

# JAMD

THE JOURNAL OF AMD

## RIVISTA TRIMESTRALE

### Proprietà della testata

AMD - Associazione Medici Diabetologi

### Proprietà letteraria riservata

© AMD - Associazione Medici Diabetologi

### Direzione

J AMD - The Journal of AMD  
Viale delle Milizie, 96 - 00192 Roma

### Editor in Chief

Luca Monge  
amd-to.monge@alma.it

### Direttore Responsabile

Sandro Gentile

### Editors

Marco Gallo  
Giuseppina Russo  
Basilio Pintaudi

### Co-Editors

Maria Linda Casagrande  
Andrea Da Porto  
Stefano De Riu  
Iole Gaeta  
Ada Maffettone

### Coordinamento editoriale

Cristina Ferrero  
segreteria@aemmedi.it  
Antonio Esposito  
journal@jamd.it

### Editore

Casa Editrice Idelson-Gnocchi s.r.l.  
Via M. Pietravallo, 85  
80131 Napoli  
info@idelsongnocchi.it  
www.idelsongnocchi.it

### Art direction e progetto grafico

Marta Monge

### Registrazione del Tribunale di Napoli

n. 4982 del 17.07.1998

**Finito di stampare nel mese di aprile 2016**

### Copyright

Il materiale pubblicato sulla copertina di J AMD è disponibile sotto licenza Creative Commons - Attribuzione 3.0 Unported -. Le immagini in essa contenute sono di proprietà di Marta Monge o della piattaforma The Noun Project (autori Miguel C Balandrano, Oliviu Stoian, Megan Mitchell, hunotika) e modificate da Marta Monge. Tutti i font utilizzati sono disponibili gratuitamente per l'uso (SIL open font licence).

### Consiglio direttivo AMD

#### Presidente

Nicoletta Musacchio

#### Vice-Presidente

Domenico Mannino

#### Consiglieri

Amodio Botta  
Maria Calabrese  
Francesco Calcaterra  
Riccardo Candido  
Alfonso Gigante  
Giuliana La Penna  
Sergio Leotta  
Anotonino Lo Presti  
Maria Chantal Ponziani

#### Segretario

Mauro Ragonese

### Presidenti regionali

**Abruzzo** V. Montani

**Calabria** F. Castro

**Campania** E. Rossi

**Emilia Romagna** G. Laffi

**Friuli-Venezia Giulia** P. Li Volsi

**Lazio** G. Santantonio

**Liguria** P. Ponzani

**Lombardia** P. Ruggeri

**Marche** G. Garrapa

**Molise** A. Antonelli

**Piemonte-Valle d'Aosta** A. Ozzello

**Puglia-Basilicata** L. De Candia

**Sardegna** G. Guaita

**Sicilia** A. Costa

**Toscana** G. Di Cianni

**Umbria** C. Marino

**Veneto-Trentino Alto Adige** G. Sartore

## INDICE

## EDITORIALE

- 4** **Cambiare nome, non cambiare identità! - On changing name, not identity!**  
L. Monge

## REVIEWS

- 6** **Farmaci equivalenti e biosimilari. Parte 1 - Generic and biosimilar drugs. Part 1**  
A. De Micheli

## ARTICOLI ORIGINALI

- 15** **Efficacia e sicurezza di insulina lispro versus insulina umana regolare in diabetici tipo 2 affetti da cirrosi epatica non alcolica - Safety and efficacy of lispro insulin versus regular human insulin in type 2 diabetes patients with nonalcoholic liver cirrhosis**  
S. Gentile, F. Strollo, G. Guarino et al.
- 23** **La steatosi epatica non alcolica (NAFLD) come potenziale fattore di rischio di malattia cardiovascolare e malattia tumorale nei pazienti con diabete di tipo 2 - Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) as potential risk factor of cardiovascular disease and oncological disease in diabetic type 2 patients**  
D. Caroli, A. Nogara, E. Rosa-Rizzotto et al.
- 29** **Migliorare l'efficienza del percorso diagnostico terapeutico del piede diabetico vascolare - Improving the efficiency of the clinical pathway dedicated to the vascular diabetic foot**  
P.M. Miniussi, G.L. Piccoli, G. Causero et al.
- 36** **Progetto NATHCARE (Networking Alpine Health For Continuity Of Care): conclusione dell'esperienza bergamasca nella gestione del diabete mellito tipo 2 - The NATHCARE pilot project: Bergamo - Treviglio experience in type 2 diabetes care**  
V. De Mori, G. Buonaiuto, M. Jazzetti et al.

## CASE REPORT

- 43** **Ipoglicemia da Levofloxacina - A case of hypoglycemia caused by Levofloxacina**  
L.E. Mantovani
- 45** **Utilizzo di liraglutide in paziente affetto da diabete mellito di tipo 2 sottoposto ad intervento di bendaggio gastrico - Use of liraglutide in type 2 diabetes patient submitted to intervention of gastric banding**  
M.E. Malighetti

**LE NEWS DI AMD**

- 49** Newsletter Annali AMD n. 14 - AMD Annals n. 14
- 52** Newsletter Rete di Ricerca n. 30 - AMD Research Network AMD n. 30
- 54** News dal CDN - CDN News
- 55** Gruppo Terapia Iniettiva - Injection Therapy Workgroup
- 56** Gruppo Medicina di Genere - Gender Medicine Workgroup
- 59** News tematiche - Topic News

**TEMI**

Clinica e terapia del diabete e delle malattie metaboliche  
- Clinical Competence - Educazione terapeutica - Epidemiologia - Governo clinico - HTA - Metodologia e formazione  
- Miglioramento e qualità dell'esistenza diabetologica - Normative e politica sanitaria - Organizzazione e modelli assistenziali - PDTA - Ricerca clinica, sanitaria e translazionale  
- Vita associativa AMD - Associazionismo

## Cambiare nome, non cambiare identità!

On changing name, not identity!



L. Monge

JAMD... JAMD?

Forse quello che vi colpirà di più, a una prima occhiata, anche distratta, sarà il titolo.

Cos'è?... Una nuova rivista?... di AMD? E invece è il nostro solito Giornale di AMD, ma con un titolo nuovo, un acronimo un po' più *friendly*, (e non a caso uso l'inglese). JAMD, infatti, sta per *The journal of AMD*. E qualcuno dirà, i soliti esterofili!

E invece no, il motivo di questo cambio non è così banale. Uno degli obiettivi principali della mia direzione è, infatti, quello di raggiungere l'indicizzazione nelle principali banche dati internazionali delle riviste scientifiche, dando in tal modo la possibilità a un pubblico più ampio di leggere e pubblicare sulla nostra Rivista. La diabetologia italiana è conosciuta nel mondo e AMD ha un patrimonio culturale molto ricco e particolarmente originale, che penso sia un vero peccato non comunicare anche attraverso i nostri canali ufficiali. L'indicizzazione è inoltre indispensabile per attrarre contributi, anche dagli autori italiani... per cui un articolo su una rivista adeguatamente indicizzata ha tutto un altro peso.

L'inglese è poi l'indiscussa lingua del mondo scientifico e, sì, non possiamo più trincerarci dietro alle difficoltà di lettura. Già dalla nuova serie, la Rivista pubblica titolo, *abstract* e *key words* nelle due lingue, e lo scorso anno abbiamo avuto contributi scritti direttamente in inglese. Questa tendenza sarà consolidata dalla comparsa, a breve, per ogni articolo di un riquadro in lingua contenente i *key points* dell'articolo, ma anche dall'invito a esperti internazionali a pubblicare sulla nostra Rivista direttamente in inglese. Penso che JAMD possa sicuramente avere maggior appeal, freschezza, e la copertina, creata *ad hoc* con questo collage di immagini, si affianca al nuovo titolo, cercando di rappresentare il mondo che ruota attorno al diabete. Un mondo quotidiano pieno di vita, con persone, oggetti, problemi, idee.

Ma se è cambiato il nome, non è cambiata l'identità della Rivista.

La *vision* e la *mission* di JAMD sono quelle che hanno orientato in questi anni il Giornale di AMD. Vorrei, infatti, ricordare che JAMD vuole essere una rivista per i Soci AMD, ma non solo per loro: anche per medici, ricercatori, epidemiologi, psicologi, educatori, e per tutti gli operatori sanitari, e non solo sanitari, che si occupano di diabete. Il suo scopo è quello di permettere la condivisione di esperienze cliniche, organizzative, sociali e umane. Di favorire la crescita culturale dei Soci attraverso la possibilità di pubblicazione delle proprie ricerche, l'ampliamento delle conoscenze e lo stimolo alla ricerca in ambito sanitario, con il fine ultimo della promozione di una migliore cura per le persone con diabete. Una particolare attenzione sarà rivolta ai temi cari ad AMD, come la clinica e la terapia del diabete e delle sue complicanze, la qualità della cura, i modelli assistenziali, i PDTA, l'educazione terapeutica, ma non solo. La rivista, come voce societaria, continuerà a pubblicare le notizie sulla vita associativa di AMD attraverso gli editoriali del Presidente e del CDN, le *news* e le *newsletter* dei gruppi di studio, i *report* dei nostri congressi nazionali e regionali, i resoconti delle *survey*, le *consensus* e i documenti istituzionali. I Soci sono quindi "al centro" di JAMD e si devono sentire in dovere di farlo crescere, non solo attraverso i gruppi di lavoro, che presenteranno periodicamente i loro prodotti, ma anche attraverso il contributo dei singoli con lavori originali.

Questo preambolo mi ha aiutato a stemperare l'emozione di questo mio primo numero come Direttore della rivista di AMD. Emozione per un incarico prestigioso che raccoglie l'eredità di Sandro Gentile, che l'ha fondata e traghettata dalla veste di simpatico Bollettino per i Soci a quella di vera e propria rivista scientifica, una conduzione brillante e appassionata

di un Giornale che in questi anni è stato una delle principali fonti di informazione e di cultura di AMD. È doveroso un ringraziamento vero, sincero, a Sandro e alla sua Redazione, da parte di noi tutti.

Il mio ruolo è ora quindi quello di Editor-in-Chief. Mi affiancheranno come Co-Editors Marco Gallo, Giuseppina Russo, Basilio Pintaudi, colleghi e amici, volutamente molto più giovani di me, con i quali ho condiviso questo progetto editoriale per il prossimo biennio.

Un aspetto di fondamentale rilevanza nell'evoluzione del nostro JAMD sarà lo spazio on-line della rivista, una vetrina da affiancare alla versione cartacea, un *open access* per un pubblico più ampio rispetto ai soli Soci. Nella sua futura versione, attualmente ancora in fase di sviluppo, immaginiamo uno spazio interattivo con la possibilità non solo di consultare la rivista - che si costruisce in tempo reale con le *preview* degli articoli - e di scaricarne i file dall'archivio... ma uno spazio che permetta di comunicare direttamente con la redazione, di compilare le *survey* di AMD e, alla ricerca di una informazione integrata, di leggere *news* e *breaking news* - da tempo una componente chiave dell'informazione scientifica che AMD fornisce ai suoi Soci. In altre parole, nell'attesa del web 3.0, una pagina di web veramente dinamica!

Il primo numero del 2016 si apre con un'interessante rassegna su farmaci equivalenti e biosimilari, che è stata suddivisa per la corposità su due numeri della rivista. Un tema di grande attualità anche alla luce della recente presentazione sul mercato di insuline bioequivalenti e biosimilari. Penso si tratti di un utile strumento per "le scelte ragionate del diabetologo". Seguono quattro articoli originali, due sul tema dell'epatopatia in chiave di diagnostica e trattamento, uno sul PDT del piede diabetico vascolare e uno sulla continuità territoriale e sull'integrazione ospedale-territorio nella gestione del diabete tipo 2. Questi articoli hanno in comune un'attenzione sia alla clinica sia all'organizzazione della cura, aspetti non più scindibili del nostro operare quotidiano. Tra le *news* di AMD vi segnalo in particolare il report del gruppo Medicina di genere sullo Statement dell'*American Heart Association* su le differenze legate al sesso nelle complicanze cardiovascolari del diabete mellito tipo 2.

Non posso che concludere augurandovi una buona lettura.

A presto

Luca Monge

## Farmaci equivalenti e biosimilari. Parte 1\*

### Generic and biosimilar drugs. Part 1



A. De Micheli<sup>1</sup>

#### RIASSUNTO

L'utilizzo dei farmaci generici e biosimilari determina costi ridotti per lo stato ed i cittadini e può permettere la razionalizzazione della spesa e l'accessibilità per tutti a trattamenti costosi con garanzia di sostenibilità per il Servizio sanitario. Per la variabilità dei fenomeni naturali in biologia, in chimica ed in fisica non può esserci qualcosa perfettamente uguale (identico) a qualcos'altro, ma sempre qualcosa di "essenzialmente simile". Per i farmaci equivalenti il problema è che le differenze non siano tali da determinare risultati terapeutici differenti cioè il farmaco deve essere, per definizione, terapeuticamente equivalente al prodotto di riferimento. I limiti di questa essenziale similitudine si possono stabilire con una metodologia statistico-matematica analizzando i risultati di studi ad hoc. Più delicata è la problematica dei farmaci biosimilari, simili a farmaci biologici di sintesi tecnologica molto complessa e soggetta ad ampia variabilità, per i quali l'"essenziale similitudine" e l'equivalenza terapeutica necessitano di ulteriori valutazioni e precisazioni. Le agenzie regolatorie internazionali e nazionali hanno stabilito percorsi molto precisi per dimostrare la bioequivalenza ai fini regolativi. La conoscenza di questi processi e dei criteri di valutazione dell'equivalenza è utile al clinico per operare scelte terapeutiche motivate, sicure per il paziente e nel contempo compatibili con le esigenze della razionalizzazione e del controllo della spesa sanitaria.

L'obiettivo di questa breve rassegna è fornire informazioni e riflessioni utili per le scelte ragionate del clinico e del diabetologo in particolare.

**Parole chiave** Farmaci biosimilari, Farmaci generici, Farmaci equivalenti.

#### SUMMARY

The use of generic and biosimilar drugs limits costs for the state and may allow the rationalization of expenditure and the accessibility for all citizens to expensive treatments with warranty of sustainability for the health service.

For the variability of natural phenomena, in biology, chemistry, physics there cannot be something perfectly equal (identical) to something else, but something is always "essentially similar". For the generic drugs, the problem is that the differences are not such as to determine different therapeutic results, namely the generic drug must be, by definition, therapeutically equivalent to the reference product. The limits of this essential similarity can be established with a mathematical-statistical methodology by analyzing the results of ad hoc studies. For biosimilar medicines, similar to biological drugs whose technological synthesis is very complex and subject to wide variability, the "essential similarity" and therapeutic equivalence require further assessment and clarification. The international and national regulatory agencies have established very precise rules to demonstrate the bioequivalence of a medication that requires a marketing authorization. The knowledge of these processes and of the evaluation criteria of the equivalence is useful to the clinician for therapeutic choices safe for the patient and at the same time compatible with the control of the healthcare spending. The aim of this brief review is to provide information and reflections for the reasoned decisions of the clinician and especially of the diabetologist.

**Key words** Biosimilars, Generic drugs, Drug equivalence.

#### INTRODUZIONE

Tutti i fenomeni naturali sono soggetti a variabilità, per cui in biologia, in chimica, in fisica non può

\* La seconda parte sarà pubblicata nel fascicolo 2/2016.

<sup>1</sup> Casa di Cura Villa Serena; Residenza San Camillo - Genova.

esserci qualcosa perfettamente uguale (identico) a qualcos'altro, ma sempre qualcosa di "essenzialmente simile". La difficoltà è stabilire, nei diversi casi, quali siano i limiti di questa essenziale similitudine e ciò si può fare, generalmente, con una metodologia statistico-matematica.

Nel caso specifico del farmaco due specialità medicinali, per essere perfettamente uguali, devono essere prodotte dallo stesso impianto, avere composizione identica in principi attivi ed in eccipienti, essere state sottoposte alla stessa lavorazione tecnologica.

Pertanto il medicinale definito equivalente (o più comunemente, seppure in modo improprio, generico) non è mai perfettamente uguale al prodotto originale, ma "essenzialmente simile". Il punto centrale è che le differenze non siano tali da determinare risultati terapeutici significativamente differenti nella popolazione, cioè il farmaco equivalente deve essere, per definizione, terapeuticamente equivalente al prodotto di riferimento. Va ricordato, anche se il problema in passato non è stato sollevato, che anche per i prodotti in cosiddetto co-marketing si pone lo stesso problema. Infatti non necessariamente una molecola venduta in Italia sotto vari nomi commerciali è prodotta nello stesso stabilimento, per cui anche per tutti questi prodotti dovrebbe essere stabilita la bioequivalenza se non provengono dalla stessa linea di produzione<sup>(1)</sup>.

Più delicata è la problematica dei farmaci biosimilari, prodotti simili a farmaci biologici di sintesi tecnologica molto complessa e soggetta ad ampia variabilità, per i quali il concetto di "essenziale similitudine" ed equivalenza terapeutica necessitano di ulteriori valutazioni e precisazioni.

Obiettivo di questa breve rassegna è fornire una serie di riflessioni utili per le scelte motivate e ragionate del clinico e del diabetologo in particolare.

## GLOSSARIO GENERALE

### Farmaco equivalente o generico

Si intende per medicinale equivalente o generico un medicinale che ha la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive, la stessa forma farmaceutica del medicinale di riferimento, nonché una bioequivalenza con il medicinale di riferimento dimostrata da studi appropriati di biodisponibilità. Esso è utilizzato alle stesse dosi e per curare le stesse malattie del medicinale di riferimento. Può avere nome, apparenza e confezionamento diversi dall'originale. I vari sali, esteri, eteri, isomeri, miscele di isomeri, complessi o derivati di una sostanza attiva sono considerati la stessa sostanza attiva se non

presentano, in base alle informazioni supplementari fornite dal richiedente, differenze significative, né delle proprietà relative alla sicurezza, né di quelle relative all'efficacia<sup>(2,3)</sup>.

La normativa prevede che un farmaco equivalente possa contenere eccipienti diversi da quelli del farmaco "di marca", l'importante è che il medicinale ottenuto sia bioequivalente rispetto all'originale.

L'utilizzo di farmaci equivalenti può permettere costi ridotti fino al 80% rispetto agli originali.

### Farmaco biologico

Un medicinale biologico è quello che contiene una o più sostanze attive derivate da una fonte biologica. Alcune di queste sostanze attive possono essere già presenti nell'organismo umano ad esempio proteine come l'insulina, l'ormone della crescita e l'eritropoietina. I medicinali biologici sono molecole più grandi e più complesse rispetto ai medicinali non biologici. Soltanto gli organismi viventi sono in grado di riprodurre tale complessità. Appartengono alla categoria dei farmaci biologici: ormoni ed enzimi, emoderivati e medicinali immunologici come sieri e vaccini, immunoglobuline ed allergeni, anticorpi monoclonali<sup>(4)</sup>.

In questo ambito è possibile operare una ulteriore suddivisione fra:

- farmaci biologici in senso stretto il cui principio attivo è rappresentato da una sostanza prodotta o estratta da un sistema biologico e
- farmaci biotecnologici il cui principio attivo è rappresentato da una sostanza prodotta o estratta da una sorgente biologica attraverso procedimenti di biotecnologia, quali le tecnologie di DNA ricombinante, l'espressione controllata di geni codificanti proteine biologicamente attive nei procarioti o negli eucarioti, metodi a base di ibridomi e di anticorpi monoclonali<sup>(5,6)</sup>.

### Farmaco biosimilare

Per medicinale biosimilare si intende un medicinale sviluppato in modo da risultare simile a un medicinale biologico o biotecnologico che è già stato autorizzato (il così detto "medicinale di riferimento"). Il principio attivo di un biosimilare e quello del suo medicinale di riferimento sono di fatto la stessa sostanza biologica, tuttavia possono essere presenti differenze minori dovute alla loro natura complessa e alle tecniche di produzione<sup>(7)</sup>. L'utilizzo di farmaci biosimilari può permettere costi ridotti del 10-40%, a motivo della maggiore complessità della loro sintesi e necessità di studi documentativi. In Italia, per analogia con i farmaci equivalenti, la negoziazione

del prezzo ha come riferimento una riduzione obbligatoria dello stesso di almeno il 20% rispetto al farmaco originale.

### Farmaci equivalenti o generici

I farmaci equivalenti rappresentano una valida alternativa, a prezzo inferiore, ai farmaci di marca sia per il cittadino quando paga di tasca propria, sia per il Servizio Sanitario Nazionale, che riesce a contenere la spesa farmaceutica pubblica attraverso il sistema del rimborso del prezzo più basso di molecole di comprovata efficacia a brevetto ormai scaduto. La bioequivalenza deve essere dimostrata per mezzo di studi appropriati, presentati all'autorità regolatoria ai fini dell'autorizzazione all'immissione in commercio<sup>(8)</sup>.

Spesso si sottolinea solamente il risparmio che si può realizzare e che permette di avere a disposizione più risorse per i medicinali indispensabili e ad alto costo per i quali non esistono alternative, mentre è molto importante che medici e cittadini siano informati con precisione sulle problematiche della bioequivalenza e sul concetto di sostituibilità, che sono alla base di un utilizzo efficace, corretto e sicuro dei farmaci equivalenti.

Lo sviluppo dei farmaci è caratterizzato da procedure multiple e complesse: scoperta di una molecola e studi preclinici, sintesi e purificazione, studi a breve termine su animali (fase preclinica: 3-6 anni), studi a lungo termine su animali, studi clinici di fase 1, 2 e 3 (fase clinica: 6-7 anni), revisioni regolatorie (1-2 anni), sorveglianza post marketing con studi di fase 4 (per tutta la "durata di vita" di un farmaco). In queste fasi esistono procedure diverse di sottomissione, registrazione ed approvazione da parte delle autorità regolatorie<sup>(9)</sup>. È stato calcolato che da 10000 nuove entità chimiche sintetizzate per potenzialmente trattare una malattia soltanto 1 o 2 raggiungano la messa in commercio<sup>(10)</sup>. Per l'approvazione dei farmaci generici si evitano totalmente le fasi preclinica e clinica di sintesi e studio di valutazione di efficacia e sicurezza ed è invece necessaria la sola dimostrazione della qualità e della bioequivalenza, attraverso studi ad hoc, comunque molto più rapidi e nettamente meno costosi.

