ottimale (<130/80 mmHg) (80,9% vs 68,8%); sarebbe pertanto necessario un aumento della prescrizione di tali classi di farmaci anche nei soggetti microalbuminurici con valori di pressione minori del target.

Il dosaggio della creatinina, fondamentale per la valutazione della funzione renale, è stato effettuato in circa il 70% dei pazienti, una quota ben superiore rispetto a quella riportata da Minutolo et al, pari al 17,2% (153).

Relativamente alla prevenzione della nefropatia diabetica, un adeguato controllo glicemico (HbA1c < 7%) tramite terapia con ipoglicemizzanti orali e/o insulina, è stato raggiunto in più del 50% dei pazienti diabetici, un risultato migliore rispetto a quello riportato da Minutolo et al, che riferiscono una percentuale di raggiungimento del target di emoglobina glicata pari al 48,6% (152). E' importante, a mio avviso, evidenziare come, comunque, il valore medio di emoglobina glicata ottenuto nei pazienti diabetici dai quattro medici sia pari al 7,1%, praticamente conforme a quello suggerito dalle linee guida come ottimale per la prevenzione delle complicanze croniche microvascolari del diabete mellito.

Un altro caposaldo della prevenzione della nefropatia diabetica è uno stretto controllo pressorio per ottenere valori di pressione arteriosa minori di 130/80 mmHg; i risultati del mio studio a tale proposito sono

migliori rispetto a quelli di De Ferrari, Noberasco et al (156). Infatti il raggiungimento del target pressorio è stato ottenuto dai quattro medici genovesi in più del 30% dei pazienti diabetici, mentre in letteratura è riportata una percentuale minore del 10%.

Infine, relativamente al rischio cardiovascolare, i miei dati evidenziano una prevalenza minore dei pazienti diabetici con anamnesi positiva per pregressi eventi cardiovascolari rispetto a quella riferita da Minutolo et al (28% vs 55%) (154); come riportato in letteratura, però, un terzo circa di tali pazienti non sono in terapia con farmaci antiaggreganti, nonostante il diabete costituisca di per sé un fattore di rischio per eventi cardiovascolari. Inoltre molti di questi pazienti sono obesi o comunque sovrappeso e hanno valori di colesterolo totale e LDL elevati, criteri diagnostici per la sindrome metabolica, spesso associata al diabete mellito e importante fattore di rischio cardiovascolare aggiuntivo; nonostante ciò, la misurazione della circonferenza vita (altro parametro per la diagnosi) è effettuata solo nell'1,25% dei pazienti e il BMI valutato in poco più del 20%; Infine, la prevalenza di diabetici dislipidemicici è circa il 60% e circa il 40% di questi non sono in terapia con statine o fibrati, mentre Minutolo et al riportano una percentuale di non trattamento superiore al 60% (154).

In conclusione posso affermare quindi che, sebbene la gestione del paziente diabetico a rischio di nefropatia da parte del MMG sia sicuramente da perfezionare, al fine di ottenere dei risultati il quanto più possibile vicini a quelli imposti dalle linee guida, l'attività dei quattro medici da me considerati è sicuramente migliore rispetto a quella evidenziata dagli studi già svolti sull'argomento.

BIBLIOGRAFIA

1. Fauci A, Kasper D, Longo D, Braunwald E, Hauser S, Jameson JL "Harrison-principi di medicina interna" ed. italiana sulla XVII ed. americana, Mc Graw Hill, 2009.
2. American Diabetes Association: Clinical practice recommendations 2007. *Diabetes Care* 30:S4, 2007.
3. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H: Global prevalence of diabetes estimates for the year 2000 and projection for 2030. *Diabetes Care* 27:S5, 2004.
4. Associazione Medici Diabetologi - Società Italiana di Diabetologia. "Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010", editore Infomedica, 2010.
5. King H, Aubert R, Herman W: Global burden of diabetes, 1995-2025. Prevalence, numerical estimates and projections. *Diabetes Care* 21:1414–1431, 1998.
6. Zimmet P: The pathogenesis and prevention of diabetes in adults. Genes, autoimmunity, and demography. *Diabetes Care* 18, 1050–1064, 1995.
7. Cotran S, Kumar V, Collins T "Robbins - le basi patologiche delle malattie" VI ed, Piccin, 2000.
8. Atkinson M, Maclaren N: The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 331, 1428–1436, 1994.
9. Faglia G, Beck-Peccoz P "Malattie del sistema endocrino e del metabolismo" IV ed, Mc Graw Hill, 2006.
10. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE: The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 104:787–94; 1999.

11. Gerich JE: The genetic basis of type 2 diabetes mellitus: impaired insulin secretion versus impaired insulin sensitivity. *Endocr Rev* 19:491–503; 1998.
12. Meyer C, Stumvoll M, Nadkarni V, Dostou J, Mitrakou A, Gerich J: Abnormal renal and hepatic glucose metabolism in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 102: 619–24; 1998.
13. Stumvoll m et al: type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy, *lancet* 365:1333, 2005.
14. Pontieri G.M., Russo M.A, Frati L “Patologia generale” III ed, Piccin 2008.
15. Robertson RP, Harmon J, Tran PO, Poitout V: Beta-cell glucose toxicity, lipotoxicity, and chronic oxidative stress in type 2 diabetes. *Diabetes* 53 (suppl 1): S119–24; 2004.
16. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group. *Diabetes* 28: 1039-57; 1979.
17. American Diabetes Association: Clinical practice recommendations 1997, *Diabetes Care* 29:S2, 1997.
18. Kramer CK, Araneta MR, Barrett-Connor E: A1C and diabetes diagnosis: The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care*. 2010 33(1):101-3. Epub 2009.
19. Carson AP, Reynolds K, Fonseca VA, Muntner P: Comparison of A1C and fasting glucose criteria to diagnose diabetes among U.S. adults. *Diabetes Care*. 2010: 33(1):95-7. Epub 2009 Oct 6.
20. American Diabetes Association: Standards of diabetic care 2010, *Diabetes Care* 30:S1, 2010.
21. Krolewski AS, Warram JH, Freire MB: Epidemiology of late diabetic complications. A basis for the development and evaluation of preventive programs. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 25(2):217-242, 1996.
22. Leslie RD, Cohen RM : Biologic Variability in Plasma Glucose, Hemoglobin A1c, and Advanced Glycation End

- Products Associated with Diabetes Complications. *J Diabetes Sci Technol.* 3(4):635-643, 2009.
23. Leslie RD, Cohen RM: Microvascular complications in diabetes mellitus. Pathogenetic aspects. *Minerva Endocrinol.* 17(2):67-73, 1992
24. Nicolucci A, Cavaliere D, Scorpiglione N, Carinci F, Capani F, Tognoni G, Benedetti MM: A comprehensive assessment of the avoidability of long-term complications of diabetes. A case-control study. SID-AMD Italian Study Group for the Implementation of the St. Vincent Declaration. *Diabetes Care.* 19(9):927-33, 1996.
25. DCCT Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 329: 977-86, 1993.
26. DCCT/EDIC Research Group: Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC). Design, implementation, and preliminary results of a long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial cohort. *Diabetes Care* 22: 99-111, 1999.
27. DCCT/EDIC Research Group. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *JAMA* 287: 2563-9, 2002.
28. 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* 352:837-853, 1998.
29. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 352:854-65, 1998.

30. Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N: Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 23 (Suppl. 2):B21-B29, 2000.
31. Abaira C, Duckworth W, McCarren M, Emanuele N, Arca D, Reda D, Henderson W; VA Cooperative Study of Glycemic Control and Complications in Diabetes Mellitus Type 2: Design of the cooperative study on glycemic control and complications in diabetes mellitus type 2: Veterans Affairs Diabetes Trial. *J Diabetes Complications*.17(6):314-22, 2003.
32. Edelman SV: Importance of glucose control. *Med Clin North Am*.82(4):665-87, 1998.
33. Schena FP, Selvaggi FP "Malattie dei reni e delle vie urinarie" III ed, Mc Graw Hill 2003.
34. Excerpts from the USRDS 1997 Annual Data Report: Incidence and prevalence of ESRD. *Am J Kidney* 30: S40-53, 1997.
35. Triolo G, Salomone M, Piccoli GB, Torazza ML, Marciello A. Diabetes mellitus is currently one of the most frequent causes or associated causes of uremia. Data from Piedmont Registry of dialysis and transplantation. *Minerva Urol Nefrol* 48: 31-6, 1996.
36. Viberti GC, Walker JD, Pinto J. Diabetic nephropathy. In: Alberti KGMM, De Fronzo RA, Keen H, Zimmet P, eds. *International Textbook of Diabetes Mellitus*. John Wiley & Sons Ltd, pp 1267-328,1992.
37. Parving HH, Osterby R, Anderson PW, Hsueh WA. Diabetic Nephropathy. In: Brenner BM, ed. *The Kidney*, W.B. Saunders, Philadelphia, PA, 1996; pp 1864-92.
38. Catalano C, Pastorino M, Kelly PJ, et al. Diabetes mellitus and renal replacement therapy in Italy: prevalence, main characteristics and complications. *Nephrol Dial Transplant* 5 (9): 788-96, 1990.

39. De Ferrari G, Perin Cavallo P, Fioretto P et al. Linee guida per la diagnosi e la prevenzione della nefropatia diabetica, *Giornale Italiano di Nefrologia*, anno 20, S-24 2003, pp S96-S108.
40. US Renal Data System, <http://www.usrds.org/adr.htm>
41. ERA-EDTA Registry, <http://www.era-edta-reg.org>
42. Registro Italiano di Dialisi e Trapianto, <http://www.sin-ridt.org>
43. Ritz E, Rychlík I, Locatelli F, Halimi S, End-stage renal failure in type 2 diabetes: A medical catastrophe of worldwide dimensions. *Am J Kidney Dis.* 34(5):795-808, 1999.
44. Mogensen CE, Damsgaard EM, Frøland A, Nielsen S, de Fine Olivarius N, Schmitz A, Microalbuminuria in non-insulin-dependent diabetes, *Clin Nephrol.* 38 Suppl 1:S28-39, 1992.
45. Fioretto P, nefroprotezione nel diabete- Il Diabete-15: 1,2,3,2003.
46. Fioretto P, Bruseghin M, Nefropatia diabetica: storia naturale ed evidenze indirette a favore dell'importanza dei fattori genetici. *Grandangolo in diabetologia*, vol.7: geni e nefropatia 2006.
47. Cooper ME: Pathogenesis, prevention, and treatment of diabetic nephropathy. *Lancet.* 352(9123):213-9, 1998.
48. Hakim FA, Pflueger A: Role of oxidative stress in diabetic kidney disease. *Med Sci Monit.* 16(2):RA37-48, 2010.
49. Satchell SC, Tooke JE: What is the mechanism of microalbuminuria in diabetes: a role for glomerular endothelium? *Diabetologia* 51(5):714-25, 2008.
50. Borch-Johnsen K, Norgaard K, Hommel E, Mathiesen ER, Jensen JS, Deckert T, Parving HH: Is diabetic nephropathy an inherited complication? *Kidney Int* 41 : 719 –722, 1992.
51. Freedman BI, Tuttle AB, Spray BJ: Familial predisposition to nephropathy in African-Americans with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Kidney Dis* 25 : 710 –713, 1995.