### La valutazione della bioequivalenza

La equivalenza dei medicinali generici ai farmaci di marca viene stabilita sulla base di regolamenti della Comunità Europea<sup>(11,12)</sup>, attraverso una procedura centralizzata<sup>(13)</sup> o una procedura di mutuo riconoscimento della autorizzazione da parte dei singoli stati membri secondo regole comuni. Ciò significa che lo

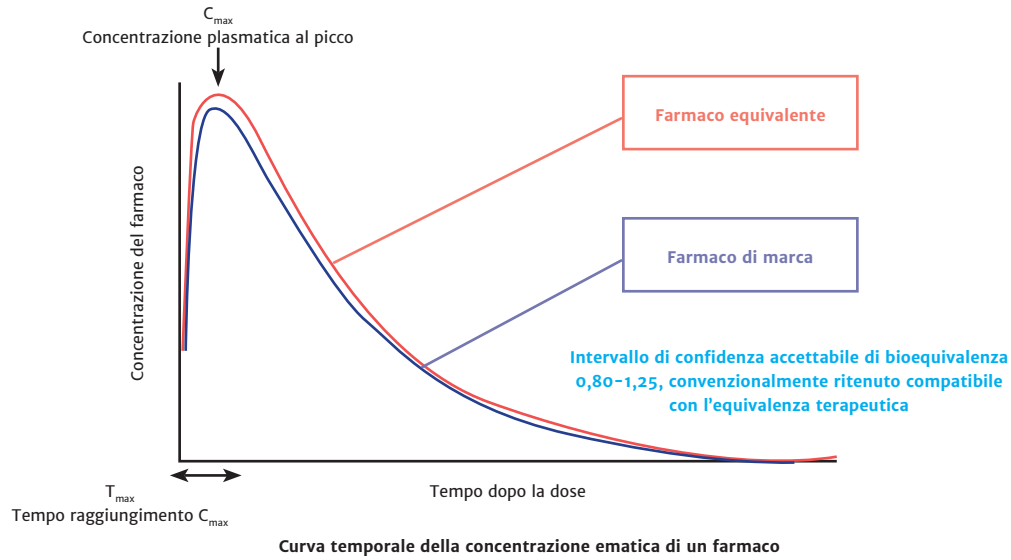
stesso generico-equivalente è presente, poiché registrato sulla base dello stesso dossier di bioequivalenza, in tutti i Paesi europei. La procedura centralizzata, operativa dal 1995, è obbligatoria per i farmaci biotecnologici, per i farmaci orfani e per i prodotti che contengono sostanze attive nuove non autorizzate in Europa prima del 20 maggio 2004, volte al trattamento di AIDS, cancro, malattie neurodegenerative e diabete.

Gli studi di bioequivalenza devono essere eseguiti secondo regole ben precise: studio randomizzato, due periodi, due sequenze, dose singola, cross-over; studi a digiuno o dopo pasto (se l'assunzione è raccomandata così); studio parallelo in casi di lunga emivita del farmaco; cross over replicato per prodotti con elevata variabilità; dosi multiple per insufficiente sensibilità del metodo analitico; studi su sani (età >18 anni, BMI fra 18.5 e 30 kg/m<sup>2</sup>); studi su malati a dosi multiple per la tollerabilità; infine tutti i soggetti studiati devono essere inclusi nell'analisi<sup>(14)</sup>.

Due prodotti farmaceutici sono definiti bioequivalenti se sono farmaceuticamente equivalenti (stessa quantità della stessa sostanza, nella stessa forma di dosaggio, per la stessa via di somministrazione, rispondente a uguali o comparabili standard qualitativi) e la loro biodisponibilità (velocità e grado di disponibilità) dopo somministrazione nella stessa dose molare sono simili in tale grado che i loro effetti, sia in termini di efficacia che di sicurezza, possano essere essenzialmente gli stessi<sup>(15)</sup>. In altri termini due medicinali che contengono la stessa quantità di principio attivo ed hanno la stessa forma farmaceutica sono per definizione equivalenti farmaceutici, ma non sono necessariamente bioequivalenti né equivalenti dal punto di vista terapeutico, perché i diversi eccipienti possono modificare la disponibilità del farmaco ad esercitare l'azione terapeutica desiderata. La dimostrazione di uguale biodisponibilità è assolutamente indispensabile per permettere di collegare al farmaco equivalente gli studi preclinici e clinici eseguiti sul farmaco originale.

Il quesito scientifico non riguarda quindi l'efficacia della molecola (già nota), ma la performance farmaceutica della specifica formulazione del farmaco equivalente valutata nei suoi aspetti farmacocinetici: l'area sotto la curva delle concentrazioni plasmatiche (AUC), la concentrazione di picco (Cmax) e, in alcuni casi, anche il tempo (Tmax) in cui viene raggiunta la Cmax (Figura 1). Non vi è alcuna ragione scientifica per ipotizzare diversa efficacia o sicurezza se il farmaco viene prodotto in modo tale da garantirne che la qualità ed il suo profilo farmacocinetico siano perfettamente sovrapponibili a quello del prodotto di marca.





**Figura 1** Parametri farmacocinetici di bioequivalenza fra un farmaco equivalente ed uno di marca.

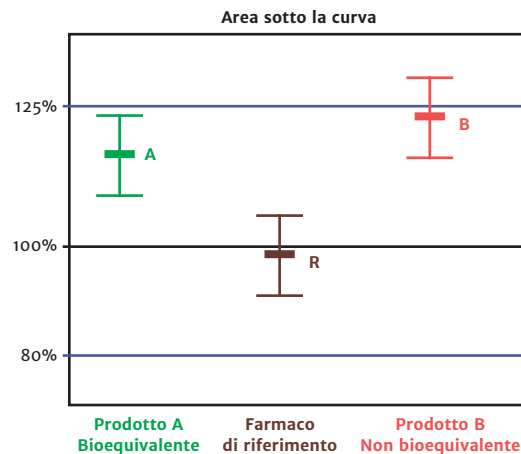
In base alla normativa attuale provare la bioequivalenza significa dimostrare l'equivalenza terapeutica e il metodo più efficiente per garantirla è accertare che la *performance* della forma farmaceutica risponda a certi requisiti. Di regola si ricorre allo studio farmacocinetico di bioequivalenza perché (salvo rare eccezioni ben note agli esperti) per piccole popolazioni campionarie esso è più attendibile di uno studio comparativo di efficacia<sup>(8)</sup>.

I parametri devono essere sovrapponibili per il prodotto equivalente e di riferimento, con un margine di tolleranza del 20%. Il valore  $\pm 20\%$  è stato scelto perché i fenomeni biologici sono variabili; infatti, due unità posologiche dello stesso (sensu strictiori) farmaco, somministrate a due differenti soggetti o in diversi momenti, danno curve di biodisponibilità differenti entro un range del  $\pm 20\%$ . Due formulazioni sono definite bioequivalenti se si può determinare che la differenza tra le loro biodisponibilità rientri in un intervallo predefinito come "intervallo accettabile" di bioequivalenza, fissato nell'intervallo 0,80-1,25 convenzionalmente ritenuto compatibile con l'equivalenza terapeutica<sup>(16)</sup> (Figura 2). Il livello di confidenza è generalmente fissato al 90%; se i limiti di confidenza cadono al di fuori dall'intervallo prestabilito il prodotto non viene considerato bioequivalente.

Dati nordamericani indicano che in 2070 studi su farmaci generici orali approvati per l'immissione in commercio dalla FDA negli anni 1996-2007 la differenza media del Cmax del generico vs. il farmaco di marca era 4.35%, la differenza media della AUC era 3.56% e nel 98% dei casi la differenza in AUC fra generico e farmaco di marca era <10%<sup>(17)</sup>.

Occorre distinguere le cosiddette bioequivalenza di popolazione e bioequivalenza individuale.

Due formulazioni possono essere considerate "bioequivalenti per una popolazione" se, oltre al valore medio dei parametri di biodisponibilità, anche le loro distribuzioni attorno alle medie sono sufficientemente simili. La bioequivalenza di popolazione è rilevante per assicurare il medico che può attendersi un risultato terapeutico mediamente equivalente nella popolazione dei suoi pazienti, se inizia un nuovo trattamento con un farmaco equivalente anziché



Il prodotto A è bioequivalente al farmaco di riferimento: IC 90% della AUC cade tra 80%-125% del farmaco di riferimento.

Il prodotto B non è bioequivalente al farmaco di riferimento: IC 90% della AUC cade fuori 80%-125% del farmaco di riferimento.

**Figura 2** Rappresentazione schematica dei requisiti di bioequivalenza di un farmaco. IC = intervallo di confidenza.

con il prodotto di marca. Per valutare la probabilità che la risposta del singolo paziente a due formulazioni sia equivalente occorre invece stimare la bioequivalenza individuale, ossia la bioequivalenza entro soggetto, cioè in quale percentuale i singoli soggetti rispondono in modo equivalente al prodotto generico ed al prodotto innovatore. La biodisponibilità individuale è quindi il criterio fondamentale per poter applicare la norma della sostituibilità tra formulazioni nel corso di un trattamento in atto, senza pregiudicare il profilo terapeutico e di sicurezza ottenuti con la prima formulazione<sup>(8)</sup>.

### Il problema dei farmaci con indice terapeutico basso

Il problema della variabilità individuale può assumere un particolare rilievo per i farmaci con un modesto indice terapeutico<sup>1</sup>, in cui piccole variazioni di biodisponibilità possono comportare sensibili variazioni di efficacia e/o di tollerabilità.

L'intervallo di bioequivalenza è un intervallo convenzionale che attribuisce rilievo alla variabilità del comportamento in vivo della formulazione piuttosto che alla variabilità della risposta terapeutica nella popolazione dei pazienti. Un intervallo non differenziato per categoria terapeutica e per classe farmacologica, trascura le altre variabili farmacologiche e cliniche che possono incidere significativamente sull'equivalenza terapeutica di due prodotti. In altri termini per alcuni prodotti l'intervallo potrebbe essere troppo largo per altri troppo stretto, in particolare per i farmaci con basso indice terapeutico. Il problema è particolarmente rilevante per i farmaci destinati ad uso continuativo riguardo alla sostituibilità fra farmaco di marca e generico e fra generico e generico. Tuttavia, secondo i documenti dell'EMA<sup>(18)</sup> non è possibile stabilire una serie di criteri per categorizzare i farmaci a basso indice terapeutico e la scelta deve essere fatta farmaco per farmaco in base a considerazioni cliniche; soltanto ciclosporina e tacrolimo sono state definite a basso indice terapeutico dall'EMA. EMA suggerisce che per i farmaci a basso indice terapeutico l'intervallo di bioequivalenza sia ridotto a 90.00 – 111.11%.

A livello europeo non esiste consenso. Ad esempio l'autorità danese sulla salute ed i farmaci ha scelto anch'essa l'intervallo di bioequivalenza 90.00

– 111.11% per AUC e Cmax e indicato un elenco di farmaci che debbono corrispondere a questo criterio: aminofillina/teofillina, litio, antagonisti della vitamina K, antiepilettici esclusi levetiracetam e benzodiazepine, antiaritmici, anoressanti centrali e antidepressivi triciclici<sup>(19)</sup>; questi farmaci devono rispondere a questi criteri e sono sostituibili, mentre non sono sostituibili tiroxina, ciclosporina e tacrolimo<sup>(20)</sup>. L'autorità federale belga per i farmaci ed i prodotti sanitari ha stilato una lista analoga ma non identica<sup>(21)</sup> ed ha considerato questi farmaci non sostituibili, anche con intervallo di bioequivalenza ristretto. In altri paesi europei non è pubblicizzato, a parte per ciclosporina e tacrolimo, per quali farmaci la bioequivalenza sia stata accettata con intervallo ristretto. In Canada sono ritenuti farmaci a dose critica cui è richiesto l'intervallo di bioequivalenza 90-112%, per assunzione a digiuno o no: ciclosporina, digossina, flecainide, litio, fenitoina, sirolimo, tacrolimo, teofillina e warfarin<sup>(22)</sup>.

### La sostituibilità dei farmaci equivalenti

Un rilevante e discusso problema sull'utilizzo dei farmaci equivalenti è quello della sostituibilità in farmacia dei farmaci di marca con generici ed anche quella fra generici che ha creato equivoci e dubbi soprattutto sul problema di chi sia la responsabilità legale di eventuali danni procurati da un farmaco sostituito dal farmacista.

A questo proposito la Legge italiana è chiara. La legge n.405 del 16.11.2001, all'articolo 7 (Prezzo di rimborso dei farmaci di uguale composizione) recita<sup>(23)</sup>:

**<<Comma 1.** A decorrere dal 1 dicembre 2001 i medicinali non coperti da brevetto aventi uguale composizione in principi attivi, nonché forma farmaceutica, via di somministrazione, modalità di rilascio, numero di unità posologiche e dosi unitarie uguali, sono rimborsati al farmacista dal Servizio Sanitario Nazionale fino alla concorrenza del prezzo più basso del corrispondente prodotto disponibile nel normale ciclo distributivo regionale, sulla base di apposite direttive definite dalla Regione; tale disposizione non si applica ai medicinali coperti da brevetto sul principio attivo.

**Comma 2.** Il medico nel prescrivere i farmaci di cui al comma 1, aventi un prezzo superiore al minimo, può apporre sulla ricetta adeguata indicazione secondo la quale il farmacista, all'atto della presentazione da parte dell'assistito della ricetta, non può sostituire il farmaco prescritto con un medicinale uguale avente un prezzo più basso di quello originariamente prescritto dal medico stesso.

<sup>1</sup> L'indice terapeutico è il rapporto tra la dose letale mediana osservata in studi animali (DL50) e la dose efficace mediana per produrre un determinato effetto nel 50% della popolazione (DE50). Un valore elevato è un indice di sicurezza di un farmaco.

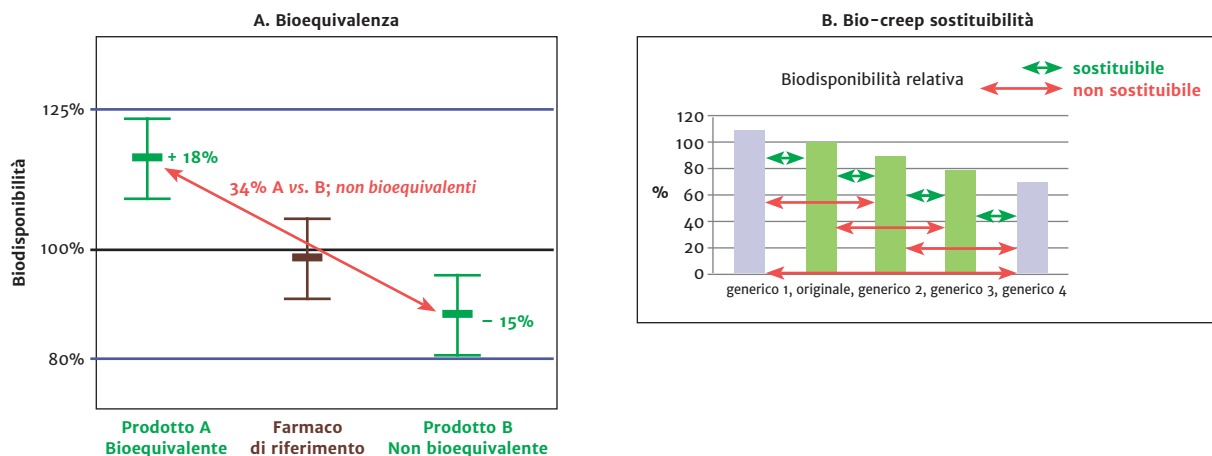
**Comma 3.** Il farmacista, in assenza dell'indicazione di cui al comma 2, dopo aver informato l'assistito, consegna allo stesso il farmaco avente il prezzo più basso, disponibile nel normale ciclo distributivo regionale, in riferimento a quanto previsto nelle direttive regionali di cui al comma 1.

**Comma 4.** Qualora il medico apponga sulla ricetta l'indicazione di cui al comma 2, con cui ritiene il farmaco prescritto insostituibile ovvero l'assistito non accetti la sostituzione proposta dal farmacista, ai sensi del comma 3, la differenza fra il prezzo più basso ed il prezzo del farmaco prescritto è a carico dell'assistito con l'eccezione dei pensionati di guerra titolari di pensioni vitalizie».

È rilevante che la spesa sanitaria a carico dello Stato non venga influenzata dal fatto che il medico prescriveva un farmaco di marca a brevetto scaduto o il farmaco equivalente corrispondente, mentre è influenzata dalla scelta di una molecola coperta da brevetto della stessa classe di una molecola "genericata", per la stessa indicazione. Infatti la quota rimborsata dallo Stato per le molecole fuori brevetto è fissa e corrisponde al prezzo più basso del farmaco in questione. La differenza di costo è a carico del paziente, se acquista il farmaco di marca eventualmente prescritto del medico curante, con o senza l'indicazione "non sostituibile". Il farmacista non ha alcuna discrezionalità, è sempre il cittadino che sceglie di ricevere l'eventuale equivalente a minor prezzo. Le liste di trasparenza (aggiornate e riviste con scadenza inferiore all'annuale) definiscono i criteri di sostituibilità. La legge quindi attribuisce al paziente la discrezionalità della sostituibilità, tranne quando il medico scrive sulla ricetta la dicitura "non sostituibile"<sup>(8)</sup>.

Alla sostituibilità è strettamente legato il problema del bio-creep (creep: strisciare furtivamente), cioè della non bioequivalenza fra loro di farmaci generici diversi, singolarmente comunque equivalenti al farmaco di marca di riferimento (Figura 3). Infatti poiché i test di bioequivalenza sono fatti tra il singolo farmaco e l'originale, ciò non garantisce che due o più generici siano tra loro bioequivalenti. Per esempio, supponendo che un generico abbia una biodisponibilità (AUC) +18% rispetto all'originale ed un secondo una biodisponibilità (AUC) -16%, entrambi sono bioequivalenti rispetto allo standard imitato, ma non sono bioequivalenti tra loro, essendo la differenza superiore al 20%. L'interscambiabilità fra equivalenti diversi può essere quindi solo supposta, poiché due prodotti ciascuno bioequivalente con l'originale di riferimento non sono necessariamente equivalenti fra loro.

Dal punto di vista pratico, in termini di adesione alla terapia e di possibili errori da parte dei pazienti, possono assumere rilievo anche l'aspetto dei farmaci (forma, colore) e delle scatole che li contengono<sup>(24)</sup>. In uno studio riguardante statine e beta bloccanti nel post infarto i casi di non persistenza nella terapia sono aumentati del 34% dopo il cambiamento del colore delle pillole e del 66% dopo il cambio della forma<sup>(25)</sup>. In relazione ai problemi dei farmaci con basso indice terapeutico, della bioequivalenza e biodisponibilità individuale, delle possibili differenze fra farmaci generici diversi pur rispondenti ai criteri di bioequivalenza con il farmaco originale, delle difficoltà soggettive dei pazienti, sarebbe opportuno fosse previsto che il farmacista consegnasse quanto prescritto dal medico cioè farmaco originale con il suo nome



**Figura 3** Bioequivalenza e sostituibilità fra generici diversi. A) Il farmaco A ed il farmaco B sono equivalenti dell'originale, ma non equivalenti fra loro. B) Generico 1 e generico 2 sono sostituibili all'originale, ma non sono sostituibili fra loro. Generico 3 è sostituibile a generico 2 e generico 4, ma non all'originale. Generico 4 è sostituibile a generico 3 ma non a generico 2.

commerciale o il generico di una specifica marca (es. Metformina X) o un equivalente di qualsiasi marca solo se sulla ricetta fosse indicato il solo nome farmacologico (es. Metformina).

Una ottima soluzione è poi l'introduzione di uno strumento come l'Orange Book nord americano (ora disponibile on line) che riporta, insieme a numerosi altri dati, i parametri di biodisponibilità, bio-equivalenza, equivalenza terapeutica di ogni farmaco generico, indicando per ciascuno la sua sostituibilità con altri prodotti ed è aggiornato mensilmente. È uno strumento di trasparenza che promuove l'ingresso e l'uso sicuro dei farmaci generici nel mercato e tutela gli interessi di pazienti, medici e farmacisti. Pur rimanendo valido il concetto di sostituibilità, è importante per il medico conoscere i dati utili per scegliere il prodotto che più si avvicina a quello di riferimento<sup>(8)</sup>.

### La qualità dei farmaci ed i controlli dopo l'immissione in commercio

Per ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) di un equivalente da parte dell'Autorità Regolatoria nazionale, l'azienda farmaceutica produttrice deve presentare un dossier contenente i dati che certifichino la qualità e la bioequivalenza. Durante il periodo di effettiva commercializzazione e utilizzazione del medicinale equivalente (fase post-marketing), la qualità farmaceutica e, di conseguenza, l'equivalenza terapeutica del prodotto dovrebbero mantenersi costanti e conformi alle informazioni riportate nel dossier depositato. Tuttavia, taluni dati della letteratura medico-scientifica internazionale, alcune esperienze italiane e le segnalazioni di reazioni avverse o inefficacia fanno ipotizzare che nei mercati farmaceutici di vari paesi siano presenti anche farmaci equivalenti di scarsa qualità accanto a farmaci di buona qualità<sup>(8)</sup>. Uno studio retrospettivo sul warfarin ha evidenziato casi in cui è stato necessario aumentare le dosi del prodotto per mantenere appropriati INR<sup>(26)</sup>. Due studi retrospettivi su pazienti epilettici hanno dimostrato aumenti delle crisi dopo sostituzione del farmaco di marca con un equivalente<sup>(27,28)</sup>. Uno studio ha osservato una minore efficacia di cefuroxima generica vs. cefuroxima di marca<sup>(29)</sup>; un altro studio su antibiotici ha evidenziato che una formulazione generica di amoxicillina non era bioequivalente al prodotto di marca e che non vi era bioequivalenza fra due formulazioni generiche diverse di amoxicillina<sup>(30)</sup>. Studi su alcune formulazioni generiche di omeprazolo ne hanno dimostrato una biodisponibilità inaccettabilmente inferiore rispetto all'originale ed una minore capacità acido soppressiva<sup>(31,32)</sup>. Uno studio su psicofarmaci ha con-

fermato la bioequivalenza per una formulazione generica di citalopram, ma non per una di venlafaxina a cessione prolungata<sup>(33)</sup>. Uno studio post-marketing ha dimostrato anomali profili di disintegrazione/dissoluzione in vitro di 12/13 formulazioni generiche di alendronato (comprese da 70 mg) in confronto alla formulazione di marca; solo una formulazione generica ha mostrato un profilo di disintegrazione equivalente<sup>(34)</sup>. Anche uno studio su 35 formulazioni generiche di carvedilolo ha dimostrato non conformità possibilmente responsabili di fallimenti terapeutici e/o di effetti avversi<sup>(35)</sup>, così come uno studio sui profili di dissoluzione di 8 formulazioni generiche di enalapril<sup>(36)</sup>. Uno studio post-marketing, ha confrontato i profili di dissoluzione in vitro di 4 formulazioni generiche di acido 5-aminosalicilico con la rispettiva formulazione di marca, riscontrano anomalie in 3 dei 4 prodotti testati<sup>(8)</sup>. Le segnalazioni spontanee all'AI-FA di casi di trattamenti farmacologici inefficaci (assenza di risposta terapeutica) non sono numerose ma comunque nettamente superiori per i prodotti equivalenti e riguardano prevalentemente psicofarmaci ed antiepilettici<sup>(8)</sup>. Mancano infine ancora dati sufficienti sulla efficacia e la sicurezza clinica di terapie antirigetto eseguite con farmaci equivalenti<sup>(37)</sup>.