52. Seaquist ER, Goetz FC, Rich S, Barbosa J: Familial clustering of diabetic kidney disease. Evidence for genetic susceptibility to diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 320 : 1161 –1165, 1989.
53. Quinn M, Angelico MC, Warram JH, Krolewski AS: Familial factors determine the development of diabetic nephropathy in patients with IDDM. *Diabetologia* 39 : 940 –945, 1996.
54. Faronato PP, Maioli M, Tonolo G, Brocco E, Noventa F, Piarulli F, Abaterusso C, Modena F, de Bigontina G, Velussi M, Inchiostro S, Santeusano F, Bueti A, Nosadini R: Clustering of albumin excretion rate abnormalities in Caucasian patients with NIDDM. The Italian NIDDM Nephropathy Study Group. *Diabetologia* 40 : 816 –823, 1997.
55. Ng DP, Placha G, Choo S, Chia KS, Warram JH, Krolewski AS: A disease haplotype for advanced nephropathy in type 2 diabetes at the ACE locus *Diabetes*. 55(9):2660-3, 2006.
56. Fujisawa T, Ikegami H, Kawaguchi Y et al: Meta-analysis of association of insertion/deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene with diabetic nephropathy and retinopathy. *Diabetologia* 41:47-52, 1998.
57. Canani LH, Capp C, Ng DP, Choo SG, Maia AL, Nabinger GB, Santos K, Crispim D, Riosemberg I, Krolewski AS, Gross IL: The fatty acid binding protein-2 A54T polymorphism is associated with renal disease in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 54(11):3326-30, 2005.
58. Allawi J, Rao PV, Gilbert R, Scott G, Jarrett RJ, Keen H, Viberti GC, Mather HM: Microalbuminuria in non-insulin-dependent diabetes: Its prevalence in Indian compared with European patients. *BMJ (Clin Res Ed)* 296 : 462 –464, 1988.
59. Adler AI, Stevens RJ, Menley SE, Bilous RW, Cull CA, Hollmann RR, UKPDSn GROUP: Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United

- Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Lancet* 352:837-853, 1998.
60. Rossing P: Promotion, prediction and prevention of progression of nephropathy in type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med*, 15:900–919, 1998.
61. Hovind P, Rossing P, Tarnow L, et al: Remission and regression in the nephropathy of type 1 diabetes when blood pressure is controlled aggressively. *Kidney Int*, 60: 277–283, 2001.
62. Rossing K, Christensen PK, Hovind P, et al. Progression of nephropathy in type 2 diabetic patients. *Kidney Int*, 66:1596–1605, 2004.
63. Ritz E, Nephropathy in type 2 diabetes, *J Intern Med* 245(2): 111-26, 1999.
64. American Diabetes Association: Diabetic nephropathy. *Diabetes Care*. 23 Suppl 1:S69-72, 2000.
65. Bruno G, Merletti F, Biggeri A, Bargero G, Ferrero S, Pagano G, Cavallo Perin P; Casale Monferrato Study, Progression to overt nephropathy in type 2 diabetes: the Casale Monferrato Study. *Diabetes Care*. 26(7):2150-5, 2003.
66. Mehler PS, Jeffers BW, Biggerstaff SL, Schrier RW, Smoking as a risk factor for nephropathy in non insulin dependent diabetics, *J Gen Med* 13(12):842-5, 1998.
67. Orth SR, Ogata H, Ritz E. Smoking and the kidney. *Nephrol Dial Transplant*, 15: 1509–1511, 2000.
68. Baggio B, Budakovic A, Della Vestra M, et al. Effects of cigarette smoking on glomerular structure and function in type 2 diabetic patients. *J Am Soc Nephrol*, 13: 2730–2736, 2002.
69. Chuahirun T, Wesson DE. Cigarette smoking predicts faster progression of type 2 established diabetic nephropathy

- despite ACE inhibition. *Am J Kidney Dis*, 39: 376–382, 2002.
70. Jenkins AJ, Lyons TJ, Zheng D, et al. DCCT/EDIC Research Group. Lipoproteins in the DCCT/EDIC cohort: associations with diabetic nephropathy. *Kidney Int*, 64: 817–828, 2003.
71. Trevisan R, Dodesini RA., Lepore G: Lipids and renal disease. *J Am Soc Nephrol* 17: 145-147, 2006.
72. Jawa A, Kcomt J, Fonseca VA: Diabetic nephropathy and retinopathy. *Med Clin North Am*. 88(4):1001-36, xi, 2004.
73. Trevisan R, Vedovato M, Mazzon C, Coracina A, Iori E, Tiengo A, Del Prato S: Concomitance of Diabetic Returia Accelerates the Rate of Decline of Kidney Function in Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care* vol 25, num 11:2026-2031, 2002.
74. Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes* 32: 64-78, 1983.
75. Mogensen CE. Prediction of clinical diabetic nephropathy in IDDM patients. *Diabetes* 39: 761-7, 1990.
76. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. The need for early predictors of diabetic nephropathy risk: is albumin excretion rate sufficient? *Diabetes*, 49: 1399-1408, 2000.
77. Humphrey LL, Ballard DJ, Frohnert PP, Chu CP, O'Fallon WM, Palumbo PJ. Chronic renal failure in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A population-based study in Rochester, Minnesota. *Ann Intern Med*.15;111(10):788-96, 1989.
78. Shield JP, Hunt LP, Baum JD, Pennock CA: Screening for diabetic microalbuminuria in routine clinical care: which method? *Arch Dis Child*. 72(6):524-5,1995.
79. Zelmanovitz T, Gross JL, Oliveira JR, Paggi A, Tatsch M, Azevedo MJ: The receiver operating characteristics curve in