Altri dati depongono invece per una equivalenza clinica reale tra farmaci generici e di marca. Ad esempio uno studio eseguito in Lombardia<sup>(38)</sup> ha valutato sui database amministrativi, le differenze nei risultati fra farmaci fuori brevetto di marca o generici. Le aree terapeutiche ed i farmaci studiati sono stati: diabete: metformina; ipertensione: amlodipina; dislipidemia: simvastatina; psichiatria: sertralina; cardiologia: propafenone; osteoporosi: alendronato. Dopo 34 mesi di osservazione, la compliance e la persistenza sono state a favore dei farmaci generici in tutte le aree terapeutiche, in modo statisticamente significativo nei gruppi metformina, amlodipina, simvastatina e sertralina; i risultati clinici (visite specialistiche, ospedalizzazioni, mortalità) non sono stati statisticamente differenti fra farmaci generici e di marca.

In uno studio retrospettivo di coorte su 280 pazienti diabetici di tipo 2 il passaggio a metformina generica di marche diverse non ha determinato peggioramento del compenso glicemico, né variazioni delle dosi prescritte. L'aderenza era migliore con il farmaco originale, ma è stata alta (0.8) anche con il passaggio ai generici<sup>(39)</sup>.

Uno studio sulla frequenza di ricoveri ospedalieri per malattie cardiovascolari in quasi 50000 pazienti in trattamento con metoprololo generico o di marca non ha messo in evidenza nessuna differenza tra i due gruppi<sup>(40)</sup>.

Una recente revisione sistematica e metanalisi di 47 studi clinici (38 dei quali randomizzati e controllati) ha confrontato farmaci equivalenti e farmaci di marca utilizzati nella terapia di patologie cardiovascolari (beta-bloccanti, diuretici, calcio antagonisti, antiaggreganti piastrinici, ACE-inibitori, statine,  $\alpha$ 1-bloccanti, warfarin, antiaritmici). L'analisi ha concluso che non ci sono differenze nella efficacia clinica: i farmaci generici e i rispettivi farmaci di marca producevano effetti simili su tutti gli esiti clinici, sui segni vitali, i valori degli esami di laboratorio e gli eventi avversi. Lo studio ha documentato un'equivalenza clinica nel 100% dei  $\beta$ -bloccanti (7/7 RCT), nel 91% dei diuretici (10/11 RCT), nel 71% dei calcioantagonisti (5/7 RCT), nel 100% degli antiaggreganti piastrinici (3/3 RCT), nel 100% delle statine (2/2 RCT), nel 100% degli ACE-inibitori (1/1 RCT) e nel 100% degli  $\alpha$ 1-bloccanti (1/1 RCT). Per i farmaci con basso indice terapeutico l'equivalenza clinica è stata riscontrata nel 100% degli studi sugli antiaritmici della classe 1 (1/1 RCT) e nel 100% degli studi sulwarfarin (5/5 RCT)<sup>(41)</sup>.

Per una reale sicurezza ed efficacia nell'uso di medicinali equivalenti occorrono procedure di controllo post-marketing volte a verificare periodicamente la sussistenza dei requisiti di idoneità degli impianti di produzione dei farmaci equivalenti e la qualità dei prodotti medicinali equivalenti cioè intensificazione, per frequenza e grado di approfondimento, delle ispezioni dell'AIFA presso i siti di produzione sia nazionali che stranieri; verifiche sulla provenienza (tracciabilità) e qualità delle materie utilizzate per la produzione dei medicinali equivalenti; analisi di tecnica farmaceutica e studi di equivalenza condotti da centri accreditati su lotti di prodotti medicinali equivalenti reperiti presso le farmacie; potenziamento dei programmi di farmacovigilanza sui farmaci equivalenti, per stimolare le segnalazioni dei medici di eventi avversi e di fallimenti terapeutici<sup>(8)</sup>.

## CONFLITTO DI INTERESSI

Novo Nordisk Italia; Johnson & Johnson.

## BIBLIOGRAFIA

- Mandelli P, Giustini S, Santoiemma G. Farmaci Equivalenti e bioequivalenza in quindici punti o quasi. <http://www.formazione Lazio.org/attachments/article/32/EQUIVALENTI.pdf>.
- Decreto Legislativo 24 Aprile 2006, n. 219 Attuazione della direttiva 201/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE.

- EMA Q&A on Generic Medicine. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Medicine\\_QA/2009/11/WC500012382.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2009/11/WC500012382.pdf).
- EMA/837505/2011.
- Agenzia Italiana del Farmaco – Position Paper sui Farmaci Biosimilari 28/05/ 2013. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/position-paper-sui-farmaci-biosimilari-28052013>.
- Doc. Ref. EMEA/74562/2006 Rev1.
- Generics and Biosimilars Initiative (GaBI) Web site. EMA definitions of generics and biosimilars. <http://gabionline.net/Biosimilars/General/EMA-definitions-of-generics-and-biosimilars>.
- Società Italiana di Farmacologia. Position Paper. Farmaci Equivalenti [http://www.sifweb.org/docs/sif\\_position\\_paper\\_farmaci\\_equivalenti\\_ott2010.php](http://www.sifweb.org/docs/sif_position_paper_farmaci_equivalenti_ott2010.php).
- Dunne S, Shannon B, Dunne C, Cullen W. A review of the differences and similarities between generic drugs and their originator counterparts, including economic benefits associated with usage of generic medicines, using Ireland as a case study. *BMC Pharmacol Toxicol* 14:1, 2013.
- Di Masi J. Risks in new drug development: Approval success rates for investigational drugs. *Clin Pharmacol Ther* 69(5):297-307, 2001.
- Council Regulation (EEC) No 2309/93 of 22 July 1993 laying down Community procedures for the authorization and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Official Journal of the European Union: Eur-Lex: The Council Of The European Communities; 1993.
- Council Directive 93/41/EEC of 14 June 1993 repealing Directive 87/22/EEC on the approximation of national measures relating to the placing on the market of high- technology medicinal products, particularly those derived from biotechnology, Official Journal of the European Union.: Eur-Lex: The Council Of The European Communities; 1993.
- New visual identity, web/e-mail addresses and organisation chart of the European Medicines Agency. [http://www.ema.org/IMG/pdf/EMA\\_Communication\\_NewVisualIdentity\\_en.pdf](http://www.ema.org/IMG/pdf/EMA_Communication_NewVisualIdentity_en.pdf).
- Verbeeck RK, Musuamba FT. The revised EMA guideline for the investigation of bioequivalence for immediate release oral formulations with systemic action. *J Pharm Pharm Sci* 15(3):376-88, 2012.
- Birkett DJ: Generics – equal or not? *AustPrescr* 2003, 26(4):85-87.
- Approved Drug Products With Therapeutic Equivalence Evaluations. 23rd ed. 2003. FDA/CDER Web site. Available at: <http://www.fda.gov/cder/ob/docs/preface/ecpreface.htm#TherapeuticEquivalence-RelatedTerms>.
- Davit BM, Nwakama PE, Buehler GJ, Conner DP, Haidar SH, Patel DT, Yang Y, Yu LX, Woodcock J. Comparing generic and innovator drugs: a review of 12 years of bioequivalence data from the United States Food and Drug Administration. *Ann Pharmacother* 43:1583-97, 2009.
- EMA Committee for medicinal products for human use (CHMP) Guideline on the investigation of bioequivalence: cpmp/ewp/qwp/1401/98 rev. 1/ London, 20 January 2010.
- Danish Health and Medicines Authority: Bioequivalence and labeling of medicinal Products with regard to generic substitution, February 07, 2012.
- Danish Health and Medicines Authority: Generic substitution terminated for oral medicines containing cyclosporine or tacrolimus, July 13, 2011 (<http://laegemiddelstyrelsen.dk/en/topics/authorisation-and->

supervision/licensing-of-medicines/news/generic-substitution-terminated-for-oral--tacrolimus).

21. Belgian Federal Agency for Medicines and Health Products: International Non-Proprietary Name(INN) Prescription, December 09, 2011.

22. HPFB Guidance for Industry: Bioequivalence requirements: critical dose drugs, Ottawa, May 31,2006([http://www.hc-sc.gc.ca/dhpm/alt\\_formats/pdf/prodpharma/applicdemande/guide-1ld/bio/critical\\_dose\\_critiqueeng.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/dhpm/alt_formats/pdf/prodpharma/applicdemande/guide-1ld/bio/critical_dose_critiqueeng.pdf)).

23. Legge n. 405 del 16.11.2001 di conversione del Decreto Legge n. 347, pubblicata in Gazzetta Ufficiale in data 17.11.2001, modificata dalla Legge di conversione n. 178 del 8.8.2002.

24. Gentile S. Farmaci generici e branded: è tutto chiaro? Il Giornale di AMD 17:135-13, 2014.

25. Kesselheim AS, Bykov K, Avorn J, Tong A, Doherty M, Choudhry NK. Burden of changes in pill appearance for patients receiving generic cardiovascular medications after myocardial infarction: cohort and nested case-control studies. *Ann Intern Med* 161:96-103, 2014.

26. Halkin H, Shapiro J, Kurnik D, Loebstein R, Shalev V, Kokia E. Increased warfarin doses and decreased international normalized ratio response after nationwide generic switching. *Clin Pharmacol Ther* 74: 215-221, 2003.

27. Berg MJ, Gross RA, Tomaszewski KJ, Zingaro WM, Haskins LS. Generic substitution in the treatment of epilepsy: case evidence of breakthrough seizures. *Neurology* 71:525-530, 2008.

28. LeLorier J, Duh MS, Paradis PE, Lefebvre P, Weiner J, Manjunath R, Sheehy O. Clinical consequences of generic substitution of lamotrigine for patients with epilepsy. *Neurology* 70:2179-2186, 2008.

29. Mastoraki E, Michalopoulos A, Kriaras I, Mouchtouri E, Falagas ME, Karatza D, Geroulanos S. Incidence of postoperative infections in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery receiving antimicrobial prophylaxis with original and generic cefuroxime. *J Infection* 56: 35-39, 2008.

30. Del Tacca M, Pasqualetti G, Di Paolo A, Virdis A, Massimetti G, Gori G, Versari D, Taddei S, Blandizzi C. Lack of pharmacokinetic bioequivalence between generic and branded amoxicillin formulations: a post-marketing clinical study on healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 68:34-42, 2009.

31. Elkoshi Z, Behr D, Mirimsky A. Multiple-dose studies can be a more sensitive assessment for bioequivalence than single-dose studies: the case with omeprazole. *Clin Drug Invest* 22:585-592, 2002.

32. Shimatani T, Inoue M, Kuroiwa T, Xu J, Mieno H, Tazuma S. Acid-suppressive effects of generic omeprazole: comparison of three brands of generic omeprazole with original omeprazole. *Dig Liver Dis* 38:554-559, 2006.

33. Chenu F, Batten LA, Zernig G, Ladstaetter E, Hébert C, Blier P. Comparison of pharmacokinetic profiles of brand-name and generic formulations of citalopram and venlafaxine: a crossover study. *J Clin Psychiatry* 70, 958-966, 2009.

34. Epstein S, Cryer B, Ragi S, Zanchetta JR, Walliser J, Chow J, Johnson MA, Leyes AE. Disintegration/dissolution profiles of copies of Fosamax (alendronate). *Curr Med Res Opin* 19:781-789, 2003.

35. Smith JC, Tarocco G, Merazzi F, Salzmann U. Are generic formulations of carvedilol of inferior pharmaceutical quality compared with the branded formulation? *Curr Med Res Opin* 22:709-20, 2006.

36. Lima DM, Dias Dos Santos L, Lima EM. Stability and in vitro release profile of enalapril maleate from different commercially available tablets: possible therapeutic implications. *J Pharmaceut Biomed Analysis* 47: 934-937, 2008.

37. Molnar AO, Fergusson D, Tsampalieros AK, Bennett A, Fergusson N, Ramsay T, Knoll GA. Generic immunosuppression in solid organ transplantation: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 22;350:h3163. doi: 10.1136/bmj.h3163 , 2015.

38. Colombo GL, Agabiti-Rosei E, Margonato A, Mencacci C, Montecucco CM, Trevisan R. Off-Patent Generic Medicines vs. Off-Patent Brand Medicines for Six Reference Drugs: A Retrospective Claims Data Study from Five Local Healthcare Units in the Lombardy Region of Italy. *PLoS ONE* 8(12):e82990, 2013. doi:10.1371/, 2013.

39. Chen HY, Chang HR, Lang HC. Effects of hospital generic drug substitution on diabetes therapy. *Patient Preference and Adherence* 8:127-133, 2014.

40. Ahrens W, Hagemeyer C, Mühlbauer B, Pigeot I, Püntmann I, Reineke A, Steinbach M, Timm J. Hospitalization rates of generic metoprolol compared with the original beta-blocker in an epidemiological database study. *Pharmacoepidem Drug Saf* 16: 1298-307, 2007.

41. Kesselheim AS, Misono AS, Lee JL, Stedman MR, Brookhart MA, Choudhry NK, Shrank WH. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 300:2514-26, 2008.

## Efficacia e sicurezza di insulina lispro versus insulina umana regolare in diabetici tipo 2 affetti da cirrosi epatica non alcolica

Safety and efficacy of lispro insulin versus regular human insulin in type 2 diabetes patients with nonalcoholic liver cirrhosis



S. Gentile<sup>1</sup>, F. Strollo<sup>2</sup>, G. Guarino<sup>3</sup>, M. Romano<sup>3</sup>,  
M. Masarone<sup>4</sup>, S. Genovese<sup>5</sup>, A. Ceriello<sup>6</sup>

### RIASSUNTO

**Scopo** Confrontare il controllo metabolico sotto lispro vs insulina umana ricombinante regolare (RHI) in pazienti con diabete mellito di tipo 2 (DM2) non rispondente a sola dieta, contemporaneamente affetti da cirrosi epatica non alcolica compensata (CLD).

**Metodi** 60 soggetti con diabete di tipo 2 e CLD sono stati randomizzati a trattamento con RHI o lispro per un periodo di 12 settimane. Nell'ultima settimana di ciascun braccio di trattamento è stato applicato sensore per il monitoraggio glicemico continuo su siero (CGMS).

**Risultati** CGMS ha mostrato escursioni glicemiche superiori con RHI che con lispro ( $p < 0,01$ ), livelli più bassi di glucosio nella fase tardiva post-assorbimento ( $p < 0,05$ ) e ancor più durante la notte ( $p < 0,01$ ). Aree incrementali sotto la curva (AUC  $\Delta$ ) erano indistinguibili per l'insulinemia, ma significativamente inferiori per il glucosio; in dettaglio, l'insulinemia ha raggiunto precocemente il picco più alto con escursioni glicemiche e inferiori con lispro

rispetto a RHI ( $p < 0,05$   $p < 0,001$ , rispettivamente). Gli episodi ipoglicemici erano significativamente inferiori con lispro rispetto a RHI ( $p < 0,001$ ).

**Conclusioni** Lispro consente di ottenere livelli postprandiali di glucosio precoci e inferiori rispetto a RHI, con una significativa riduzione degli episodi ipoglicemici ( $p < 0,001$ ). Questo risultato potrebbe dipendere sia dal suo profilo farmacocinetico più fisiologico sia dalla sua precocità di azione e quindi dalla sua maggiore inibizione della produzione epatica di glucosio. Lispro potrebbe quindi rappresentare il trattamento di scelta per le persone con diabete di tipo 2 e CLD compensata.

**Parole chiave** Diabete mellito, Cirrosi epatica, Lisproinsulin, Ipoglicemia.

### SUMMARY

**Aim** To compare metabolic control under lispro vs recombinant regular human insulin (RHI) in people with diet-unresponsive type 2 diabetes mellitus (T2DM) and compensated non-alcoholic liver disease (CLD).

**Methods** 60 people with T2DM and CLD were randomly allocated to RHI or lispro according to a 12 week period. A 1-week continuous serum glucose monitoring (CGMS) session was performed at the end of each treatment period.

**Results** CGMS showed higher glycemic excursions under RHI than under lispro ( $p < 0,01$ ) with lower glucose levels in the late post-absorption phase ( $p < 0,05$ ) and even more during the night ( $p < 0,01$ ). Incremental areas under the curve ( $\Delta$  AUC) were undistinguishable for insulin but lower for glucose, while insulin peaked higher and earlier and glycemic excursions were lower

1 Unit of Internal Medicine, Department of Clinical and Experimental Medicine, Second University of Naples.

2 Endocrinology and Diabetes Unit, St. Peter's Hospital FBF, Rome.

3 Unit of Gastroenterology, Department of Clinical and Experimental Medicine, Second University of Naples.

4 Internal Medicine and Hepatology Unit, University of Salerno.

5 Diabetes and Metabolic Disease Unit, Cardiovascular Department, IRCCS Multimedica, Sesto San Giovanni (MI).

6 Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS) and Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Barcelona.

with lispro than with RHI ( $0.05 < p < 0.001$ ). Hypoglycemic episodes were significantly lower with lispro compared with RHI ( $p < 0.001$ ).

**Conclusions** Lispro guaranteed lower early postprandial glucose levels and late postprandial hypoglycemic rates than RHI. These effects might depend on its faster/shorter-living effects, as well as, to the lower liver glucose output expected from its earlier hepatic distribution. Therefore lispro might represent the treatment of choice for people with T2DM and compensated CLD.

**Key words** Diabetes mellitus, Liver cirrhosis, Lispro insulin, Hypoglycemia.

## INTRODUZIONE

Il diabete mellito tipo 2 (DMT2) è un fattore di rischio per patologia epatica cronica<sup>(1-3)</sup>. Viceversa il diabete può presentarsi come complicanza della cirrosi (un tempo definita come *diabetes hepatogenus*)<sup>(4)</sup>. Il DMT2 è clinicamente riconoscibile in circa il 30% dei soggetti con cirrosi epatica<sup>(5,6)</sup>, anche se l'80% dei pazienti con glicemia a digiuno normale presenta una risposta al carico orale di glucosio standard (OGTT) di tipo francamente diabetico<sup>(6,7)</sup>.

Il trattamento del diabete nei pazienti cirrotici è complesso a causa dell'insufficienza epatica e della epatotossicità alcuni farmaci ipoglicemizzanti e, inoltre, pochi studi hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di una somministrazione a lungo termine dei farmaci antidiabetici in questi pazienti, né esistono linee guida per il trattamento ipoglicemizzante nei diabetici cirrotici. Tuttavia, nei pazienti con DMT2 ed epatopatie croniche si aprono nuove prospettive terapeutiche rispetto al passato per l'acquisizione di nuove conoscenze su farmaci "vecchi" e "nuovi" come per la metformina nella prevenzione del cancro e nella riduzione del rischio di morte<sup>(8,9)</sup>, il pioglitazone nella NAFLD<sup>(9-12)</sup>, l'acarbiosio, specie nei soggetti con encefalopatia porto-sistemica (EPS)<sup>(13,14)</sup>, o ancora gli inibitori del DPP-4 per molteplici effetti, anticancro e sulla matrice extracellulare<sup>(15-18)</sup>, così come per i GLP-1Ras nei soggetti con NASH o NAFLD, per l'effetto sulla riduzione del peso corporeo, della massa grassa e dei lipidi plasmatici, ma anche per la redistribuzione del tessuto adiposo con riduzione di quello accumulato nel fegato e con conseguente riduzione dei livelli di transaminasi, della fibrosi e dell'infiammazione<sup>(19)</sup>. Tuttavia farmaci di largo uso come i secretagoghi restano controindicati, sia per la loro farmacocinetica, che per l'elevato rischio di ipoglicemia, particolarmente pericoloso in soggetti epatopatici con poten-

ziale rischio di EPS<sup>(4, 14, 20)</sup>. In ogni caso la terapia insulinica resta la base del trattamento dei soggetti con diabete e cirrosi<sup>(21)</sup>, sia nelle fasi avanzate di malattia, specie in presenza di sarcopenia e di elevata insulino-resistenza, sia per la maggiore "potenza" rispetto agli ipoglicemizzanti orali.

Se quindi la terapia insulinica assume un ruolo di primaria importanza dei diabetici con epatopatie croniche (CLD) e se l'associazione tra le due malattie è piuttosto frequente, è molto probabile che ciascun diabetologo si debba confrontare in alcuni pazienti con una terapia ipoglicemizzante complessa e particolarmente delicata per il rischio di ipoglicemia di questi soggetti. Va anche detto che non esistono linee guida sull'uso di uno specifico schema insulinico e sulle preparazioni insuliniche più vantaggiose e sicure. Intuitivamente lo schema basal-bolus sembra quello più indicato, ma se si prendono in considerazione i dati di vendita di analoghi rapidi e di insulina regolare umana (RHI) salta all'occhio come quest'ultima preparazione sia ancora molto usata in Italia, né viceversa, sono stati mai prodotti dati di confronto tra i due tipi di insulina in una popolazione "speciale" come quella dei diabetici cirrotici.

Lo scopo del presente studio è stato quello di confrontare l'efficacia e la sicurezza di analogo dell'insulina lispro versus RHI nei pazienti diabetici tipo 2 e CLD compensata.

## MATERIALI E METODI

### Pazienti

Tutti i pazienti hanno dato il loro consenso informato a partecipare allo studio, che è stato condotto secondo le linee guida di buona pratica clinica e in conformità con la Dichiarazione di Helsinki del 1975, modificata nel 1983. Lo studio è stato inoltre approvato dal Comitato Etico locale.

I criteri di inclusione prevedevano che i pazienti fossero DMT2, in classe A o B secondo Child-Pugh e con glicemia a digiuno tra 120 e 160 mg/dl e livelli post-prandiali oltre 180 mg/dl nel corso degli ultimi tre mesi. I criteri di esclusione erano di Child-Pugh in stadio C, presenza di ascite e/o edemi periferici, encefalopatia epatica, disturbi funzionali della motilità gastro-intestinale e ipoglicemia inavvertita, neoplasie, clearance creatinica  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Pazienti in classe C di Child-Pugh non sono stati inclusi nello studio, per la complessità del trattamento (spesso infusione endovenosa di farmaci, così come necessità di instaurare nutrizione parenterale) e la frequente necessità di usare farmaci potenzialmente attivi sulla motilità intestinale e l'assorbimento degli



alimenti (ad esempio lattulosio e antibiotici) avrebbero potuto compromettere la standardizzazione e la tempistica dei pasti e della loro composizione.

Sono stati arruolati 60 soggetti consecutivi rispondenti ai criteri di inclusione e disponibili a firmare il consenso informato e la liberatoria sulla privacy. I principali parametri clinici dei soggetti arruolati sono riassunti nella tabella 1.

Per confrontare gli effetti HRI (Humulin R®) prandiale con quelli ottenuti con lispro (Humalog®), mantenendo adeguati livelli di glucosio a digiuno con il rischio più basso possibile di ipoglicemia notturna, tutti hanno ricevuto insulina glargine in bed-time. Tutti i farmaci sono stati prescritti secondo le buone norme di pratica clinica, senza chiedere supporto alle ditte produttrici.

La diagnosi di CLD è stata posta clinicamente e confermata mediante biopsia epatica, e in base a criteri accettati a livello internazionale, per diabete tipo 2<sup>(21-24)</sup>. La funzione epatica è stata valutata in base ai criteri di Child-Pugh<sup>(23)</sup>.