- the evaluation of a random urine specimen as a screening test for diabetic nephropathy. *Diabetes Care*. 20(4):516-9, 1997.
80. Mogensen CE, Viberti GC, Peheim E, Kutter D, Hasslacher C, Hofmann W, et al. Multicenter evaluation of the micraltest II test strip, an immunologic rapid test for the detection of microalbuminuria. *Diabetes Care* 20: 1642-6, 1997.
81. Pouslen PL, Mogensen CE. Evaluation of a new semiquantitative stick for microalbuminuria. *Diabetes Care* 18: 732-3, 1995.
82. Gilbert R, Akdeniz A, Jerums G. Detection of microalbuminuria in diabetic patients by urinary dipstick. *Diabetes Res Clin Practice* 35: 57-60, 1997.
83. American Diabetes Association: La nefropatia diabetica vol 25, supplement 1 ,gennaio 2002.
84. Mangili R, Deferrari G, Di Mario U, et al. Prevalence of hypertension and microalbuminuria in adult IDDM patients without renal failure in Italy: validation of screening techniques to detect microalbuminuria. *Acta Diabetol* 29: 156-66, 1992.
85. Weir, M.R.: "Microalbuminuria in type 2 diabetics: an important, overlooked cardiovascular risk factor." *J Clin Hypertens (Greenwich)* 6(3): 134-41; quiz 142-3, 2004.
86. Herrera-Pombo JL, Aguilar-Diosdado M, Hawkins F, Campos M, Moreno A, Garcia-Hernandez A, Castro E, García-Doncel LG, Serraclara A, Sánchez-Malo C, Escobar-Jiménez F: Is Increasing Urinary Albumin a Better Marker for Microvascular than for Macrovascular Complication of Type 2 Diabetes mellitus?. *Nephron.Clin.Pract.*101:c116-c121,2005.
87. Pontremoli R, Nicoletta C, Viazzi F, Ravera M, Sofia A, Berruti V, et al. : Microalbuminuria is an early marker of target organ damage in essential hypertension. *Am J Hypertens* 11: 430-43,1998.
88. Pontremoli R, Sofia A, Ravera M, Nicoletta C, Viazzi F, Tirota

- A, Ruello N, Tomolillo C, Castello C, Grillo G, Sacchi G, Deferrari G, Prevalence and clinical correlates of microalbuminuria in essential hypertension: The MAGIC Study. *Hypertension* 30:1135-1143, 1997.
89. Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Jensen T, Kofoed-Enevoldsen A. Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. *Diabetologia* 32:219-26, 1989.
90. Leoncini G, Sacchi G, Viazzi F, Ravera M, Parodi D, Ratto E, Vettoretti S, Tomolillo C, Deferrari G, Pontremoli R. Microalbuminuria identifies overall cardiovascular risk in essential hypertension: an artificial neural network-based approach. *J Hypertens* 20:1-7, 2002.
91. Gaede P, Tarnow L, Vedel P, et al. Remission to normoalbuminuria during multifactorial treatment preserves kidney function in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Nephrol Dial Transplant*, 19: 2784–2788, 2004.
92. Araki S, Haneda M, Sugimoto T, et al. Factors associated with frequent remission of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*, 54: 2983–2987, 2005.
93. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. Enhancing the predictive value of urinary albumin for diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 17: 339–352, 2006.
94. Cockcroft D, Gault MK. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16: 31-41, 1976.
95. Levey AS, Bosch JP, Levis JB, et al. For the Modification of Diet in Renal Disease Study Group: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of diet in renal disease study group. *Ann Intern Med* 130: 461-70, 1999.
96. Guan Y, Breyer MD. Peroxisome proliferator-activated

receptors (PPARs): novel therapeutic targets in renal disease. *Kidney Int* 60: 14-30, 2001.

97. Nakamura T, Ushiyama C, Suzuki S, et al. Effect of troglitazone on urinary albumin excretion and serum type IV collagen concentrations in Type 2 diabetic patients with microalbuminuria or macroalbuminuria. *Diabet Med* 18: 308-13, 2001.
98. Deferrari G, Cheli V, Robaudo C. Treatment of diabetic nephropathy in its early stages. *Diabetes/Metab Rev* 13: 5161, 1997.
99. Raij L. Recommendations for the management of special populations: renal disease in diabetes. *Am J Hypertens*. 16(11 Pt 2):46S-49S, 2003.
100. Feldman RD. : The 1999 Canadian Recommendations for the Management of Hypertension. On behalf of the Task Force for the Development of the 1999 Canadian Recommendations for the Management of Hypertension. *Can J Cardiol* 15 (suppl G): 57G-64, 1999.
101. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, et al. For the National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: A consensus approach. *Am J Kidney* 36: 646-61, 2006.
102. Hunsicker LG. Emerging trends for prevention and treatment of diabetic nephropathy: blockade of the RAAS and BP control *J Manag Care Pharm*.10(5 Suppl A):S12-7, 2004.
103. De Nicola L, Minutolo R, Gallo C, Zoccali C, Cianciaruso B, Conte M, Lupo A, Fuiano G, Gallucci M, Bonomini M, Chiodini P, Signoriello G, Bellizzi V, Mallamaci F, Nappi F, Conte G.: Management of hypertension in chronic kidney disease: the Italian multicentric study. *J Nephrol*. 18(4):397-404, 2005.

104. Foote EF: Prevention and treatment of diabetic nephropathy. *Am J Health Syst Pharm.* 15;52(16):1781-92, 1995.
105. Galle J, Schwedhelm E, Pinnetti S, Böger RH, Wanner C; VIVALDI investigators : Antiproteinuric effects of angiotensin receptor blockers: telmisartan versus valsartan in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 23(10):3174-83., 2008.
106. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med* 340: 677-84, 1999.
107. Strippoli GF, Craig M, Craig JC Antihypertensive agents for preventing diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.*19;(4):CD004136, 2005.
108. Gabrignani M, Sclavo MG: Il controllo aggressivo dei fattori di rischio cardiovascolare. *Ital. Heart J (suppl. 4):S25-S32*, 2004.
109. American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care* 25: S74S77, 2009.
110. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative metaanalysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 324: 71-86, 2002.
111. Colwell JA. Antiplatelet agents for the prevention of cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Am J Cardiovasc* 4: 87-106, 2004.
112. Nowak SN, Jaber LA. Aspirin dose for prevention of cardiovascular disease in diabetics. *Ann Pharmacother* 37: 116-21, 2003.
113. Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC, et al. Primary prevention of cardiovascular events with low dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 226: 3264-72, 2003.
114. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. Steering Committee of the Physicians'

- Health Study Research Group. *N Engl J Med* 321:129-35, 1989.
115. Mudaliar S. Intense management of diabetes mellitus: role of glucose control and antiplatelet agents. *J Clin Pharmacol* 2004; 44: 414-22, 2004.
116. ADA Position Statements. Aspirin therapy in diabetes. *Diabetes Care* 27: 72-3, 2004.
117. Ballard DJ, Humphrey LL, Melton LJ, et al. Epidemiology of persistent proteinuria in type II diabetes mellitus. *Diabetes* 37: 405-12, 1998.
118. Microalbuminuria Collaborative Study Group, United Kingdom. Intensive therapy and progression to clinical albuminuria in patients with insulin dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. *Br Med J* 311: 973-7, 1995.
119. Derby L, Warram JH, Laffel LMB, Krolewski AS. Elevated blood pressure predicts the development of persistent proteinuria in the presence of poor glycemic control, in patients with type I diabetes. *Diab Metab* 15: 320-6, 1999.
120. Hostetter TH. Diabetic nephropathy: metabolic versus hemodynamic considerations. *Diabetes Care* 15: 1205-15, 1992.
121. Crepaldi G, Carta Q, Deferrari G, et al. (The Italian Microalbuminuria Study Group in IDDM). Effects of lisinopril and nifedipine on the progression to overt albuminuria in IDDM patients with incipient nephropathy and normal blood pressure. *Diabetes Care* 21: 104-10, 1998.
122. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 23 (suppl 2): B54-64, 2003.
123. Chan JC, Ko GT, Leung DH, et al. Long-term effects of angiotensin-converting enzyme inhibition and metabolic control in hypertensive type 2 diabetic patients. *Kidney Int* 57:590-600, 2000.