**Tabella 1** Principali parametri descrittivi della casistica studiata; 16 soggetti erano HBsAg+ve, 36 HCV-Ab+ve e 10 positivi per entrambi i virus.

CASI (n.)	60
ETÀ MEDIA ± DS (anni)	56±7
SESSO (M/F)	46/62
BODY MASS INDEX (kg/m <sup>2</sup> )	27.9±1.6
DURATA NOTA DEL DIABETE (anni)	10±5
GLICEMIA A DIGIUNO (mg/dl)	148±41
GLICEMIA POST-PRANDIALE (mg/dl)	277±47
HBA1C* (IFCC mmol/mol; NGSP %)	74±7.3; 8.9±0.9
AST (X valore massimo normale)	1.8±0.5
ALT (X valore massimo normale)	2.1±0.8
BILIRUBINA TOTALE (mg/dl)	37.6±10.3
ALBUMINA SIERICA (g/dl)	4.6±0.6
AMMONIEMIA (mmol/l)	62.4±1.8
CONTA PIASTRINICA (n/mm <sup>3</sup> × 10 <sup>3</sup> )	122±21
ATTIVITÀ PROTROMBINICA (%)	63±16
CHILD CLASSE: A (n.)	46
CHILD CLASSE: B (n.)	14

## Disegno dello studio

In tutti i partecipanti eleggibili per lo studio, durante le prime 2 settimane è stata ottimizzata la dose di glargine somministrata bed-time (fase di run-in), ripetuta ogni 24±2 ore per tutta la durata dello studio. Durante lo stesso periodo, i pazienti già in trattamento con NPH o con pre-miscele di insulina regolare/ NPH sono stati trasferiti a terapia con glargine in dose inferiore del 20% rispetto a quella originale. La glargine è stata poi titolata individualmente per ottenere una glicemia mattutina a digiuno di 90-110mg/dl. Ulteriori modifiche sono state apportate bisettimanalmente in base alla mediana delle misurazioni capillari mattutine degli ultimi 3-4 giorni.

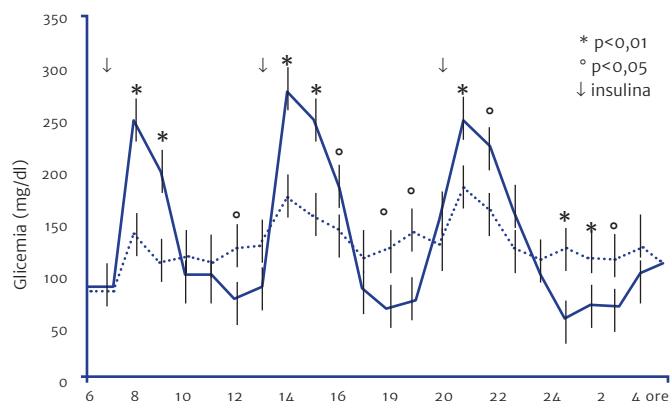
Durante la fase di run-in ogni paziente e almeno uno dei suoi caregiver sono stati istruiti su come auto-monitorare la glicemia capillare con gli strumenti loro consegnati (Accu-Chek Aviva®, e Accu-Chek-Softclix® pungidito, Roche diagnostics, Germany) e su come riconoscere e trattare l'ipoglicemia.

Dopo il periodo di run-in i partecipanti sono stati randomizzati a RHI (somministrata 30 minuti prima di ogni pasto) o lispro (somministrata 5 minuti prima).

I pazienti sono stati monitorati per un periodo di 12 settimane e durante le visite programmate è stato effettuato lo scarico dei dati su piattaforma elettronica (ACCU-CHEK Smart Pix®, Roche Diagnostic, Germany). Durante l'intero periodo di osservazione, incluso il periodo di run-in, sono stati evitati lattulosio, antibiotici e altri farmaci in grado di modificare la motilità intestinale.

Tutti i pazienti hanno seguito la stessa dieta normocalorica suddivisa in tre pasti giornalieri consumati alle ore 7, 13, 19 ±30 min (20% di proteine, 20% di grasso, 60% di carboidrati complessi) da un mese prima e fino alla fine dello studio. A ogni visita, veniva deciso se modificare le dosi di insulina prandiale in base dei livelli di glicemia capillare post-prandiale, con l'obiettivo di mantenere tali livelli a 2 ore dal pasto tra 160 e 180 mg/dl. La dose di glargine è stata titolata secondo il seguente algoritmo: per glicemie a digiuno <180 mg/dl o se la glicemia postprandiale era <120 mg/dl e/o pre-prandiale glicemia era 180 mg/dl, il dosaggio è stato ridotto del 10-20%; se la glicemia a digiuno era ≥140 mg/dl il dosaggio è stato aumentato del 10-20%.

Sono stati valutati i seguenti parametri: (i) ogni settimana glicemia a digiuno e post-prandiale capillare (profilo glicemico plasmatico su 24 ore); (ii) esame fisico e questionario su sintomi da ipoglicemia ogni 4 settimane; (iii) alle settimane -2, 1, 6 e 12:



**Figura 1** Monitoraggio continuo della glicemia sotto lispro (linea tratteggiata) e insulina umana regolare (linea continua) nell'arco delle 24 ore. Basalizzazione per entrambi i gruppi con glargine in bedtime. Le frecce indicano i boli di insulina prandiale.

HbA<sub>1c</sub>, AST, ALT, bilirubina totale, albumina sierica,  $\gamma$ -glutamyl-transferasi, fosfatasi alcalina, azotemia, creatinina sierica, conta dei globuli rossi e bianchi; (iv) monitoraggio glicemico continuo sottocutaneo (CGMS) è stato eseguito durante l'ultima settimana di ogni braccio di trattamento mediante DEXCOM (6340 Sequence Drive, San Diego, CA 92121 USA), come descritto in figura 1. Per valutare il profilo insulinemico delle due insuline studiate è stato eseguito il dosaggio di insulina in 7 soggetti dopo pasto misto standard come descritto in figura 3.

### Dosaggi

L'insulinemia è stata misurata mediante radioimmunoassay (RIA) (Insulin-RIABED, Abbott Diagnostics, Roma-Italia), HbA<sub>1c</sub> mediante HPLC (Bio-Rad, Milano-Italia), con variazioni interassay/intraassay <4%, <5% e <2% nel nostro laboratorio, rispettivamente. Gli altri parametri sono stati analizzati nel Laboratorio Centrale della Seconda Università di Napoli dalla routine Roche Diagnostics (Italia) utilizzando metodi enzimatici con controlli e standard internazionali.

### Outcome primario: controllo glicemico

I valori di glicemia pre- e post-prandiali (dopo 2 e 4 ore), nonché alle ore 03.00 archiviati nelle memorie dei glucometri sono stati trasferiti su piattaforma informatizzata. I valori glicemici sono stati inoltre rilevati in caso di sintomi riferibili a ipoglicemia. Sono state valutate le curve glicemiche giornaliere per ogni braccio di trattamento (CGMS).

### Outcome secondario: safety

È stata valutata l'associazione tra insulina prandiale e frequenza di ipoglicemia, definita come valori <70

mg/dl (39 mmol/l) in accordo con gli standard ADA (24). Gli episodi ipoglicemici sono stati considerati seri in caso di perdita di coscienza o necessità di intervento di altra persona o in caso di ricovero ospedaliero per ipoglicemia documentata. Altri parametri di laboratorio sono stati valutati prima e dopo ogni braccio di trattamento.

### Statistica

La stima del campione da studiare per ottenere una potenza statistica del 90% con un errore alfa dello 0,02% per raggiungere la significatività statistica minima era di 50 soggetti, calcolato in base all'outcome primario. Considerata la presenza di un outcome secondario e la possibilità di drop-out, abbiamo deciso di aumentare la dimensione del campione a 60 soggetti. I risultati sono stati espressi come media  $\pm$  SD o %. Le differenze di trattamento e di sequenza osservati sono stati testati con analisi della varianza (ANOVA) a due code e con test t di Student con il 95% intervalli di confidenza (CI) per le variabili parametriche e mediante test U di Mann-Whitney per le variabili non parametriche. Il test del  $\chi^2$  con correzione di Yates o test esatto di Fisher sono stati utilizzati per confrontare le variabili categoriche. La significatività statistica inferiore è stata fissata per valori di  $p < 0.05$ . Tutte le valutazioni sono state eseguite utilizzando software SPSS/PC+ (Norusis Inc., Illinois, USA).

## RISULTATI

Durante lo studio non sono stati osservati drop-out e tutti i partecipanti hanno mantenuto una funzione epatica stabile secondo punteggio di Child-Pugh. Non sono stati registrati eventi avversi o complicanze correlate alla cirrosi, né effetti collaterali clinicamente rilevanti nel corso dello studio. Dopo la randomizzazione, 31 soggetti sono stati trattati con lispro e 29 con RHI.

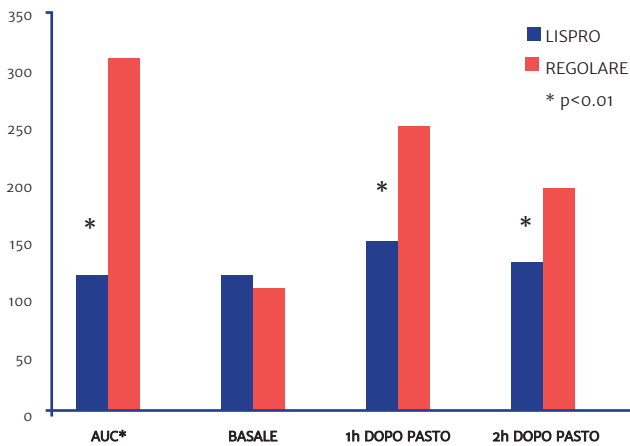
### Outcome primario: controllo glicemico

L'outcome primario era rappresentato dal controllo glicemico in pazienti con diabete di tipo 2 e CLD, atteso come migliore con lispro che con RHI.

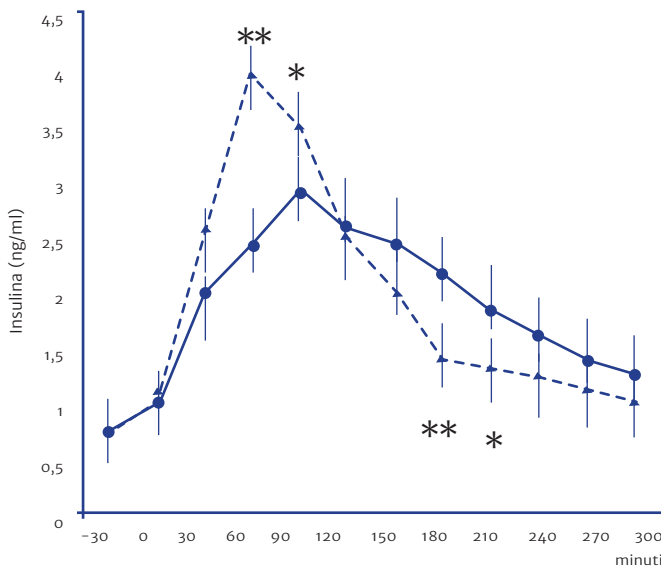
I valori medi e le SD dei profili glicemici nelle 24 ore sono descritti in figura 1. Nonostante il fatto che il dosaggio totale di insulina era praticamente lo stesso nei due gruppi ( $50 \pm 6$  per RHI vs  $51 \pm 4$  UI/die per lispro;  $p = ns$ ), i livelli di glucosio in fase post-prandiale tardiva (dopo 3-4 ore) e di notte (01.00 a 3:00) erano significativamente inferiori ( $p < 0.01$ ) con RHI e tendenti all'ipoglicemia. Le glicemie a digiuno, come

espresso dai tre valori pre-pasto, sono risultati simili nei due gruppi, mentre i livelli post-prandiali precoci (dopo di 1h e 2h) erano significativamente più alti dopo RHI che dopo lispro. Le aree sottese dalle curve di concentrazione plasmatica (AUC,  $mg \times h/ml$ ) e le escursioni glicemiche cumulative pre-post pasto (sia a 1h che a 2h dal pasto) erano significativamente più elevate nei soggetti trattati con RHI che con lispro, nonostante che i valori basali fossero sovrapponibili (Figura 2).

Nella figura 3 è ben evidente il profilo dei livelli insulinemici ottenuti dopo somministrazione di 10U di



**Figura 2** Confronto tra i parametri glicemici (M+DS) dopo insulina lispro e umana regolare. AUC: Area sotto la curva ( $mg \times h/ml$ ); Glicemia Basale, 1 h dopo pasto e 2 h dopo pasto ( $mg/dl$ ).



**Figura 3** Curve insulinemiche medie ( $\pm DS$ ) dopo pasto misto standard e somministrazione (5 min prima) di 10 UI di Lispro (linea tratteggiata) e di insulina umana regolata (30 min prima; linea continua) in 7 soggetti diabetici e con cirrosi epatica compensata; \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ . Le aree di concentrazione plasmatica sotto la curva (AUC  $ng \times h/ml$ ) erano  $12,4 \pm 3$  vs  $11,4 \pm 4$ , rispettivamente,  $p$  n.s.).

lispro o di 10U di RHI in 7 soggetti dopo pasto misto standard, riproducendo quanto già da tempo noto, rispetto alla precocità di azione di lispro rispetto ad RHI.

## Outcome secondario: safety

### 1. Effetti collaterali e parametri di sicurezza

Quattro pazienti del gruppo lispro e 6 del gruppo RHI hanno lamentato lievi disturbi, scomparsi spontaneamente durante i primi 10 giorni di trattamento (prevalentemente di tipo gastrointestinale come nausea, dispepsia o cefalea) ( $p = n.s.$ ).

Lievi variazioni del peso corporeo, non significative rispetto al basale sono state osservate in entrambi i gruppi ( $78,6 \pm 4$  kg vs  $78 \pm 6$  kg con lispro, e  $77 \pm 5$  vs  $76 \pm 4$  kg con insulina regolare, rispettivamente;  $p$ : ns).

Nella tabella 2 sono sintetizzate le variazioni in % dei principali parametri biochimici di sicurezza. Dal suo esame emergono tra i due gruppi di trattamento piccole, ma significative, differenze dei parametri di funzione epatica, con variazioni più contenute nel gruppo lispro. Tra i parametri ematologici una significativa differenza è emersa solo per la conta dei leucociti, significativamente inferiore nel gruppo lispro.

### 2. Ipoglicemia

Non sono stati osservati episodi di ipoglicemia grave durante lo studio. La frequenza di ipoglicemia è stata definita come segue: a) *basale* come media del periodo di run-in, b) *effetto del trattamento* come la media delle ultime due settimane di ogni periodo di trattamento. Una frequenza *basale* simile è stata osservata nei due gruppi ( $7,4 \pm 4,0$  vs  $7,6 \pm 3,8$  episodi/settimana, rispettivamente;  $p = ns$ ) mentre l'*effetto del trattamento* è stato inferiore nel gruppo lispro (da  $7,4 \pm 4,0$  a  $1,3 \pm 0,5$  episodi/settimana;  $p < 0,01$ ) rispetto a nessun cambiamento con RHI ( $7,6 \pm 3,8$  vs  $8,5 \pm 3,2$  episodi/settimana;  $p = ns$ ). Il risultato complessivo è una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi alla fine del trattamento ( $8,5 \pm 3,2$  episodi/settimana nel gruppo RHI vs.  $1,3 \pm 0,5$  episodi/settimana nel gruppo lispro;  $p < 0,01$ ).

## DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

I pazienti cirrotici in stadio avanzato di malattia, in classe C Child-Pugh, non sono stati inclusi nello studio, perché necessitano uno specifico approccio sperimentale indipendente, perché sono molto difficili da trattare con insulina in modo standardizzato a

**Tabella 2** Variazioni percentuali (M±DS) e significatività dei principali parametri di safety a fine trattamento rispetto al basale. RHI = Regular Human Insulin.

	LISPRO	RHI	T	P
<b>SOGGETTI (n.)</b>	31	29	—	—
<b>AMMONIEMIA</b>	-9±5	-7±9.4	1.952	0.0522
<b>AST</b>	+1.0±0.5	+2.1±0.5	16.1666	<0.0001
<b>ALT</b>	+1.1±0.6	+2.3±0.6	14.6969	<0.0001
<b>G-GT</b>	+1.3±0.6	+2.2±0.6	11.027	<0.0001
<b>FOSFATASI ALCALINA</b>	-4±0.5	-5±1.2	-7.9441	<0.0001
<b>ALBUMINA SIERICA</b>	+1.8±0.6	+2.1±0.5	3.9918	0.0001
<b>BILIRUBINA TOTALE</b>	+2.4±3.4	+3.7±0.8	3.8679	0.0001
<b>ATTIVITÀ PROTROMBINICA</b>	-2.1±2.1	-2.4±3.4	0.7802	0.4362
<b>UREA PLASMATICA</b>	+0.5±0.1	+0.8±0.2	-13.9427	<0.0001
<b>CREATININA</b>	+0.9±0.1	+1.1±0.3	-6.5727	<0.0001
<b>CONTA ERITROCITI</b>	+3.3±1.2	+3.5±1.3	-1.1748	0.2414
<b>HB</b>	+1.2±0.6	+1.8±0.4	8.6469	<0.0001
<b>CONTA LEUCOCITI</b>	+1.3±1.7	+2.4±1.9	4.4838	<0.0001
<b>CONTA PIASTRINE</b>	+1.8±6.4	+2.1±7.2	0.3236	0.7465

causa del loro frequente stato catabolico con indice di massa corporea molto basso e tessuti insulino-sensibili come muscoli, tessuto adiposo e fegato gravemente compromessi e, inoltre, per l'elevato livello di insulino-resistenza<sup>(25,26)</sup>. D'altra parte il fegato svolge un ruolo centrale nel mantenimento dell'omeostasi glicemica in individui normali senza diabete, il fegato, inoltre, media diversi processi, tra cui la produzione epatica di glucosio. Le alterazioni della funzionalità epatica possono influire anche sugli effetti ipoglicemizzanti dell'insulina<sup>(27,28)</sup>. La gestione della glicemia a digiuno e post-prandiale nei diabetici con cirrosi può essere molto difficile e rappresentare una vera e propria sfida per il medico<sup>(29)</sup>. I risultati ottenuti con l'insulina detemir indicano che le persone con disfunzione epatica grave hanno AUC più basse rispetto ai controlli sani<sup>(30)</sup>; gli effetti della disfunzione epatica sulla farmacocinetica (PK) e farmacodinamica (PD) di glargine non sono stati studiati<sup>(22)</sup>. Le informazioni disponibili sugli analoghi rapidi indicano l'assenza di effetti dell'insufficienza epatica sulla PK di lispro e aspart<sup>(24-26)</sup>, mentre quelli relativi glulisina non sono stati ancora<sup>(26-28)</sup> definiti.

In mancanza di studi e di linee guida specifiche, nel trattamento dell'iperglicemia post-prandiale, sia lispro che RHI vengono utilizzati indifferentemente, nonostante i loro diversi profili farmacocinetici<sup>(31-34)</sup>. Il presente studio è volto a colmare questa lacuna. Nelle nostre mani lispro ha dimostrato di essere più efficace di RHI nel migliorare il controllo glicemico nelle persone con diabete di tipo 2 e cirrosi epatica compensata. In particolare, con lispro è stato osservato un tasso significativamente ridotto di episodi di ipoglicemia, associato a livelli di glucosio post-prandiali significativamente più bassi rispetto a RHI. Questi risultati sono in accordo con quanto già documentato nei soggetti senza CLD<sup>(35,36)</sup> e possono ben essere spiegati grazie all'effetto più rapido e più breve di lispro. Alterazioni epatiche morfologiche e funzionali possono causare alterazioni della clearance metabolica di insulina in pazienti con CLD, valutabile mediante dosaggio di C-peptide sierico<sup>(37)</sup>, per altro non dosato in questo studio. Viceversa, il comportamento delle curve di monitoraggio continuo della glicemia ha chiaramente evidenziato un profilo più fisiologico

con lispro rispetto a RHI, con una migliore gestione dei picchi iperglicemici postprandiali precoci e senza pericolose cadute glicemiche in fase pot-prandiale tardiva e notturna.

Questo comportamento di lispro in pazienti diabetici e con funzione epatica compromessa rappresenta un indubbio vantaggio per il clinico sia perché l'ipoglicemia può esacerbare danni cerebrali attraverso la glucopenia<sup>(37)</sup>, così come, shunt intra e/o extra-epatici, tipici della cirrosi avanzata possono compromettere l'efficacia di insulina alterandone la PK<sup>(38)</sup>.

Non siamo in grado di spiegare perché lispro abbia causato meno effetti collaterali rispetto RHI o perché i marcatori circolanti di citolisi e colestasi fossero migliori dopo lispro, ma questo studio non è stato designato con questa finalità. Possiamo ipotizzare solo che una più efficace e "fisiologica" insulinizzazione del tessuto epatico operata da lispro possa portare dei vantaggiosi effetti metabolici sul fegato. Sebbene ulteriori ricerche sono necessarie per indagare questo aspetto, il profilo di sicurezza migliore che abbiamo osservato con lispro è un ulteriore rilevante vantaggio sfruttabile nella pratica clinica, almeno in quei paesi in cui sono disponibili analoghi dell'insulina.

In conclusione, nei soggetti con cirrosi epatica compensata e diabete di tipo 2 che non rispondono alla sola dieta, lispro consente di ottenere un migliore controllo glicemico rispetto a RHI. Questo risultato potrebbe dipendere da una più fisiologica insulinizzazione con maggiore inibizione della produzione di glucosio epatico, più efficace e precoce. Inoltre, una minore frequenza di episodi ipoglicemici specie durante la notte con lispro che con RHI rappresenta un indubbio vantaggio sia in termini economici (un accesso al pronto soccorso per ipoglicemia si stima che abbia un costo tra 800 e 1000 euro) che sulla qualità di vita dei pazienti<sup>(39)</sup>. Sulla base di queste osservazioni ci sentiamo di consigliare lispro come prima opzione terapeutica per un'insulinizzazione prandiale nelle persone con cirrosi epatica compensata e diabete di tipo 2.

#### FONTI DI FINANZIAMENTO

Lo studio è stato finanziato con fondi di ricerca del Ministero dell'Università e della Ricerca Scientifica italiano, Roma.

#### CONFLITTO DI INTERESSI

Nessuno. SGle, GG, MR, FS, SGse, AC hanno fatto consulenze scientifiche, hanno partecipato ad advisory board e hanno tenuto letture scientifiche per

varie aziende farmaceutiche produttrici di farmaci ipoglicemizzanti.

#### BIBLIOGRAFIA

1. El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 126:460-468, 2004.
2. Tolman KG, Fonseca V, Dalpiaz A, Tan MH. Spectrum of liver disease in type 2 diabetes and management of patients with diabetes and liver disease. *Diabetes Care* 30:734-743, 2007.
3. El-Serag HB, Everhart JE. Diabetes increases the risk of acute hepatic failure. *Gastroenterology* 122:1822-1828, 2002.
4. Garcia-Compean D, Jaquez-Quintana JO, Gonzalez-Gonzalez JA, Maldonado-Garza H. Liver cirrhosis and diabetes: Riskfactors, pathophysiology, clinical implications and management. *World J Gastroenterol* 15:280-288, 2009.
5. Hickman IJ, Macdonald GA. Impact of diabetes on the severity of liver disease. *Am J Med* 120:829-834, 2007.
6. Garcia-Compean D, Jaquez-Quintana JO, Lavalle-Gonzalez FJ, et al. The prevalence and clinical characteristics of glucose metabolism disorders in patients with liver cirrhosis: A prospective study. *Ann Hepatol* 11:240-248, 2012.
7. Del Vecchio Blanco C, Gentile S, Marmo R, Carbone L, Coltorti M. Alterations of glucose metabolism in chronic liver disease. *Diabetes Res Clin Pract* 8:29-36, 1990.
8. Bugianesi E, Gentile S, Manini R, Natale S, Vanni E, Villanova N et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in non-alcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 100:1082-90, 2005.
9. Harris K, Smith L. Safety and efficacy of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic hepatitis C. *Ann Pharmacother* 47:1348-52, 2013.
10. Petrides AS, Stanley T, Matthews DE, Vogt C, Bush AJ, Lambeth H. Insulin resistance in cirrhosis: prolonged reduction of hyperinsulinemia normalizes insulin sensitivity. *Hepatology* 28:141-9, 1998.
11. Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 355:2297-307, 2006.
12. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 362:1675-85, 2010.
13. Gentile S, Turco S, Guarino G, Oliviero B, Annunziata S, Cozzolino D et al. Effect of treatment with acarbose and insulin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus associated with non-alcoholic liver cirrhosis. *Diabetes Obes Metab* 3:33-40, 2001.
14. Gentile S, Guarino G, Romano M, Alagia IA, Fierro M, Annunziata S et al. A randomized controlled trial of acarbose in hepatic encephalopathy. *Clin GastroenterolHepatol* 3:184-91, 2005.
15. Ito M, Kawaguchi T, Taniguchi E, Sata M. Dipeptidyl peptidase-4: a key player in chronic liver disease. *World J Gastroenterol* 19:2298-306, 2013.

16. Liu J, Wang G, Jia Y, Xu Y. GLP-1 receptor agonists: effects on the progression of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Metab Res Rev* 31(4):329-35, 2015.
17. Graefe-Mody U, Retlich S, Friedrich C. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of linagliptin. *Clin Pharmacokinet* 51:411-27, 2012.
18. Heise T, Graefe-Mody EU, Hüttner S, Ring A, Trommeshauser D, Dugi KA. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of multiple oral doses of linagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in male type 2 diabetes patients. *Diabetes Obes Metab* 11:786-94, 2009.
19. Wang XC, Gusdon AM, Liu H, Qu S. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on non-alcoholic fatty liver disease and inflammation. *World J Gastroenterol* 20:14821-30, 2014.
20. García-Compeán D, González-González JA, Lavalle-González FJ, González-Moreno EI, Villarreal-Pérez JZ, Maldonado-Garza HJ. Current Concepts in Diabetes Mellitus and Chronic Liver Disease: Clinical Outcomes, Hepatitis C Virus Association, and Therapy. *Dig Dis Sci* 13 [Epub ahead of print], 2015.
21. Standard italiani per la cura del diabetemellito AMD-SID 2014. <http://www.standarditaliani.it>.
22. Lantus (insulin glargine [rDNA origin] injection) [prescribing information]. Bridgewater, Sanofi-Aventis; March 2, 2007.
23. Pugh RPH, Murray-Layon IM, Dawson JL. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 60:646-649, 1973.
24. Standards of Medical Care in Diabetes 2015, ADA. *Diabetes Care* 38(Suppl. 1):S1 S93, 2015.
25. Bugianesi E, McCullough AJ, Marchesini G. Insulin resistance: a metabolic pathway to chronic liver disease. *Hepatology* 42:987-1000, 2005.
26. Soverini V, Persico M, Bugianesi E, Forlani G, Salamone F, Masarone M et al. HBV and HCV infection in type 2 diabetes mellitus: a survey in three diabetes units in different Italian areas. *Acta Diabetol* 48:337-343, 2011.
27. Morello CM. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin analogs in special populations with type 2 diabetes mellitus. *Int J Gen Med* 4:827-835, 2011.
28. Home PD, Pacini G. Hepatic dysfunction and insulin insensitivity in type 2 diabetes mellitus: a critical target for insulin-sensitizing agents. *Diab Obes Metab* 10:699-718, 2008.
29. Bruce DG, Chisholm DJ, Storlien LH, Kraegen EW. Physiological importance of deficiency in early prandial insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 37:736-744, 1988.
30. Levemir (insulin detemir [rDNA origin] injection) [prescribing information]. Princeton, NJ: Novo Nordisk Inc; 2010.
31. Humalog (insulin lispro [rDNA origin] injection) [prescribing information]. Indianapolis, IN: Eli Lilly and Company; May 18, 2011.
32. Novolog (insulin aspart [rDNA origin] injection) [prescribing information]. Princeton, NJ: Novo Nordisk Inc; July, 2011.
33. Apidra (riassunto delle caratteristiche del prodotto). Reperibile al sito: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000557/WC500025250.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000557/WC500025250.pdf) (ultimo accesso, 18/01/2016).
34. Holmes G, Galitz L, Hu P, Lyness W. Pharmacokinetics of insulin aspart in obesity, renal impairment, or hepatic impairment. *Br J Clin Pharmacol* 60:469-476, 2005.
35. Howey DC, Bowsher RR, Brunelle RL, Woodwort JR. [Lys(B28), Pro(B29)]-human insulin. A rapidly absorbed analog of human insulin. *Diabetes*. 43:396-402, 1994.
36. Anderson JH Jr, Brunelle R, Keohane P, Koivisto VA, Trautman ME, Vignati L et al. Insulin analogue improves mealtime treatment of NIDDM patients. *Arch Intern Med* 157:1249-1255, 1994.
37. Cavallo-Perin P, Pagano G. Alterazioni del metabolismo del glucosio in pazienti con epatopatie. *Il Diabete* 5:308-316, 1993.
38. Vanni E, Abate ML, Gentilcore E, Hickman I, Gambino R, Cassader M et al. Sites and mechanisms of insulin resistance in nonobese, nondiabetic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 50:697-706, 2009.
39. Giorda CB, Ozzello A, Gentile S, Agliarolo A, Chiambretti A, Baccetti F, Gentile FM, Lucisano G, Nicolucci A, Rossi MC; HYPOS-1 Study Group of AMD. Incidence and risk factors for severe and symptomatic hypoglycemia in type 1 diabetes. Results of the HYPOS-1 study. *Acta Diabetol* 52(5):845-53, 2015.

## La steatosi epatica non alcolica (NAFLD) come potenziale fattore di rischio di malattia cardiovascolare e malattia tumorale nei pazienti con diabete di tipo 2

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) as potential risk factor of cardiovascular disease and oncological disease in diabetic type 2 patients



D. Caroli<sup>1</sup>, A. Nogara<sup>1</sup>, E. Rosa-Rizzotto<sup>2</sup>, G. Ballarin<sup>1</sup>,

A. Boscolo Bariga<sup>1</sup>, S. Zanon<sup>1</sup>, S. De Boni<sup>1</sup>, G. Cavallarin<sup>1</sup>,

C. Marafin<sup>1</sup>, M. Inglese<sup>1</sup>, M. Della Loggia<sup>1</sup>, L. Peraro<sup>2</sup>,

S. Lobello<sup>2</sup>, F. De Lazzari<sup>2</sup>

### RIASSUNTO

**Introduzione** La steatosi epatica non alcolica (NAFLD) è tra le maggiori cause di incremento dei casi di malattia epatica nel mondo occidentale ove si associa a obesità, dieta ipercalorica e stile di vita sedentario. Esistono degli scores prognostici validati per il rischio di sviluppare la NAFLD e per il rischio cardiovascolare nei diabetici ed essi sono rispettivamente il Fatty liver index (FLI) e il United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS risk engine).

**Scopo** Lo scopo dello studio è lo stabilire la reale correlazione tra FLI e UKPDS risk engine con lo sviluppo di eventi cardiovascolari (CE) ed eventi oncologici (OE) in una coorte di pazienti diabetici di tipo 2.

**Materiali e metodi** 2004 pazienti (seguiti nel decennio 2004-2014) che afferiscono al nostro Servizio di Diabetologia sono stati testati retrospettivamente. Gli scores prognostici UKPDS risk engine e FLI sono stati calcolati per ciascun paziente e sono stati inoltre raccolti i dati inerenti a eventi cardiovascolari ed eventi oncologici.

**Risultati** 304/2004 pazienti (15%), 211 M e 93 F, risultano con FLI >60; in questo gruppo abbiamo osservato 14 (5%) OE (7 M e 7 F) e 81 (27%) CE (64 M e 17 F). 743/2004 pazienti (37%), (638 M e 105 F), risultano con FLI < 20; in questo gruppo abbiamo osservato 9 (1%) OE (6 M e 3 F) e 74 (10%) CE (47 M e 27 F). I pazienti con FLI>60 presentano un alto rischio di OE (p=0.0006) e di CE (p=0.0001) nei con-

fronti dei pazienti con FLI<20. Non è stata riscontrata significatività statistica nei pazienti con FLI > 60+UKPDS >20 in ordine al rischio di CE (p=0,754), pazienti con FLI>60 o UKPDS >20 presentano analogo rischio a chi risulta positivo ad entrambi gli scores prognostici. Infine i pazienti con FLI>60 e FLI<20 differiscono significativamente per età media 62,2 vs 68,4 anni (p=0.02), durata del diabete 4,9 vs 13,24 anni (p=0.002) ed emoglobina glicata 8.7 vs 7,9% (p=0.009).

**Conclusioni** Si dovrebbe instaurare un programma di follow-up e trattamento precoce nei pazienti diabetici di tipo 2 con FLI>60 nei quali vi è quindi il ragionevole sospetto di diagnosi di NAFLD poiché questa popolazione presenta elevato rischio di sviluppo di CE e di OE rispetto a quelli con FLI<20.

**Parole chiave** NAFLD, Tumore, Rischio Cardiovascolare, Fatty liver index, UKPDS risk engine, Diabete tipo 2.

### SUMMARY

**Background** NAFLD is an increasingly cause of liver damage in western society and it is in parallel with the diffusion of both obesity and dangerous lifestyle as erroneous diet and sedentary life. A validated prognostic score was available for NAFLD (Fatty liver index FLI) and for cardiovascular risk in diabetics patients: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS risk engine v 2.0).

**Aim** We tested the correlation of Fatty liver index (FLI) and cardiovascular risk specific for diabetic patients (UKPDS risk engine v 2.0) in order to identify with accuracy, cardiovascular and oncological events

1 U.O.C. di Medicina, Ospedale di Chioggia, ULSS 14 Veneto.

2 U.O.C. di Gastroenterologia, Ospedale Sant Antonio di Padova, ULSS16 Veneto.

in a cohort of diabetic type 2 patients regularly followed up in our ambulatory.

**Methods** Data concerning UKPDS risk engine and FLI were collected for each patients; we recorded also cardiovascular events and oncological events, in 2004 patients of our Diabetes Ambulatory.

**Results** 304 (211 M and 93 F) pts presented FLI >60, in this group we observed 7 tumors in M and 7 in F and also 64 cardiovascular events in M and 17 in F. 743 (638 M and 105 F) pts result with FLI < 20, in this group we observed 6 tumors in M and 3 in F and also 47 cardiovascular events in M and 27 in F. Patients with FLI>60 are at higher risk of developing tumors ( $p=0.0006$ ) compared to patients FLI<20 as well as the cardiovascular risk ( $p=0.0001$ ). Also FLI>60 and FLI<20 patients differ significantly for mean age ( $p=0.02$  more younger in FLI >60) and duration of diabetes ( $p=0.02$  short duration 4,9 y vs 13,24 in FLI>60) and mean glycated hemoglobin ( $p=0.009$  Hb glycated higher than 8.7% vs 7,9 in FLI>60).

**Conclusions** Early and aggressive program of follow up and treatment could be established in diabetic type 2 patients with FLI>60 and with reasonable suspicion of NAFLD because this population has higher risk to develop cardiovascular events and tumor in comparison to FLI<20.

**Key words** NAFLD, Tumor, Cardiovascular events, Fatty liver index, UKPDS risk engine, Diabetes type 2.

## INTRODUZIONE

La NAFLD (steatosi epatica non alcolica), rappresenta la più frequente delle patologie croniche epatiche. Consiste nella presenza di steatosi epatica in persone con anamnesi negativa per assunzione di alcool e per altre patologie croniche epatologiche. La steatosi può essere documentata ecograficamente o mediante biopsia epatica. Presenta diversi gradi di gravità dal punto di vista istologico: steatosi semplice; steato-epatite non alcolica (NASH); cirrosi epatica che può evolvere fino a epatocarcinoma (HCC). Sono noti casi di comparsa di HCC direttamente evoluti da un quadro di NAFLD in assenza di franca cirrosi<sup>(1)</sup>.

Tra le cause patogenetiche della NAFLD vi sono il sovrappeso-obesità e l'insulino-resistenza. È quindi ormai molto comune, per tale motivo, il riscontro di questa alterazione epatica nei pazienti affetti da diabete mellito. Inoltre sempre più evidenze indicano come la presenza di NAFLD sia associata ad un au-

mentato rischio di morbilità e mortalità nei pazienti diabetici.

Pur nei limiti dei metodi usati per la diagnosi di NAFLD nei vari studi epidemiologici, si stima una prevalenza, nella popolazione generale adulta, del 20-30%, 35% utilizzando la RMN in spettroscopia. La stima della prevalenza della NAFLD nella popolazione diabetica sembra aggirarsi su numeri più elevati della popolazione generale variando dal 45 al 75%. Sono inoltre state documentate, nei pazienti diabetici, negli studi in cui era disponibile il dato istologico, una prevalenza maggiore, rispetto alla popolazione generale, di forme progressive di NAFLD. Si ritiene che la presenza di diabete conferisca una probabilità maggiore di evolvere in NASH, cirrosi o HCC. Vi è inoltre una associazione tra NAFLD e compenso glicemico nel senso che un fegato steatosico rappresenta una importante causa di resistenza insulinica e conseguente necessità di adeguare la terapia anti-diabetica.

La progressione della NAFLD verso la cirrosi sembra favorita dalla presenza di insulino-resistenza e dal diabete mellito tipo 2. I pazienti diabetici con NAFLD presentano un aumento della mortalità per cause epatiche e non epatiche. Vi è inoltre aumentato rischio di sviluppare epatocarcinoma tra i pazienti diabetici affetti da NAFLD/NASH. La coesistenza del diabete aumenterebbe la prevalenza di epatocarcinoma di 2-3 volte. Non è noto invece se la prevalenza delle neoplasie nella loro totalità aumenti tra i pazienti diabetici con NAFLD, sebbene vi siano diversi studi con evidenze che indicherebbero un maggior rischio di sviluppo di tumore epatico e non epatico nei pazienti affetti da NAFLD<sup>(2-3)</sup>.

Infine recenti studi suggeriscono una forte associazione tra NAFLD e morbilità/mortalità cardiovascolare nella popolazione generale e in quella diabetica. In particolare una aumentata prevalenza della malattia coronarica, cerebrovascolare e periferica. Tale associazione è risultata indipendente da molteplici fattori di rischio cardiovascolari<sup>(4-7)</sup>.

## SCOPO DELLO STUDIO

La crescente prevalenza della NAFLD con il suo potenziale effetto di incremento del rischio cardiovascolare e tumorale (attraverso meccanismi di danno tessutale secondario a processi flogistici) determinerà per il futuro un allarmante problema di salute pubblica.

Esistono degli scores validati per migliorare l'accuratezza diagnostica della NAFLD e per calcolare il rischio cardiovascolare nei diabetici. Gli scores più frequentemente utilizzati sono il Fatty liver index (FLI)



<sup>(8)</sup> per valutare la NAFLD e il United Kingdom Prospective Diabetes Study Risk Engine per determinare il rischio di cardiopatia ischemica silente nel paziente diabetico<sup>(9)</sup>.

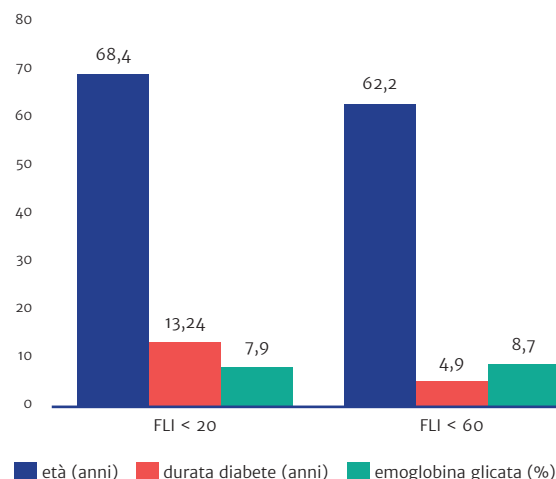
Lo scopo dello studio è stato quindi quello di stabilire la reale correlazione tra FLI e UKPDS risk engine nella capacità predittiva di eventi cardiovascolari (CE) ed oncologici (OE) in una coorte di pazienti diabetici di tipo 2.

## MATERIALI E METODI

Sono stati analizzati retrospettivamente 2004 pazienti (nel decennio 2004-2014) seguiti con regolare follow-up presso il nostro Servizio di Diabetologia. Gli scores: UKPDS risk engine (algoritmo in cui sono presenti età, durata del diabete, sesso, presenza o assenza di fibrillazione atriale, etnia, fumo, emoglobina glicata, pressione sistolica, colesterolo totale e HDL) in grado di valutare il rischio a 10 anni di sviluppare eventi fatali e non fatali cardiaci e cerebrovascolari ed il FLI (algoritmo in cui sono presenti delle costanti e circonferenza addominale, gGT, trigliceridi e BMI), sono stati calcolati per ciascun paziente. Sono stati inoltre raccolti dati riguardanti: CE, OE, misurazioni antropometriche, esami bioumorali e dati metabolici. Al fine di condurre l'analisi statistica sono stati utilizzati i test statistici: T test per dati non appaiati ed il Chi-quadrato di Pearson.

## RISULTATI

304/2004 pazienti (15%), (211 M e 93 F), presentano FLI >60; in questo gruppo abbiamo osservato 14 (5%) OE (7 M e 7 F) e 81 (27%) CE (64 M e 17 F). 743/2004 pazienti (37%), (638 M e 105 F), risultano con FLI < 20; in questo gruppo abbiamo osservato



**Figura 1** Fattori di rischio che differenziano pazienti con sicura diagnosi di NAFLD (FLI>60) dai paziente con sicura assenza di diagnosi di NAFLD (FLI<20): età, durata di malattia ed emoglobina glicata.

9 (1%) OE (6 M e 3 F) e 74 (10%) CE (47 M e 27 F). L'analisi statistica ha evidenziato che i pazienti con FLI>60 presentano un alto rischio di OE ( $p=0.0006$ ) e di CE ( $p=0.0001$ ) nei confronti dei pazienti con FLI<20 (Tabella 1). Abbiamo inoltre evidenziato due peculiari profili di rischio cardiovascolare; infatti i maschi con FLI>60 presentano un rischio significativamente più alto di sviluppo di CE rispetto alle donne con FLI>60 ( $p<0.05$ ); invece le donne con FLI<20 presentano un rischio significativamente più alto di sviluppare di CE rispetto ai maschi con FLI< 20 ( $p<0.001$ ). Non è stata riscontrata significatività statistica nei pazienti con FLI > 60+UKPDS >20 in ordine al rischio di CE ( $p=0,754$ ), ovvero pazienti con FLI>60 o UKPDS>20 presentano analogo rischio a chi risulta positivo ad entrambi gli scores. Infine i pazienti con FLI>60 e FLI<20 differiscono significativamente per età me-

**Tabella 1** Riassunto caratteristiche cliniche ed eventi cardiovascolari e oncologici nei pazienti con sicura diagnosi di NAFLD (FLI > 60) dai paziente con sicura assenza di diagnosi di NAFLD (FLI < 20).

	FLI > 60	FLI < 20	P
TOTALE N. (MASCHI)	304 (211)	743 (638)	
EVENTI CARDIOVASCOLARI N.	81 (26.6%)	74 (10%)	.0001
EVENTI ONCOLOGICI N.	14 (4.6%)	9 (1.2%)	.0006
ETÀ MEDIA AA.	62,2	68,4	.02
DURATA DI MALATTIA DIABETICA AA.	4,9	13,24	.002
EMOGLOBINA GLICATA %	8,7	7,9	.009

dia 62,2 vs 68,4 anni ( $p=0.02$ ), durata del diabete 4,9 vs 13,24 anni ( $p=0.002$ ) ed emoglobina glicata 8.7 vs 7,9% ( $p=0.009$ ) (Figura 1).

## DISCUSSIONE

Negli ultimi anni numerosi studi epidemiologici hanno documentato che la NAFLD si associa ad aumentata morbilità e mortalità cardiovascolare sia nella popolazione generale che in quella affetta da diabete mellito<sup>(4-7,10-13)</sup>. Una recente Consensus tra società scientifiche cardiologiche e diabetologiche italiane ha indicato come strumento di screening della cardiopatia ischemica silente, nel paziente diabetico, lo score ottenuto mediante l'algoritmo dell'UKPDS risk engine<sup>(14)</sup>.

Sul versante del rischio tumorale è noto come l'insulino-resistenza ed il diabete siano fattori predisponenti lo sviluppo e la proliferazione di neoplasie<sup>(15-16)</sup>. In particolare le neoplasie epatiche appaiono incrementate nella loro prevalenza nei pazienti con NAFLD e diabete: la co-presenza di diabete incrementa di 2-3 volte il rischio di epatocarcinoma<sup>(17)</sup>.

I risultati del nostro studio hanno evidenziato come vi sia un significativo e più elevato rischio di sviluppare tumore nei pazienti con  $FLI > 60$ . Questi pazienti presentano una condizione metabolica severamente alterata in cui l'insulino-resistenza è l'elemento predominante. Oltre al rischio oncologico con riscontro di tumori non epatici si osserva anche la presenza di epatocarcinoma, più specifico per la condizione di sofferenza epatica indotta dalla NAFLD e che può insorgere anche su fegato non cirrotico e più spesso in presenza di altri fattori di rischio come epatopatia virale o consumo di alcolici o tabacco.

Dal punto di vista del rischio cardiovascolare abbiamo osservato una differenza a seconda del valore del FLI con prevalenza femminile nel gruppo di  $FLI < 20$  e maggioranza di uomini nel gruppo di  $FLI > 60$ . Tale dato può trovare spiegazione nel fatto che i due gruppi divergono per età, durata di malattia ed emoglobina glicata a indicare che donne in età post-menopausale in buon compenso metabolico, ma non più protette dal quadro ormonale favorevole, hanno un rischio cardiovascolare maggiore degli uomini.

Il sesso maschile prevale nel gruppo con quadro metabolico più severo, malattia più recente e peggior controllo glicemico, risultando quindi più esposti al rischio cardiovascolare.