124. Sano T, Hotta N, Kawamura T, et al. Effects of long-term enalapril treatment on persistent microalbuminuria in normotensive type 2 diabetic patients: results of a 4-year, prospective, randomized study. *Diabet Med* 13: 120-4, 1996.
125. Parving HH, Lehnert H, Mortensen JB, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345: 870-8, 2001.
126. Galle J. Reduction of proteinuria with angiotensin receptor blockers. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 5 Suppl 1:S36-43, 2008.
127. Lewis EJ, Lewis JB. Treatment of diabetic nephropathy with angiotensin II receptor antagonist. *Clin Exp Nephrol* Mar;7(1):1-8, 2003.
128. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 355: 253-9, 2000.
129. Rodby RA, Rohde RD, Clarke WR, Hunsicker LG, Anzalone DA, Atkins RC, Ritz E, Lewis EJ : The Irbesartan type II diabetic nephropathy trial: study design and baseline patient characteristics. *For the Collaborative Study Group Nephrol Dial Transplant*. 15(4):487-97, 2003.
130. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345: 861-9, 2001.
131. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva A, Bruno S, Iliev I, Brusegan V et al.; Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 351:1941-51, 2004.
132. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD: The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic

- nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med.* Nov 11;329(20):1456-62, 1993.
133. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 30;348(5):383-93, 2003.
134. Hasslacher C, Ritz E, Wahl P, Michael C. Similar risks of nephropathy in patients with type 1 or type 2 diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 4: 859-63, 1989.
135. Rossing P, Hommel E, Smidt UM, Parving HH. Impact of arterial blood pressure and albuminuria on the progression of diabetic nephropathy in IDDM patients. *Diabetes* 42: 715-9, 1993.
136. Parving HH, Smidt UM, Hommel E, et al. Effective antihypertensive treatment postpones renal insufficiency in diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis* 22: 188-95, 1999.
137. Hovind P, Rossing P, Tarnow L, et al. Progression of diabetic nephropathy. *Kidney Int* 59: 702-9, 2001.
138. American Diabetes Association: Consensus development conference on the diagnosis and management of nephropathy in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 17: 1357-61, 1994.
139. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345: 851-60, 2001.
140. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345: 861-9, 2001.
141. Mulec H, Johnsen SA, Wiklund O, Björck S. Cholesterol: a renal risk factor in diabetic nephropathy? *Am J Kidney Dis* 22: 196-201, 1993.

142. Ravid M, Neumann L, Lishner M. Plasma lipids and the progression of nephropathy in diabetes mellitus type II: effects of ACE inhibitors. *Kidney Int* 47: 907-10, 1995.
143. Lam KSL, Cheng IKP, Janus ED, Pang RWC. Cholesterol-lowering therapy may retard the progression of diabetic nephropathy. *Diabetologia* 38: 604-9, 1995.
144. Mitch WE, Walser M. Nutritional therapy for the uremic patient. In: Brenner BM, Ed. *The Kidney Philadelphia: Saunders*, 2382-423, 2006.
145. Klahr S. The effects of dietary protein restriction and blood pressure control on the progression of chronic renal disease. *NEngl J Med* 329: 1459, 2003.
146. Pedrini MT, Levey AS, Lau J, et al. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and non-diabetic renal disease: meta-analysis. *Ann Intern Med* 124: 627-32, 2006.
147. Levey, A.S., Coresh, J., Balk, E., Kausz, A.T., Levin, A., Steffes, M.W., Hogg, R.J., Perrone, R.D., Lau, J. und Eknoyan, G. "National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification." *Ann Intern Med* 139(2):137-47, 2003.
148. Cueto-Manzano AM, Cortés-Sanabria L, Martínez-Ramírez HR. "Role of the primary care physician in diagnosis and treatment of early renal damage". *E Thn Spring*; 19(1 suppl 1) S1, 68-72, 2009.
149. Marín R, Coca A, Tranche S, Rodríguez Mañas L, Abellán J, Moyá A; Grupo de estudio PIRDDOS (Prevención de la insuficiencia renal en diabetes tipo 2): Prevalence of renal involvement in a population of type II diabetics followed up in primary care. *Diabetes Care*. 2009.
150. Kraft SK, Lazaridis EN, Qiu C, Clark CM Jr, Marrero DG: Screening and treatment of diabetic nephropathy by primary care physicians. *J Gen Intern Med*. 14(2):88-97, 1999.