È noto da tempo una differenza di rischio cardiovascolare legata al genere con uno svantaggio del sesso femminile. Nell'uomo diabetico è prevalente l'infarto miocardico, nella donna diabetica invece prevale l'ictus. Studi di comparazione sull'effetto del diabete

nell'incremento del rischio di malattia cardiovascolare in base al genere, dimostrano un numero maggiore di casi tra le donne diabetiche.

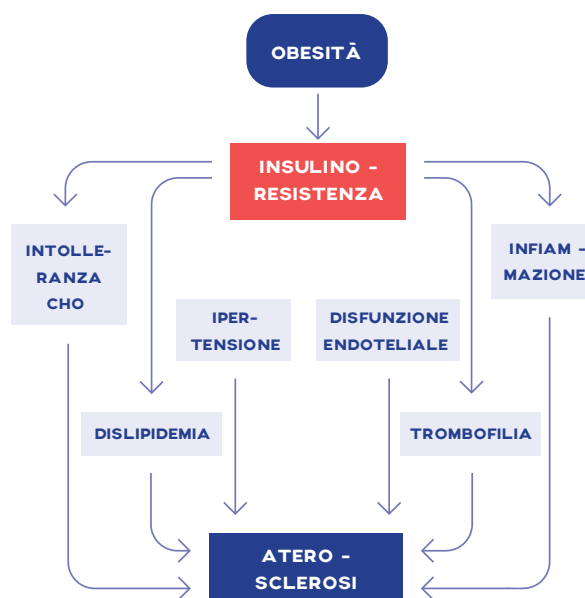
Diverse ipotesi sono state fatte per spiegare questi eventi: minore intensità di trattamento farmacologico con minor raggiungimento dei target terapeutici; inerzia terapeutica ed educativa nella donna diabetica ritenuta, erroneamente, meno a rischio della controparte maschile.

Nella donna la comparsa di intolleranza ai carboidrati e diabete comporta un drammatico aumento dei fattori di rischio cardiovascolare come: disfunzione endoteliale, ipertensione e alterazioni della fibrinolisi e della via trombotica tali da ridurre la riserva cardio-metabolica (che originariamente risulta maggiore rispetto all'uomo). Questo determina un aumento di numero e gravità degli eventi cardiovascolari.

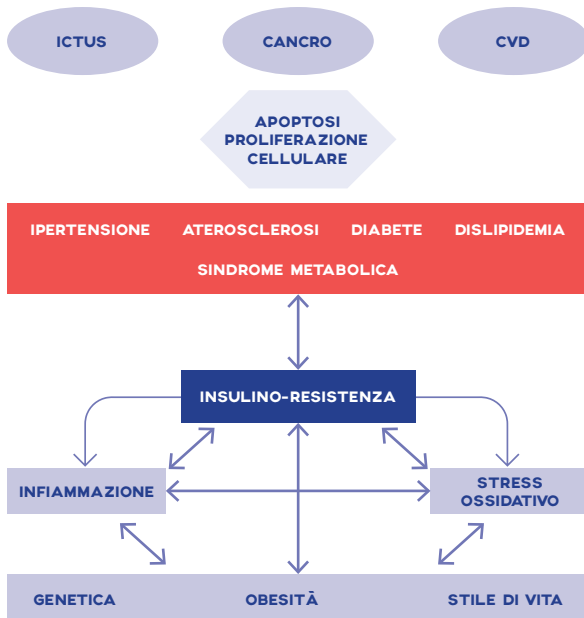
Una spiegazione potrebbe essere la modificazione della distribuzione del tessuto adiposo che da prevalentemente sottocutaneo diventa viscerale aumentando di conseguenza i livelli di insulino-resistenza<sup>(10)</sup>.

Nella popolazione diabetica da noi esaminata la comparsa di eventi è correlata: direttamente al compenso glicemico (emoglobina glicata) ed indirettamente ad età e durata di malattia.

Un'ipotesi che è possibile formulare in merito, è legata all'importanza della NAFLD nella patogenesi degli eventi cardiovascolari ed oncologici. L'instaurarsi precoce della NAFLD e di conseguenza dei meccanismi patogenetici che portano ad attivazione della via infiammatoria, dello stress ossidativo e dell'in-



**Figura 2** Insulino-resistenza e percorsi che portano allo sviluppo dell'aterosclerosi.

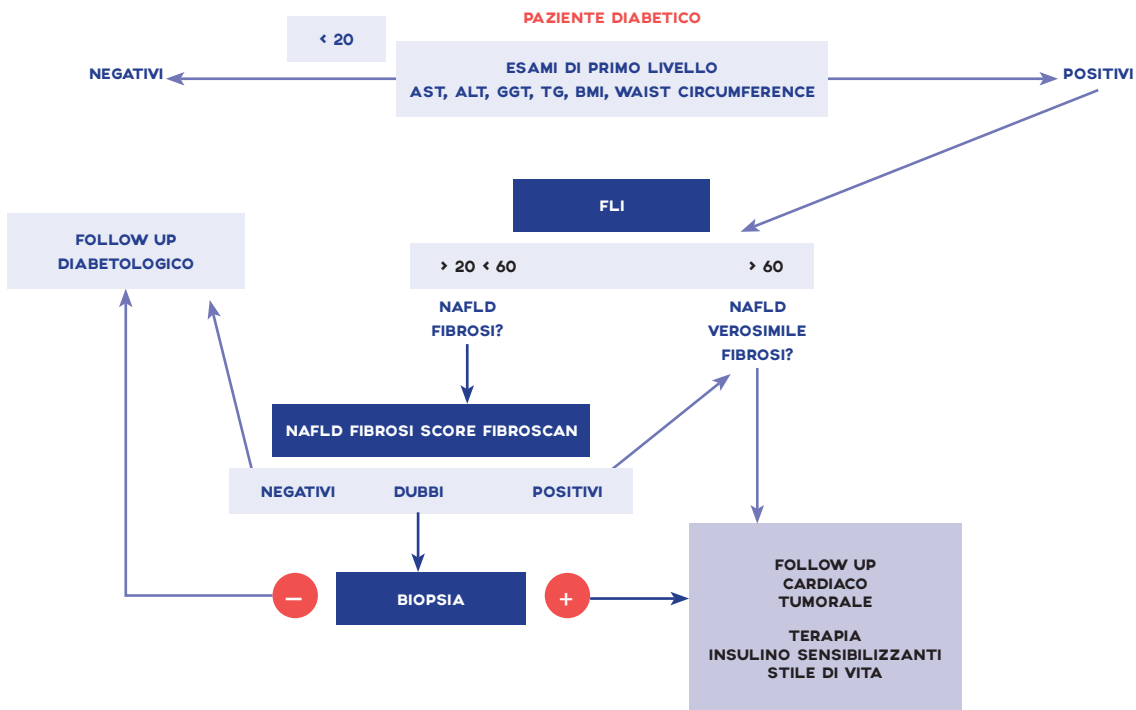


**Figura 3** Insulino-resistenza e percorsi che portano all'aumentato rischio tumorale.

Insulino-resistenza, potrebbero agire sul rischio oncologico e cardiovascolare molto tempo prima della comparsa del diabete (Figure 2 e 3). In ultima analisi, pur restando valido l'uso del UKPDS risk engine nel selezionare pazienti da avvia-

re allo screening cardiovascolare, abbiamo evidenziato come pazienti con FLI >60 potrebbero essere comunque meritevoli di approfondimento diagnostico nella ricerca di patologie cardiovascolari e tumorali epatiche ed extraepatiche. L'aspetto innovativo del nostro studio è quindi aver ipotizzato un possibile diverso uso del FLI che è stato valutato sin ora come score di accuratezza e appropriatezza di diagnosi di NAFLD, senza attribuzione di significato prognostico per rischio oncologico o cardiovascolare. Partendo dall'osservazione clinica dei nostri pazienti abbiamo riscontrato invece una chiara e non prima documentata correlazione dello score FLI con gli eventi di rischio oncologico e cardiovascolare e nella fase di analisi statistica abbiamo evidenziato come l'UKPDS non sia superiore al FLI nell'identificare con accuratezza i pazienti da avviare a screening cardiovascolare. Anche la combinazione di entrambi non migliora l'accuratezza diagnostica per rischio cardiovascolare. Quindi è possibile proporre uno score con pochi e chiari parametri in grado di avere valenza oltre che diagnostica per NAFLD anche prognostica per eventi cardiovascolari e oncologici.

Nella pratica clinica i pazienti diabetici con FLI>60, asintomatici (per problematiche cardiovascolari e oncologiche), di sesso maschile e di giovane età, potrebbero essere avviati a un percorso di screening cardiologico e tumorale. Gli accertamenti da esegui-



**Figura 4** Flow chart di gestione del paziente diabetico con NAFLD.

re dovranno essere discussi e valutati nell'ambito di una Consensus tra Società Scientifiche che tenga conto del costo/beneficio, della sostenibilità economica e della fattibilità organizzativa (Figura 4).

## CONCLUSIONI

Le evidenze di questo studio stimolano la riflessione sull'opportunità di instaurare un programma di follow-up e trattamento precoce nei pazienti diabetici di tipo 2 con FLI > 60 (nei quali vi è quindi il ragionevole sospetto di diagnosi di NAFLD) poiché questa popolazione risulta essere ad elevato rischio di sviluppo di eventi cardiovascolari ed oncologici rispetto alla popolazione con FLI < 20 (pazienti quindi ragionevolmente non affetti da NAFLD) (Figure 2 e 3).

La simultanea positività degli scores FLI e UKPDS non migliora l'accuratezza nella predizione di eventi cardiovascolari rispetto alla positività al singolo score.

Quindi potrebbe essere sufficiente il calcolo del solo FLI per stratificare il rischio sia oncologico che cardiologico e programmare un adeguato follow-up come da noi proposto (Figura 4).

## BIBLIOGRAFIA

1. Leung C, Yeoh SW, Patrick D, Ket S, Marion K, Gow P, Angus PW. Characteristics of hepatocellular carcinoma in cirrhotic and non-cirrhotic non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 21(4):1189-96, 2015.
2. Younossi Z, Otgonsuren M, Henry L, Venkatesan C, Mishra A, Eranio M, Hunt S. Association of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) with hepatocellular carcinoma (HCC) in the United States from 2004 to 2009. *Hepatology* 62(6):1723-30, 2015.
3. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, Pollak M, Regensteiner JG, Yee D. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care* 33(7):1674-85, 2010.
4. William KH, Schackel NA, Gorrel MD, McLennan SV, Twigg SM, Diabetes and nonalcoholic fatty liver disease: a pathogenic duo. *Endocr Rev* 34: 84-129, 2013.
5. Smith BW, Adams LA. Non alcoholic fatty liver disease and diabetes mellitus: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 7: 456-465, 2011.
6. Targher G, Byrne CD. Nonalcoholic fatty liver disease: a novel cardiometabolic risk factor for type 2 diabetes and its complications. *J Clin Endocrinol Metab* 98:483-495, 2013.
7. Bhala N, Jouness RU, Bugianesi E. Epidemiology and natural history of patients with NAFLD. *Curr Pharm Des* 19:5169-5176, 2013.
8. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, et al. The fatty liver index. A simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population *BMC Gastroenterol* 2:6-33, 2006.
9. Stevens RJ, Cothari V, Adler Ai, Statton IM, UKPDS group. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56). *Clinical Science* 101:671-679, 2001.
10. Peters SA, Huxley RR, Sattar N, Woodward M. Sex differences in the excess risk of cardiovascular diseases associated with type 2 diabetes: potential explanations and clinical implications *Curr Cardiovasc Risk Rep* 9:36-42, 2015.
11. Targher G, Chonchol M, Pichiri I, Zoppini G. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *NEJM* 363:1341-1350, 2010.
12. Bonora E, Targher G. Increased risk of cardiovascular disease e chronic kidney disease in NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 9:372-381, 2012.
13. Ballestri S, Lonardo A, Bonapace S, Byrne CD, Loria P, Targher G. Risk of cardiovascular, cardiac and arrhythmic complications in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *World J of Gastroenterol* 20:1724-1745, 2014.
14. Consensus: Screening e Terapia della Cardiopatia Ischemica nel Paziente Diabetico 2010 (gruppo di studio: SID, AMD, ANMCO, ARCA, SIC, SISA). *Il Giornale di AMD* 13(3):114-117, 2010.
15. Tsilidis KK, Kasimis JC, Lopez DS, Ntzani EE, Ioannidis JP. Type 2 diabetes and cancer: umbrella review of meta-analyses of observational studies. *BMJ* 2:350:g7607, 2015.
16. Gallagher EJ, LeRoith D. Obesity and Diabetes: The Increased Risk of Cancer and Cancer-Related Mortality. *Physiol Rev* 95(3):727-748, 2015.
17. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol* 53(2):372-84, 2010.

## Migliorare l'efficienza del percorso diagnostico terapeutico del piede diabetico vascolare

Improving the efficiency of the clinical pathway dedicated to the vascular diabetic foot



P.M. Miniussi<sup>1</sup>, G.L. Piccoli<sup>2</sup>, G. Causero<sup>1</sup>, M. Sponza<sup>2</sup>,

A. Vit<sup>2</sup>, A. Marzio<sup>2</sup>, V. Gavrilovic<sup>2</sup>, D. Gasparini<sup>2</sup>

### RIASSUNTO

**Introduzione** Il tempo è un fattore critico nella storia naturale del piede diabetico vascolare. Ogni ritardo nella diagnosi e nel trattamento può portare ad una prognosi peggiore. Il tempo è anche una importante risorsa, da usare in modo appropriato. Negli ultimi anni la rivascolarizzazione endoluminale percutanea (PTA) si è andata affermando come approccio terapeutico di scelta dell'arteriopatia periferica di III e IV stadio. Il percorso diagnostico-terapeutico (PDTA) standard prevede, dopo la diagnosi clinica, una angiografia diagnostica ambulatoriale e successivamente la PTA in regime di ricovero. Da qualche anno abbiamo adottato un PDTA semplificato, nel quale l'angiografia e la PTA vengono eseguite nella stessa seduta, allo scopo di ridurre il tempo intercorrente fra diagnosi e trattamento e migliorare l'efficienza del percorso.

**Scopo del lavoro** Verificare l'efficacia e l'efficienza del PDTA semplificato in confronto a quello standard.

**Materiali e metodi** Revisione dei 122 pazienti affetti da arteriopatia diabetica III e IV stadio trattati fra il 1 gennaio 2008 ed il 31 dicembre 2011 mediante angiografia diagnostica + PTA in seduta unica. Tutti i 122 pazienti erano stati ricoverati in day hospital con degenza di una notte. Sono stati rilevati numero e sede delle lesioni trattate, il ri-

sultato della PTA su ciascun segmento (successo con stenosi residua inferiore al 70%) e in ciascuna seduta (rivascolarizzazione di almeno un segmento), l'esito della PTA dopo un follow-up di 18 mesi. I costi figurativi dei due PDTA sono stati calcolati sulla base delle tariffe fissate dalla Regione Friuli-Venezia Giulia. È stato inoltre stimato l'impegno temporale richiesto dai due PDTA alla sala angiografica.

**Risultati** Sono state eseguite 182 PTA in 121 pazienti (1.48 PTA/paziente). Sono stati trattati in tutto 400 segmenti arteriosi (2.20 per procedura): in 48 casi un solo segmento arterioso, in 70, 46, 16 e 2 casi sono stati trattati 2, 3, 4 o 5 segmenti. La rivascolarizzazione è riuscita in 346 lesioni arteriose su 400 (86% del totale). Considerando le singole sedute, si è avuto un successo completo o parziale in 170 di esse (94%). Dopo 18 mesi di follow-up 10 pazienti erano deceduti (5.5%), in 72 le lesioni alle estremità inferiori erano guarite senza intervento chirurgico (39.5%), in 20 con un intervento non demolitore (11.0%), in 39 con un'amputazione minore (21.4%) e in 8 con un'amputazione maggiore (4.4%); in 24 la lesione era ancora presente (13.2%), 4 pazienti avevano sviluppato una recidiva di lesione, 3 erano stati avviati a rivascolarizzazione chirurgica e due erano stati persi. La revisione degli 11 casi di PTA fallita ha evidenziato come solo in tre casi l'angiografia diagnostica avrebbe escluso l'indicazione alla PTA (appropriatezza della diagnosi clinica del 97.3%). L'analisi dei costi stima per il percorso standard una spesa di 247.415,08 € ed un impegno della sala angiografica di 360.5 ore, per il PDTA semplificato una spesa di 185.350,00 € ed un impegno della sala angiografica di 276 ore. Le differenze a favore del percorso semplificato sono di 62.065,46 € (-25%) e di 84.5 ore (-23%).

1 S.O. Medicina interna, Ospedale S. Maria dei Battuti, Cividale del Friuli.

2 S.O. Radiologia Interventistica, Ospedale S. Maria della Misericordia, Udine, AAS n°4 "Friuli Centrale".

**Conclusioni** Il nostro PDTA semplificato si dimostra in grado di ridurre i costi del trattamento dell'arteriopatia diabetica III e IV stadio mantenendo una elevata appropriatezza ed efficacia.

**Parole chiave** Piede diabetico vascolare, Angiografia, Rivascolarizzazione endoluminale percutanea, Percorso diagnostico terapeutico.

## SUMMARY

**Introduction** Time is a critical factor in the natural history of the vascular diabetic foot. Any delay on the diagnosis and treatment may cause a worse prognosis. Time is also a resource that must be used appropriately. In recent several years, percutaneous transluminal angioplasty (PTA) appears as the choice for the treatment of the III and IV stage peripheral angiopathy. After the clinical diagnosis, the standard clinical pathway (PDTA) consists of a confirming angiography and a subsequent PTA, performed after hospital admission. In order to reduce the interval between diagnosis and PTA and to improve the efficiency of PDTA, for some years now we adopted a simplified clinical pathway, with angiography and angioplasty performed in the same operatory session.

**Aim of the study** To verify effectiveness and efficacy of the simplified clinical pathway in comparison with the standard PDTA.

**Materials and methods** Reevaluation of 122 patients affected by III or IV stage diabetic angiopathy, treated from January 2008 to December 2011 by diagnostic angiography and PTA in the same session. All the patients were admitted in day hospital and monitored for 24 hours after the procedure. We collected the number and the site of treated vascular lesions, the outcome of PTA on any site (success in case of residual stenosis less than 70%) and in any session (successful revascularization of at least a site) and the outcome after a 18-months follow-up. We estimated the burden of both clinical pathways on the rates fixed by the regional government and the time expenditure required by both PDTA in the angiographic theatre.

**Results** We performed 182 PTA on 121 patients (1.48 PTA/patient), treating 400 arterial sites (2.20/PTA): in 48 cases one site only, in 70, 46, 16 and respectively 2 cases 2, 3, 4 or 5 sites. PTA was successful in 346 sites (86%). Considering the single session, 170 (94%) were completely or partially successful. After 18 months of follow-up 10 patients were de-

ceased (5.5%), in 72 the lower arm lesions were recovered without surgery (39.5%), in 20 with conservative surgery (11.0%), in 39 with minor amputation (21.4%) and in 8 with major amputation (4.4%); in 24 patients the lesion was still active (13.2%), 4 had developed a second lesion, 3 underwent to surgical revascularization, 2 were lost. Reviewing the 11 failed PTA it has been possible to underline that in only 3 cases the diagnostic angiography excluded PTA (correct clinical diagnosis: 97.3%). The estimated cost of standard PDTA was 247.415,08 € and the time expenditure in the angiographic theatre 360.5 hours; the cost of the simplified PDTA was 185.350,00 € and the time expenditure was 276 hours. The differences in favor of the simplified PDTA are estimated in 62.065,46 € (-25%) and in 84.5 hours (-23%).

**Conclusions** The simplified clinical pathway reduces the costs of treatment of the III and IV stage diabetic angiopathy with a very good effectiveness.

**Key words** Vascular diabetic foot, Angiography, Percutaneous transluminal angioplasty, Clinical pathway.

## INTRODUZIONE

Il tempo è un fattore prognostico importante nella storia naturale del piede diabetico ischemico. L'evoluzione invariabilmente progressiva di questo – spesso rapidamente, tumultuosamente progressiva – fa sì che sia cruciale, se si vuole modificarne il decorso, arrivare rapidamente alla diagnosi e procedere al più presto alla rivascolarizzazione dell'arto interessato<sup>(1,2)</sup>. A questo scopo è fondamentale seguire un percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale (PDTA) lineare, basato sull'evidenza, che eviti procedure non necessarie e indirizzi da subito il paziente verso centri specializzati<sup>(3)</sup>. Ma il tempo è anche una risorsa importante nella diagnosi e cura del piede diabetico vascolare, visto che una sua insufficiente disponibilità può rallentare l'iter diagnostico o dilazionare l'intervento terapeutico. Al pari delle risorse strumentali ed umane, anche il tempo va usato in modo appropriato, così da liberare spazi temporali per una platea più ampia di pazienti, abbreviare i tempi d'attesa, contenere i costi non solo economici di questa patologia.

La rivascolarizzazione, comunque ottenuta, è al momento l'unico strumento terapeutico in grado di modificare il decorso dell'arteriopatia ostruttiva III e IV stadio, prevenire le amputazioni maggiori, limitare numero ed estensione di quelle minori, ridurre la disabilità complessiva, migliorare la qualità di vita del

paziente. Negli ultimi anni la rivascularizzazione endoluminale percutanea (PTA) si è andata affermando come l'approccio terapeutico di scelta, per la minore invasività rispetto alla chirurgica a cielo aperto, per la più ampia applicabilità, la minore incidenza di complicazioni, la ripetibilità, l'eseguibilità con tempi di ricovero ridottissimi<sup>(2,4-6)</sup>. Il PDTA standard per il trattamento endovascolare dell'arteriopatia ostruttiva diabetica III e IV stadio prevede, dopo la diagnosi clinica e strumentale, una valutazione angiografica ambulatoriale in base alla quale programmare la PTA, da eseguire successivamente<sup>(2)</sup>. La separazione tra il momento diagnostico e quello terapeutico pone però alcuni problemi: la durata dell'intero percorso mal si concilia con la rapida evoluzione della patologia e si riflette negativamente sulla prognosi; la quantità di mezzo di contrasto e di radiazioni complessivamente somministrata può risultare nociva; il costo dell'intero iter non è di poco conto.

Allo scopo di ovviare almeno in parte a questi problemi, da alcuni anni abbiamo adottato un PDTA semplificato, nel quale angiografia diagnostica e rivascularizzazione vengono eseguite contestualmente in un'unica seduta. Dopo la diagnosi clinica di arteriopatia ostruttiva III e IV stadio, i nostri pazienti vengono sottoposti, nella medesima seduta angiografica, ad una valutazione ecocolor Doppler breve ("fast") della pervietà dell'asse iliaco e femorale comune, all'arteriografia diagnostica e subito dopo alla rivascularizzazione endoluminale. Si evita così l'intervallo fra diagnostica arteriografica e trattamento e si riduce l'impegno di tempo e risorse della sala angiografica, ottenendo risultati pari a quelli del percorso convenzionale ma con una minor spesa. Un ulteriore vantaggio potenziale di questo approccio è la minor dose di mezzo di contrasto e di radiazioni che vengono somministrati al paziente.

Questa impostazione si basa su tre presupposti: la diagnosi clinica di arteriopatia III e IV stadio è corretta, la Radiologia Interventistica è in grado di affrontare sul momento ogni tipo di lesione, anche le più complesse o distali, la rivascularizzazione ha un esito favorevole (tecnico e clinico) in una elevata percentuale di casi.

Per verificare la sussistenza di questi presupposti nella nostra pratica clinica e per stimare l'effettiva convenienza economica del nostro percorso, abbiamo sottoposto a revisione la nostra casistica del quadriennio 2008-2011, analizzando i risultati ottenuti sul piano clinico (valutazione d'efficacia) e confrontando il costo del nostro PDTA con quello ipotizzabile applicando alla nostra casistica il percorso standard (valutazione di efficienza).

## MATERIALI E METODI

Sono state riesaminate le cartelle cliniche di tutti i pazienti seguiti dall'ambulatorio del piede diabetico di Cividale del Friuli, affetti da arteriopatia ostruttiva III e IV stadio, che sono stati avviati a rivascularizzazione endoluminale fra il 1 gennaio 2008 ed il 31 dicembre 2011. La diagnosi di arteriopatia era stata posta sulla scorta di dati anamnestici e clinici (arteriopatia nota, dolore a riposo, caratteristiche semeiologiche delle lesioni, assenza dei polsi distali o indice di Winsor - quando calcolabile - inferiore a 0.70), integrati quando necessario da un ecocolor Doppler arterioso e/o dall'ossimetria transcutanea. Tutti i pazienti ritenuti eleggibili per la PTA erano stati ricoverati in regime di day hospital; un primo accesso era servito all'esecuzione degli esami strumentali e di laboratorio propedeutici alla rivascularizzazione ed a prescrivere ai pazienti con diatesi allergica una profilassi con prednisone e cetirizina ed a quelli con alterata funzionalità renale un trattamento con acetilcisteina orale e bicarbonato endovenoso. Il giorno della PTA i pazienti, rientrati in day hospital al mattino, venivano condotti alla sala angiografica dove venivano eseguite, in successione, un ecocolor Doppler "fast" per escludere una patologia critica dell'asse iliaco e della femorale comune, un'arteriografia diagnostica e la rivascularizzazione; la tecnica di quest'ultima veniva decisa al momento dal radiologo in base al quadro clinico, ecografico ed angiografico. Al rientro in day hospital, tutti i pazienti ricevevano nelle 24 ore successive una infusione endovenosa di soluzione fisiologica e furosemide (dosaggio modulato in base alla terapia diuretica eventualmente già in atto ed alla funzionalità renale) per favorire l'eliminazione del mezzo di contrasto iodato, quindi venivano dimessi. Nei casi in cui all'arteriografia non fosse seguita la PTA, il paziente veniva dimesso nella stessa serata della procedura.

Ai fini di questo studio sono stati rilevati il numero delle PTA richieste e di quelle eseguite, il numero e la sede dei segmenti arteriosi trattati, l'esito angiografico del trattamento (successo completo quando a fine procedura la stenosi residua era inferiore al 70% in tutte le lesioni trattate, successo parziale quando, in presenza di lesioni multiple, tale risultato veniva ottenuto in almeno una di queste) e l'esito clinico a 18 mesi dalla rivascularizzazione. Non si è tenuto conto della tecnica di rivascularizzazione adottata di volta in volta. La documentazione radiografica dei casi di insuccesso è stata riesaminata per stabilire se l'approccio in due tempi del PDTA standard (arteriografia diagnostica ambulatoriale e successiva programmazione del rico-

vero per PTA in base all'esito) avrebbe evitato almeno alcune di queste procedure: in questo modo si è calcolata l'appropriatezza del percorso semplificato, data dalla percentuale di PTA eseguite con successo o per le quali sussisteva comunque un'indicazione angiografica alla PTA sul totale delle rivascolarizzazioni richieste. Per la valutazione d'efficienza è stata considerata per l'arteriografia ambulatoriale la tariffa di 361,12 € prevista dalla Regione Friuli-Venezia Giulia nel tariffario della diagnostica ambulatoriale<sup>(7)</sup>; per i ricoveri in Day hospital (DRG 294, diabete età > 35 anni) è stata calcolata la tariffa di 337 € per accesso<sup>(8)</sup>, computando tre accessi per ogni PTA eseguita e due per quelle non eseguite. L'impegno della sala angiografica è stato stimato tenendo presente che per l'arteriografia diagnostica sono richiesti 30', mentre la seduta di rivascolarizzazione impegna mediamente la sala angiografica per 90'.

La correttezza dell'indicazione clinica alla rivascolarizzazione endoluminale viene espressa dal rapporto fra le PTA eseguite ed il totale delle procedure richieste; l'efficacia, tecnica e clinica, della rivascolarizzazione viene definita dalla percentuale di PTA riuscite e dall'esito clinico delle lesioni alle estremità inferiori dopo un follow-up di 18 mesi; l'efficienza del percorso semplificato viene infine espressa dalla differenza di costo e di impegno temporale – in termini assoluti e percentuali – con il percorso standard.

## RISULTATI

### Casistica

Nel periodo considerato la S.O. Medicina Interna di Cividale ha richiesto 184 PTA per 122 pazienti diabetici con arteriopatia III e IV stadio. Sono state eseguite 182 rivascolarizzazioni in 121 pazienti (1.48 procedure/paziente): due procedure non sono state eseguite per l'eccessiva lunghezza del tratto occluso, ma in seguito una è stata ritentata con successo. In 48 casi è stato dilatato un solo segmento arterioso, in 70 e rispettivamente 46, 16 e 2 casi sono stati trattati 2, 3, 4 o 5 segmenti, per un totale di 400 segmenti arteriosi trattati ed una media di 2.20 segmenti per procedura (Tabella 1).

*Esiti della PTA:* si è riusciti a rivascolarizzare (stenosi residua a fine procedura inferiore al 70%) 346 lesioni arteriose su 400 (86% del totale): la tabella 2 riporta la frequenza di successi ed insuccessi nelle singole localizzazioni. In totale, sono state eseguite 168 PTA sopragenicolate, di cui 157 riuscite (93%), e 232 PTA sottogenicolate, delle quali 189 hanno avuto successo (81%). Considerando le singole sedute, si è avuto un successo completo o parziale in 170 di esse

**Tabella 1** Numero di segmenti arteriosi trattati per ciascuna seduta.

	PTA	TOTALE SEGMENTI
1 SEGMENTO	48	48
2 SEGMENTI	70	140
3 SEGMENTI	46	138
4 SEGMENTI	16	64
5 SEGMENTI	2	10
		400

(94%), mentre la procedura non è riuscita in 11 casi (6%): in cinque per la presenza nella parete vasale di calcificazioni in eccesso, in tre per un'occlusione troppo lunga dell'asse femoro-popliteo e in tre per la localizzazione della lesione a livello di arteria femorale comune. La tabella 3 riassume gli esiti clinici a 18 mesi dalla rivascolarizzazione: 10 pazienti erano deceduti (5.5%), 72 erano guariti senza necessità di intervento chirurgico (39.5%), 20 con un intervento non demolitore (11.0%), 39 con un'amputazione minore (21.4%) e 8 con un'amputazione maggiore (4.4%); in 24 la lesione era ancora presente (13.2%), 4 avevano sviluppato una recidiva di lesione, 3 erano stati avviati a rivascolarizzazione chirurgica e due erano stati persi nel corso del follow-up. In particolare, negli undici casi in cui la rivascolarizzazione non è riuscita si sono avute 2 amputazioni maggiori, 2 amputazioni minori, 1 TEA + angioplastica, 1 TEA iliaco-femorale, 1 by-pass, 4 persistenze di lesione (Tabella 4).

*Revisione dei casi falliti:* il riesame degli 11 casi in cui la PTA non è riuscita ha evidenziato come solo in tre di essi (presenza di occlusione/sub occlusione dell'arteria femorale comune) l'arteriografia ambulatoriale avrebbe escluso l'indicazione alla rivascolarizzazione per via endoluminale. Sommando questi tre casi ai due in cui dopo la fase arteriografica non si è proceduto oltre, l'indicazione clinica alla PTA non si è rivelata corretta solo in 5 casi su 184 (2.7%).

### Stima dell'efficienza

L'applicazione del percorso diagnostico-terapeutico standard avrebbe comportato l'esecuzione di 184 angiografie ambulatoriali, con un impegno della sala angiografica di 92,0 ore ed un costo stimato di 66.446,08 €; tolti i cinque casi in cui l'esame avrebbe escluso l'indicazione alla PTA, 179 pazienti sarebbero



**Tabella 2** Segmenti arteriosi trattati con successo (+) o esito negativo (-).

VASO	+	-	TOTALE	% SUCCESSI
ILIACA COMUNE	6	—	6	100%
ILIACA ESTERNA	7	—	7	100%
FEMORALE COMUNE	3	3	6	50%
FEMORALE SUPERFICIALE	86	7	93	92%
FEMORALE PROFONDA	7	—	7	100%
POPLITEA	47	2	49	96%
TIBIALE ANTERIORE	75	12	87	86%
TRONCO COMUNE	22	2	24	92%
TIBIALE POSTERIORE	31	17	48	65%
INTEROSSEA	9	3	12	75%
PERONEALE	21	—	21	100%
PEDIDIA	15	4	19	78%
PLANTARE	16	5	21	76%
	346	54	400	86%

**Tabella 3** Esito clinico a 18 mesi dalla rivascularizzazione.

DECESSI IN CORSO DI FOLLOW-UP	10 (5.5%)
PERSISTENZA DELLA LESIONE	24 (13.2%)
GUARIGIONE SENZA INTERVENTO CHIRURGICO	72 (39.5%)
GUARIGIONE CON INTERVENTO NON DEMOLITORE	20 (11.0%)
GUARIGIONE CON AMPUTAZIONE MINORE	39 (21.4%)
GUARIGIONE CON AMPUTAZIONE MAGGIORE	8 (4.4%)
RECIDIVA	4 (2.2%)
AVVIATI A CHIRURGIA VASCOLARE	3 (1.6%)
DISPERSI AL FOLLOW-UP	2 (1.1%)

stati ricoverati in day hospital per eseguire gli esami preliminari e la procedura vera e propria, per un totale di 537 giornate di degenza; le 179 rivascularizzazioni avrebbero impegnato la sala angiografica per 268,5

**Tabella 4** Esiti nei casi di angioplastica non riuscita (11 procedure in 10 pazienti).

AMPUTAZIONI MAGGIORI	2
AMPUTAZIONI MINORI	1
TEA + ANGIOPLASTICA	1
TEA ILIACO-FEMORALE	1
PERSISTENZA DI LESIONE	1
BY-PASS	4

ore, mentre il costo stimato degli accessi al DH sarebbe stato di 180.969,00 €. In totale, la sala angiografica sarebbe stata impegnata per 360,5 ore e l'intera casistica avrebbe avuto un costo stimato di 247.415,08 €. Il percorso abbreviato ha comportato invece 2 ricoveri di due giorni, nei casi in cui dopo l'angiografia diagnostica non si è dato seguito alla PTA, e 182 ricoveri di tre giorni, per un totale di 550 giornate di degenza ed un costo stimabile di 185.350,00 €, mentre la sala angiografica è stata impegnata per 276 ore (Tabella 5). La differenza di costo a favore del percorso semplificato è di 62.065,46 €

**Tabella 5** Quanto costano i due percorsi?

	COSTI	TEMPO MACCHINA
<b>PERCORSO STANDARD</b>		
184 ANGIOGRAFIE AMBULATORIALI	184 x 361,12 = 66.446,08 €	184 x 0,5 = 92,0 h
179 RICOVERI DI 3 GIORNI = 537 GIORNI DI DEGENZA	537 x 337 = 180.969,00 €	179 x 1,5 = 268,5 h
<b>TOTALI DEL PERCORSO STANDARD</b>	<b>247.415,08 €</b>	<b>360,5 h</b>
<b>PERCORSO ABBREVIATO</b>		
182 RICOVERI DI 3 GIORNI + 2 RICOVERI DI 2 GIORNI = 550 GIORNI DI DEGENZA	€ 550 x 337 = 185.350,00 €	184 x 1,5 h = 276 h

(-25%), l'impegno della sala angiografica è stato di 84,5 ore inferiore rispetto al PDTA standard, con un risparmio di tempo/macchina pari al 23% (Tabella 6).

## CONCLUSIONI

Il contenimento delle spesa sanitaria si è basato finora soprattutto su elementi contabili (rapporto posti letto/popolazione, tasso di occupazione, spesa farmaceutica, ecc.), secondo la logica dei “tagli lineari”, ed è intervenuto in modo marginale sui fattori più propriamente clinici della spesa (appropriatezza, efficacia ed efficienza delle procedure e degli interventi). Poca attenzione è stata data ai percorsi diagnostico-terapeutico-assistenziali (PDTA), che invece sono in grado di coniugare appropriatezza ed efficacia con il miglior uso delle risorse disponibili. Secondo la letteratura, i PDTA integrano tra loro le fasi dell'assistenza assicurando una elevata continuità assistenziale, sviluppano la cultura della ‘best practice’, riducono sprechi e ripetizioni nel sistema assistenziale diminuendo così il consumo di risorse, consentono di monitorare e analizzare la *performance* delle cure<sup>(9)</sup>. Essi sono particolarmente indicati nelle patologie impegnative per prevalenza, peso assistenziale e complessità di gestione, nelle quali sia prevedibile un miglioramento dei risultati in termini di prognosi e di costi complessivi. La costruzione di un PDTA non è un processo astratto: esso viene elaborato

applicando la miglior pratica clinica alla realtà locale (risorse umane e strumentali, legislazione, usanze, aspettative dei pazienti)<sup>(10)</sup> e sottoponendolo a continue revisioni alla luce delle nuove evidenze disponibili e del mutare delle condizioni operative (disponibilità di risorse, casistica, priorità assistenziali, ecc.). La cura del piede diabetico vascolare possiede le caratteristiche di un processo che si giova di un PDTA: essa comporta alti volumi di attività, alti costi economici e non economici, alta rischiosità per pazienti e operatori, alta complessità organizzativa e clinico-assistenziale, alta variabilità e difetti di integrazione tra i soggetti e le strutture coinvolti. Il PDTA dell'arteriopatia periferica diabetica che qui definiamo standard è stato ampiamente validato<sup>(2)</sup>; in letteratura sono peraltro apparse evidenze di come sia possibile modificarlo per migliorarne l'efficienza, in particolare raccordando meglio la fase diagnostica con quella terapeutica<sup>(11)</sup>. In questa prospettiva il nostro PDTA semplificato, evitando il passaggio intermedio dell'arteriografia diagnostica, promette un risparmio di tempo ed un minor carico di mezzo di contrasto e di radiazioni per il paziente, entrambi potenzialmente benefici sulla prognosi, ed un minor impegno della sala angiografica, a sua volta benefico per i conti aziendali. Esso espone però a dei potenziali errori: la diagnosi clinica potrebbe essere gravata da falsi positivi ed anche a fronte di una indicazione clinica corretta la PTA potrebbe non essere possibile per la sede, per la lunghezza del tratto arte-

**Tabella 6** Differenza fra i due PDTA.

	PDTA STANDARD	PDTA SEMPLIFICATO	DIFFERENZA
<b>COSTO DEL RICOVERO</b>	247.415,08 €	185.350,00 €	- 62.065,46 € (-25%)
<b>TEMPO MACCHINA</b>	360,5 h	276 h	- 84,5 h (- 23%)

rioso interessato o per un eccesso di calcio nella parete vasale. In altre parole, il PDTA semplificato potrebbe portare a decisioni inappropriate, non dannose per il paziente in quanto la procedura di rivascolarizzazione si fermerebbe comunque al momento diagnostico, ma clinicamente inutili ed economicamente dispendiose.

La revisione della nostra casistica documenta l'elevata appropriatezza del PDTA adottato: la diagnosi clinica è stata confermata nel 100% dei casi e l'indicazione alla PTA è risultata corretta in 179 casi su 184 (97.3%), in quanto un'arteriografia diagnostica preliminare avrebbe evitato solo 5 tentativi di rivascolarizzazione. Pure il secondo presupposto del nostro PDTA, la capacità della Radiologia Interventistica di trattare qualsiasi tipo di lesione arteriosa, può ritenersi soddisfatto, considerando che l'86% dei segmenti arteriosi stenotici è stato dilatato con successo e che solo in 11 casi su 179 (6%) non è stato possibile migliorare anche parzialmente la rivascolarizzazione dell'arto trattato. La distribuzione topografica delle lesioni arteriose conferma la loro multisegmentarietà; alla nota prevalenza di quelle infrapoplitee si accompagna una frequenza comunque cospicua di quelle sovrapoplitee. Le percentuali di successo in ciascuna localizzazione sono buone, con l'eccezione dell'arteria interessea, delle distali arterie pedidia e plantare e soprattutto dell'arteria comune femorale, per la quale si conferma l'indicazione primariamente chirurgica; peraltro la scarsa numerosità delle lesioni in questa sede incide in modo modesto sull'appropriatezza complessiva. L'efficacia delle PTA trova conferma nel follow-up, che documenta un tasso di salvataggio d'arto a 18 mesi del 95.6%, con dieci decessi e l'invio di tre pazienti alla rivascolarizzazione chirurgica. Pur nella diversità delle casistiche, questi dati trovano riscontro nell'esperienza di Monge e coll.<sup>(12)</sup>, che hanno avviato a PTA 82 pazienti ottenendo l'87.8% di successi (in quattro casi l'arteriografia non ha confermato l'indicazione clinica alla rivascolarizzazione, in altri sei questa non è riuscita); a sei mesi dalla procedura, il 72.6% dei pazienti era guarito o migliorato, il 9.6% era deceduto, uno era stato indirizzato alla rivascolarizzazione chirurgica. Ulteriore obiettivo di questo studio era valutare l'efficienza del nostro PDTA ed in particolare stimarne la convenienza economica. L'analisi evidenzia come il percorso semplificato possa comportare un considerevole risparmio tanto nell'impegno della sala angiografica quanto dal punto di vista monetario. A questo riguardo, si deve tenere presente che le nostre stime si basano su costi standard tariffati e non sui costi effettivi, difficilmente calcolabili, ma l'entità delle differenze fra i due PDTA è comunque tale da risolversi a vantaggio di quello semplificato.

## CONFLITTO DI INTERESSI

Nessuno.

## BIBLIOGRAFIA

1. Setacci C. *Time is tissue*. J Endovasc Ther 19(4):515-6, 2012.
2. Consenso trattamento arteriopatía periferica nel diabetico, AMD-SID-SICVE-SIRM [2012]. In [www.gruppopiede.it/images/stories/PDF/2012/consenso%20trattamento%20arteriopatía%20periferica%20nel%20diabetico.pdf](http://www.gruppopiede.it/images/stories/PDF/2012/consenso%20trattamento%20arteriopatía%20periferica%20nel%20diabetico.pdf), accesso del 19 giugno 2015.
3. Apelqvist J, Elgzyri T, Larsson J, Löndhal M, Nyberg P, Thörne J. Factors related to outcome of neuroischemic/ischemic foot ulcer in diabetic patients. J Vasc Surg 53:1582-8, 2011.
4. Faglia E, Dalla Paola L, Clerici G, Clerissi J, Graziani L, Fusaro M et alii. Peripheral angioplasty as the first-choice revascularization procedure in diabetic patients with critical limb ischemia: prospective study of 993 patients hospitalized and followed between 1999 and 2003. Eur J Endovasc Surg 29:620-627, 2005.
5. Han DK, Shah TR, Ellozy SH, Vouyouka AG, Martin ML, Faries PL. The success of endovascular therapy for all TransAtlantic Society Consensus graded femoropopliteal lesions. Ann Vasc Surg. 25:15-24, 2011.
6. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extra-cranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. The Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: the European Stroke Organisation (ESO). Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clement D, Collet JP et alii: Eur Heart J 2851-2906, 2011. In <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehr211> First published online: 26 August 2011, accesso del 22 giugno 2015.
7. Delibera della Giunta Regionale del Friuli Venezia Giulia n° 1912 del 25 settembre 2008. In <http://www.regione.fvg.it/rafvfg/cms/RAFVG/salute-sociale/sistema-sociale-sanitario/FOGLIA23/?style=print>, accesso del 19 giugno 2015.
8. Delibera della Giunta Regionale del Friuli Venezia Giulia n° 1535 del 3 luglio 2009. In <http://www.regione.fvg.it/rafvfg/export/sites/default/RAFVG/salute-sociale/sistema-sociale-sanitario/allegati/290812-D-GR1535.pdf>, accesso del 19 giugno 2015.
9. Russo R. I profili di cura e profili assistenziali: obiettivi e metodologia. Politiche sanitarie 1, 4:182-195, 2000.
10. Marcosignori M, Pomponio G. Percorsi assistenziali. Decidere in Medicina XII, 6:73-82, 2012.
11. Patrone M, Agliadoro A., Ermirio D, Curone PF, Simoni G, Guido R et al. Procedure di rivascolarizzazione nel paziente diabetico (trattamento chirurgico e combinato): follow up di 95 mesi. Il Giornale di AMD 15:267-269, 2012.
12. Monge L, Boffano GM, Verna V, Macrì K, Maio P, Rossato D et al. CTO PRIDE (Progetto Rivascolarizzazione In paziente Diabetico con procedure Endovascolari): un percorso diagnostico terapeutico per il paziente con arteriopatía diabetica. Analisi di fattibilità e di efficacia. Il Giornale di AMD 15:36-46, 2012.

## Progetto NATHCARE (Networking Alpine Health For Continuity Of Care): conclusione dell'esperienza bergamasca nella gestione del diabete mellito tipo 2

The NATHCARE pilot project: Bergamo - Treviglio experience in type 2 diabetes care



V. De Mori<sup>1</sup>, G. Buonaiuto<sup>1</sup>, M. Jazzetti<sup>2</sup>, M. Faconti<sup>2</sup>,

C. Mascaretti<sup>2</sup>, M. Mazzoleni<sup>2</sup>, G. Fumagalli<sup>1</sup>, G. Meroni<sup>1</sup>,

A. Zucchi<sup>2</sup>, G. Barboglio<sup>2</sup>, N. Allegretti<sup>3</sup>, R. Zuffada<sup>3</sup>, A.C. Bossi<sup>1</sup>

### RIASSUNTO

NATHCARE, evoluzione dell'esperienza europea di telemedicina del progetto ALIAS, si propone di definire, consolidare e validare un modello di cura basato sul concetto di "comunità locale" in ambito di continuità assistenziale e integrazione ospedale-territorio nella gestione delle malattie croniche. Regione Lombardia, capofila del progetto, coordina la partecipazione al progetto di 11 enti localizzati in 6 Nazioni dell'arco alpino. Cofinanziato dal Programma Europeo Spazio Alpino, NATHCARE ha come obiettivo primario la realizzazione di una visione integrata della assistenza sanitaria centrata sul paziente offrendo un modello organizzativo per ottimizzare l'accesso e la continuità di cura attraverso l'integrazione delle cure primarie, la gestione della conoscenza delle competenze professionali e il "patient empowerment". Per questo progetto, sono stati individuati dai Medici di Assistenza Primaria (MAP) 35 soggetti affetti da diabete mellito tipo 2 (DMT2: cronicità selezionata dalla Provincia di Bergamo) seguiti secondo il protocollo di Gestione Integrata già in atto a livello provinciale, registrando al basale ed ai successivi controlli: dati antropometrici, valori pressori, compenso glicemico, profilo lipidico e microalbuminuria. È stato anche sviluppato un sistema informatico di teleconsulto (TLCO). 27 pazienti hanno firmato il consenso informato. Il confronto tra dati basali e quelli conclusivi indica una soddisfacente stabilità dei valori medi nella popolazione studiata. NATHCARE offre la pos-

sibilità di una maggior collaborazione tra territorio e ospedale; lo strumento di TLCO permette decisioni diagnostico-terapeutiche gestibili dai MAP, riducendo il numero di accessi in ambulatorio specialistico e favorendo il mantenimento della stabilità delle condizioni cliniche del paziente.