151. Martínez-Ramírez HR, Jalomo-Martínez B, Cortés-Sanabria L, Rojas-Campos E, Barragán G, Alfaro G, Cueto-Manzano AM: Renal function preservation in type 2 diabetes mellitus patients with early nephropathy: a comparative prospective cohort study between primary health care doctors and a nephrologist. *Am J Kidney Dis.* 47(1) 78-87, 2006.
152. Minutolo R, Sasso FC, Chiodini P, Cianciaruso B, Carbonara O, Zamboli P, Tirino G, Pota A, Torella R, Conte G, De Nicola L: Management of cardiovascular risk factors in advanced type 2 diabetic nephropathy: a comparative analysis in nephrology, diabetology and primary care settings. *J Hypertens* 24(8) 1655-61, 2006.
153. Minutolo R, De Nicola L, Mazzaglia G, Postorino M, Cricelli C, Mantovani LG, Conte G, and Cianciaruso B: Detection and Awareness of Moderate to Advanced CKD by Primary Care Practitioners: A Cross-sectional Study From Italy. *Am J kidney* 52(3); 444-53, 2008.
154. Minutolo R, De Nicola L, Zamboli P, Chiodini P, Signoriello G, Toderico C, Arfè G, Boschi G, Brancati C, Iaccarino P, Conte G: Management of hypertension in patients with CKD: differences between primary and tertiary care settings. *Am J Kidney Dis.* 46(1):18-25, 2005.
155. Cortés-Sanabria L, Cabrera-Pivaral CE, Cueto-Manzano AM, Rojas-Campos E, Barragán G, Hernández-Anaya M, Martínez-Ramírez HR: Improving care of patients with diabetes and CKD: a pilot study for a cluster-randomized trial. *Am J Kidney Dis.* 51(5):777-88, 2008.
156. Ravera M, Noberasco G, Re M, Filippi A, Gallina AM, Ursula W, Cannavò R, Ravera G, Cricelli C, Deferrari G: Chronic kidney disease and cardiovascular risk in hypertensive type 2 diabetics: a primary care perspective. *Nephrology Dialysis Transplantation* 24(5):1528-1533, 2009.

RINGRAZIAMENTI

Giunta finalmente al termine di questo percorso lungo e faticoso, ma sicuramente ricco di soddisfazioni, sento il dovere, nonché piacere, di ringraziare alcune persone che sono state per me fondamentali.

Innanzitutto il dottor Stimamiglio, che con la sua infinita pazienza e disponibilità, mi ha accompagnata nelle fasi finali del mio ciclo di studi, supportandomi nel difficile compito della stesura della tesi.

Un ringraziamento particolare va ai dottori Brunetti, Romano e Scarrone, che mi hanno gentilmente concesso i dati riguardanti i loro pazienti.

Dedico inoltre un ringraziamento speciale alla mia famiglia, che mi è sempre stata accanto, sopportando il mio frequente nervosismo durante i periodi di preparazione degli esami e sostenendomi nei momenti più difficili.

Desidero inoltre ringraziare Alessandro, senza il quale troppo spesso mi sarei lasciata abbattere dagli ostacoli purtroppo presenti sul mio lungo cammino.

Per ultimo, ma non per questo meno sentito, un ringraziamento ai miei compagni di avventura: Cecilia, Daniela, Diego, Marzia e Miriam, che hanno reso più spensierati e allegri questi sei lunghi anni di studio.