**Parole chiave** Diabete mellito tipo 2, Gestione integrata della patologia cronica, Rete di ricerca, Servizi sanitari, Telemedicina;

### SUMMARY

NATHCARE, evolution of the European telemedicine project ALIAS, aims to establish, to consolidate and to validate a model of care based on the concept of "local community" in the context of the continuity of care and toward the integration of hospital and community in the management of chronic diseases. Lombardy Region, project leader, coordinated the participation of 11 institutions located in six countries of the Alpine region. Co-financed by the European program Alpine Space, NATHCARE primary objective was the realization of an integrated vision of a patient-centered health care model. The primary objective of the project was to achieve such an integrated health model, and to provide a web-based organizational model to obtain an adequate patient empowerment in order to optimize the access and continuity of care through the integration of primary and secondary care. This was planned to be obtained by means of knowledge management and professional skills. Type 2 diabetes mellitus was the chronic disease selected by the Province of Bergamo; 35 subjects were identified by their Primary Care Physicians (MAP); 27 of them signed informed consent.

Treviglio - Bergamo & LISPA - Regione Lombardia NATHCARE Team.

<sup>1</sup> A.O. Treviglio.

<sup>2</sup> ASL Bergamo.

<sup>3</sup> LISPA - Regione Lombardia.

Patients were followed according to the local protocol of chronic care management. Anthropometric data, glycemic control, lipid profile, microalbuminuria and blood pressure were recorded at baseline and at each follow-up (the final after  $13 \pm 2$  months). It was also developed a platform for telemedicine, named TLCO. Comparison between baseline data and conclusive evaluation indicates a fairly good stability of the average values in the studied population. NATHCARE allowed the possibility of a greater collaboration between territorial health system and the hospital; TLCO tools improved decisions about diagnostic and therapeutic questions, completely manageable by MAPs, thus reducing the number of admissions to hospital evaluations, and supporting the stability of the patients' clinical condition.

**Key words** Type 2 diabetes mellitus, Chronic care model, Research network, Health services, Telemedicine.

## INTRODUZIONE

Ad ogni aumento della speranza di vita corrisponde una crescita della percentuale di popolazione anziana, con un incremento della prevalenza delle malattie croniche e della necessità di cure a lungo termine, e conseguente significativo impatto sulla sostenibilità dei servizi sanitari. Migliorare il controllo e la prevenzione della cronicità è un'importante sfida collegata al fenomeno dei cambiamenti demografici. Il cambiamento socio-demografico ed epidemiologico nell'area dello spazio alpino comporta sempre più l'esigenza di riorganizzare i servizi ottimizzando la qualità assistenziale, specie in contesti come quelli montani e pedemontani che presentano maggiori problematiche dal punto di vista logistico.

Il progetto NATHCARE<sup>(1)</sup>, acronimo di Networking Alpine health for Continuity of CARE ([www.nathcareproject.eu](http://www.nathcareproject.eu)), è nato nell'ambito del programma di cooperazione territoriale europea "Spazio Alpino 2007-2013"<sup>(2)</sup>, capitalizzando l'esperienza acquisita attraverso il progetto ALIAS<sup>(3)</sup>. Mira a creare una rete transnazionale di sistemi sanitari che si basa sulla centralità della persona nell'assistenza, attorno alla quale si vogliono costruire ed offrire servizi più efficaci, tramite la condivisione di risorse, esperienze e migliori pratiche tra 11 partner di 6 paesi dell'arco alpino (Figura 1).

La sperimentazione del servizio NATHCARE si articola presso i siti pilota (Figura 2), che hanno l'obiettivo di elaborare approcci innovativi basati su una maggiore integrazione tra cure primarie e secondarie

centrate sul paziente e supportate da strumenti informatici. L'Azienda Ospedaliera di Treviglio e l'ASL di Bergamo sono stati selezionati tra i siti pilota, avendo già acquisito larga esperienza nella gestione integrata del DMT2, in una fruttuosa collaborazione tra medici specialisti e Medici di Assistenza Primaria (MAP) presenti sul territorio.

Uno dei temi cardine di NATHCARE è proporre servizi che promuovano il miglioramento dell'accesso e della continuità del percorso assistenziale attraverso l'integrazione ospedale-territorio, coinvolgendo professionisti sanitari in base ai diversi livelli di cura, favorendo la condivisione della buona pratica clinica, accompagnando il paziente verso una maggiore consapevolezza e coinvolgimento nei momenti decisionali che riguardano la sua salute. Il progetto NATHCARE, attraverso strumenti di gestione della conoscenza, mira a definire, consolidare e validare un modello di cura basato sul concetto di "comunità locale", intesa come rete di soggetti ed enti coinvolti nel percorso di assistenza del paziente, promuovendo l'adozione di servizi orientati alla salute più rispondenti ai fabbisogni della collettività e dei sistemi sanitari. Il progetto ha lo scopo di offrire un modello per la gestione dei diversi aspetti in cui si articolano le cure a lungo termine attraverso tre direzioni:

- **Integrazione delle cure primarie:** definire un piano di cura unico del paziente in cui confluiscono le informazioni aggiornate di tutti i professionisti sanitari. S'intende, in questo modo, mettere al centro del percorso di cura il paziente che necessita di assistenza continua e coordinata attraverso l'utilizzo di uno strumento informatico denominato teleconsulto (TLCO).
- **Gestione della conoscenza:** rendere disponibili le competenze professionali che risiedono nella rete NATHCARE, valorizzandole. Si intende migliorare il livello del servizio, mirando ad elevati standard, grazie alla cooperazione tra gli enti che collaborano al progetto.
- **Patient empowerment:** aspetto essenziale nello sviluppo di NATHCARE. Accrescere la consapevolezza del paziente rispetto ai percorsi di cura, anche al fine di promuovere stili di vita favorevoli alla salute.

NATHCARE è stato supportato da una piattaforma informatica, nell'ambito della quale operano i professionisti sanitari, ma in cui i pazienti assumono un ruolo centrale. Esso rappresenta un peculiare esempio di telemedicina. La sanità elettronica, infatti, rappresenta una grande innovazione che può far progredire l'assistenza sanitaria e migliorare la qualità e

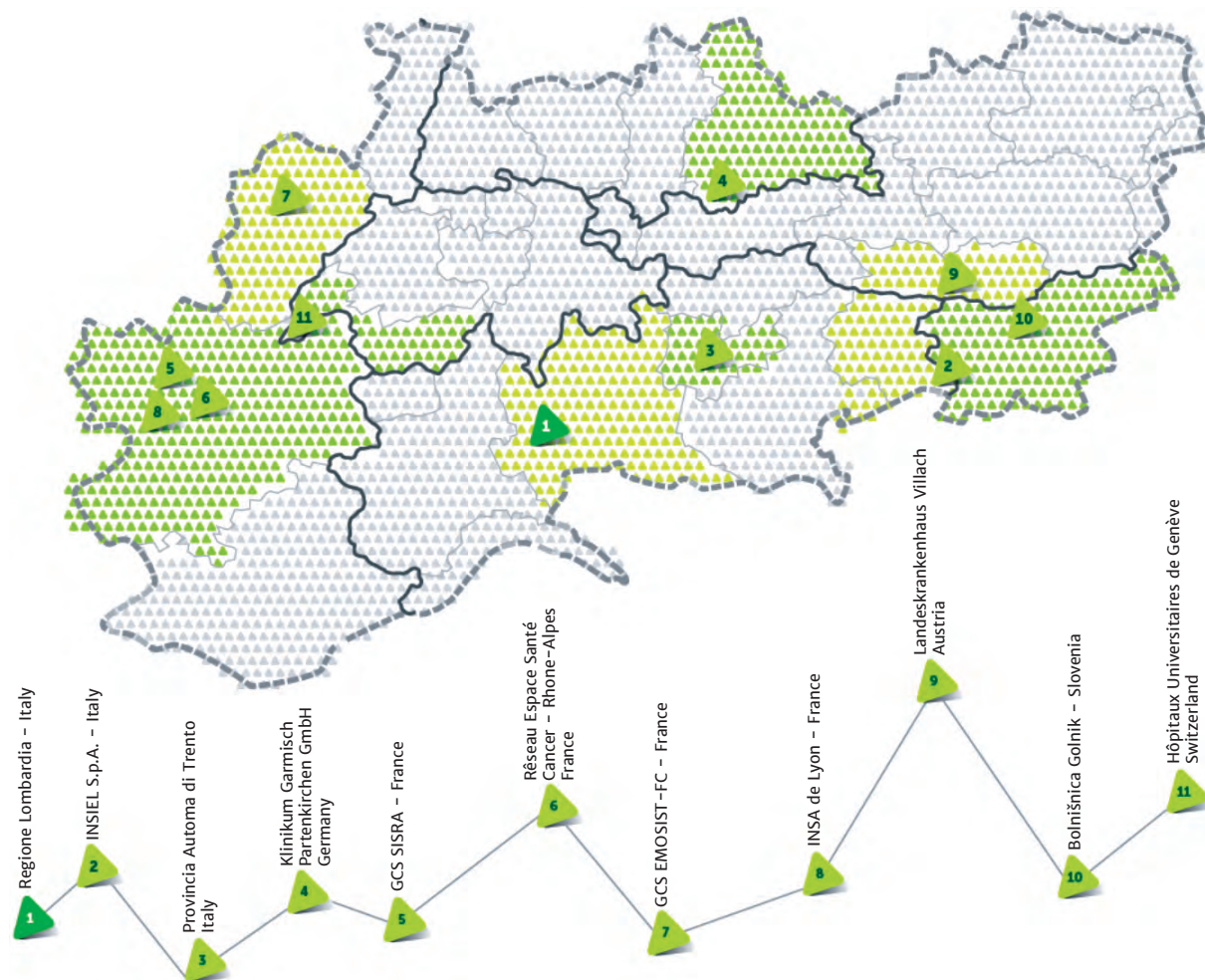


Figura 1 Posizione geografica dei partner del progetto NATHCARE.

### THE NATHCARE LOCAL HEALTHCARE COMMUNITIES

<p><b>LOMBARDIA</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Varese area: Varese Hospital and Local Health Care Unit (ASL) Varese</li> <li>Bergamo area: Bergamo Hospital and Local Health Care Unit (ASL) Treviglio hospital</li> </ol> <p><b>FRIULI VENEZIA GIULIA</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Alto Friuli: Tolmezzo Hospital, Gemona Hospital, and the Local Health Care Unit (ASS)</li> </ol>	<p><b>TRENTINO</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Community Valley Giudicarie: Tione di Trento Hospital, Family Planning Centre and Healthcare Trust of the Autonomous Province of Trento (APSS)</li> </ol> <p><b>RHÔNE-ALPES</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Grenoble Hospital, Hôpital Privé Drôme Ardèche (Valence), Centre Léon Bérard (Lyon) and Clinique Mutualiste de Saint Etienne</li> </ol>	<p><b>BAVARIA</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Garmisch-Partenkirchen Medical Centre</li> </ol> <p><b>CARINTHIA</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Villach Hospital</li> </ol> <p><b>SLOVENIA</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Golnik Clinic</li> </ol> <p><b>GENEVA CANTON</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Geneva University Hospitals</li> </ol>
--	--	---

Figura 2 Siti pilota partecipanti al progetto NATHCARE, suddivisi per regione di appartenenza.

l'efficacia dei servizi offerti. Essa garantisce consistenti guadagni in termini di produttività e permetterà in futuro la costruzione di sistemi sanitari avanzati sempre più profilati sulle esigenze dei cittadini. Per diversi decenni, l'Unione Europea ha promosso programmi di ricerca sul tema. Numerosi risultati di questi sforzi sono già stati testati e messi in pratica (si veda ad es. il progetto EpSOS<sup>(4)</sup>). L'Europa, pertanto, gioca un ruolo fondamentale nell'utilizzazione delle tecnologie digitali ai fini dell'assistenza sanitaria di base. Questo fenomeno riflette una tendenza globale in quanto i servizi sanitari devono affrontare nuove sfide di portata sovranazionale, tra le quali<sup>(5,6)</sup>:

- una crescente domanda di servizi sanitari e sociali;
- una significativa evoluzione qualitativa della domanda stessa;
- il cambiamento nel sistema di fornitura del servizio stesso;
- la crescente mobilità dei pazienti e del personale sanitario, che sta dando vita ad una sorta di "hospital shopping".

I significativi progressi tecnologici nel settore delle telecomunicazioni e delle tecnologie informatiche, biomediche e diagnostiche in ambito sanitario hanno determinato, da un lato, un notevole miglioramento in termini di risparmio di tempo, di qualità del servizio e di benefici per la salute e, dall'altro, un uso più efficiente delle risorse a disposizione<sup>(7,8)</sup>. La telemedicina non è un trattamento alternativo volto a sostituire il tradizionale rapporto medico-paziente. Piuttosto essa rappresenta uno strumento che è complementare ad esso, volto a migliorare la fornitura di servizi sanitari ed a ridurre i limiti intrinseci legati principalmente alla distanza tra paziente e medico.

## MATERIALI E METODI

Nella rete del progetto NATHCARE, Regione Lombardia ha selezionato l'ASL di Bergamo e l'Azienda Ospedaliera di Treviglio per la gestione della cronicità, rappresentata dal DMT2, patologia a vasto impatto sociale, con prevalenza in progressivo aumento, per cui è indispensabile l'interazione tra tutte le varie figure professionali sanitarie interessate, unitamente ad un consapevole coinvolgimento dei soggetti stessi portatori di tale patologia cronica. La rete NATHCARE ha inteso sviluppare i processi di integrazione ospedale-territorio, attraverso l'utilizzo della propria piattaforma informatica a cui hanno avuto accesso sanitari del Team Diabetologico Ospedaliero (TDO) dell'U.O. Malattie Metaboliche e Diabetologia dell'A.O. Treviglio, unitamente alla Direzione Sanitaria e ad alcuni MAP (N=4) dell'ASL di Bergamo. Questi attori sono stati coinvolti per l'implementazione della piattaforma NATHCARE, allo scopo di facilitare tutti quei percorsi informativi e comunicativi ritenuti utili ad ottimizzare la gestione integrata dei soggetti portatori di DMT2 senza complicanze evolutive della malattia e in controllo metabolico adeguato al momento dell'arruolamento, confrontando gli outcomes raggiunti al termine del progetto.

La piattaforma informatica ha messo a disposizione servizi innovativi per incrementare la continuità assistenziale, favorendo la comunicazione e condivisione di informazioni, per creare una forte integrazione e sinergia tra tutti gli operatori sanitari coinvolti nel percorso assistenziale e con lo stesso paziente, affinché diventi soggetto attivo nei processi decisionali che riguardano la sua salute. Una particolare applicazione (TLCO) è stata appositamente ideata con lo scopo di realizzare una assistenza sanitaria integrata centrata sul paziente, al fine

**Tabella 1** Criteri di inclusione e di esclusione all'arruolamento allo studio.

CRITERI DI INCLUSIONE	CRITERI DI ESCLUSIONE
ETÀ < 75 ANNI	Pazienti con DMT1
HBA1C < 7.5%	Diabete gestazionale
COMPLICANZE CRONICHE ASSENTI O STABILIZZATE	DMT2 scompensato o con complicanze evolutive
ANAMNESI NEGATIVA PER RECENTI (<6 MESI) EVENTI ISCHEMICI MAGGIORI	Pazienti con condizioni di urgenza e criticità clinica
TERAPIA CON SOLA DIETA O CON ANTIDIABETICI ORALI	Terapia insulinica

**Tabella 2** Elenco dei dati clinici registrati per il progetto NATHCARE.

DATI REGISTRATI	DESCRIZIONE
DATI ANTROPOMETRICI	Peso (Kg) Altezza (cm) Indice di massa corporea (Kg/m <sup>2</sup> ) Circonferenza vita (cm)
PARAMETRI DI LABORATORIO	Glicemia basale (mg/dl) HbA1c (%) Microalbuminuria (mg/dl) Colesterolo totale (mg/dl) HDL (mg/dl) LDL calcolato (mg/dl) Trigliceridi (mg/dl)
VALORI PRESSORI	Pressione arteriosa sistolica, mmHg Pressione arteriosa diastolica, mmHg

di favorire decisioni diagnostico-terapeutiche gestibili direttamente dai MAP, per ridurre il numero di accessi impropri all'ambulatorio specialistico. A tal fine, all'inizio dello studio, i MAP hanno identificato 35 soggetti portatori di DMT2 seguiti dal vigente

protocollo provinciale di Gestione Integrata, ritenuti arruolabili secondo i criteri riassunti in tabella 1. Di questi, 27 hanno firmato il consenso informato. Per ogni paziente, sia al basale che al follow-up conclusivo, sono stati valutati e registrati nella cartella elettronica MyStar Connect i dati contenuti in tabella 2.

## RISULTATI E DISCUSSIONE

In tabella 3 sono riportati i dati della popolazione al basale e al follow-up conclusivo (dopo 13 ± 2 mesi). Alla visita basale, 23 pazienti (85%) risultavano in terapia con ipoglicemizzanti orali, mentre 4 soggetti (15%) mantenevano buon controllo glicometabolico mediante terapia dietetico-comportamentale. Solamente 2 pazienti presentavano in anamnesi eventi ischemici maggiori, ma sono stati ritenuti arruolabili nello studio in quanto l'evento risultava datante da oltre 6 mesi, con quadro clinico ben stabilizzato. Durante il periodo di osservazione, peraltro, 4 pazienti hanno presentato la comparsa di complicanze d'organo legate alla malattia diabetica. Per 8 pazienti (30%) è stato ne-

**Tabella 3** Caratteristiche cliniche dei pazienti studiati all'inizio e al termine dell'osservazione. I dati sono espressi come media (DS).

	BASALE	FOLLOW-UP	T VALUE*	P*
ETÀ, ANNI	63,6 (7,01)	—	—	
UOMINI, %	18 (66,7)	—	—	
DONNE, %	9 (33,3)	—	—	
DURATA DELLA MALATTIA, ANNI	8,44 (7,56)	—	—	
HBA1C, % HBA1C, MMOL/MOL	6,61 (0,76) 49 (0,6)	6,50 (0,56) 48 (0,38)	0,62	0,54
GLICEMIA BASALE, MG/DL	124,78 (22,42)	125,73 (25,89)	-0,54	0,59
PESO, KG	74,89 (11,41)	74,65 (11,66)	0,34	0,74
INDICE DI MASSA CORPOREA, KG/M <sup>2</sup>	27,03 (3,86)	26,98 (3,78)	0,63	0,53
COLESTEROLO, MG/DL	187,12 (30,73)	176,40 (27,94)	1,54	0,14
HDL, MG/DL	52,16 (12,94)	51,92 (10,22)	0,14	0,89
LDL, MG/DL	110,56 (24,66)	103,69 (23,94)	0,62	0,54
TRIGLICERIDI, MG/DL	121,52 (39,99)	108,84 (59,28)	0,64	0,53
MICROALBUMINURIA, MG/DL	10,18 (14,70)	12,67 (15,13)	-1,97	0,07
PRESSIONE ARTERIOSA SISTOLICA, MMHG	134,23 (14,48)	132,88 (11,68)	0,31	0,76
PRESSIONE ARTERIOSA DIASTOLICA, MMHG	75,46 (8,73)	74,23 (8,57)	0,99	0,33



**Tabella 4** Confronto per genere, relativamente ai parametri (età, durata di malattia, BMI) ad inizio studio.

CONFRONTO PER GENERE, PER ETÀ, DURATA MALATTIA, BMI INIZIALE - TEST T DI STUDENTI PER CAMPIONI INDIPENDENTI	VALORE DI T	GRADI DI LIBERTÀ	P (TEST A DUE CODE)	DIFFERENZA MEDIA	ERRORE STANDARD DIFFERENZA	IC 95%
ETÀ	1,132	25	0,269	3,222	2,847	(-2,64-9,087)
DURATA MALATTIA	1,433	25	0,164	4,333	3,024	(-1,89-10,56)
BMI INIZIALE	- 0,561	25	0,580	- 0,8944	1,5955	(-4,18-2,39)

cessario una modifica della terapia; per 4 di loro a causa di un peggioramento del compenso metabolico. Sono stati confrontati i dati al basale ed al follow up mediante Test t di Student al fine di valutare eventuali cambiamenti significativi. Sono stati anche confrontati i dati per genere, relativamente a età, durata di malattia e BMI al fine di dimostrare l'assenza di differenze nei parametri antecedenti lo studio (Tabella 4).

Come rilevabile dalla tabella 3, non si sono registrate variazioni significative dei parametri clinici, in relazione al breve tempo di osservazione ( $13 \pm 2$  mesi) ed alla bassa numerosità del campione (27 pazienti) in soggetti, peraltro, con DMT2 già ben controllato. Non sono emerse neppure differenze di genere nei soggetti arruolati, relativamente ai parametri anagrafici, alla durata di malattia e al BMI (Tabella 4). L'obiettivo dello studio, comunque, non risiedeva tanto nell'ottenere eventuali migliori outcomes clinici, quanto nel validare una piattaforma informatica in grado di permettere una agevole comunicazione di dati clinici condivisi tra MAP e specialisti, utilizzando in caso di necessità lo strumento TLCO per acquisire una "second opinion" specialistica in tempi molto contenuti (entro 24 ore). I pazienti hanno potuto così trarre beneficio da decisioni condivise tra ospedale e territorio, senza la necessità di doversi recare personalmente alla sede ospedaliera, condividendo direttamente con il loro Medico Curante eventuali variazioni terapeutiche e programmando i periodici controlli. Ciò ha portato ad una riduzione degli accessi (propri e impropri) alla sede specialistica ospedaliera, con risparmio di risorse: costi diretti (sanitari e non sanitari), costi indiretti (p. es.: perdita di produttività), costi intangibili (quelli sostenuti dall'individuo per il fatto di trovarsi in uno stato di non perfetta salute, che non possono essere misurati direttamente, né valutati in termini quantitativi assoluti).

## CONCLUSIONI

La creazione di una rete integrata tra professionisti di diverse tipologie come Medico Specialista e MAP è stato un requisito fondamentale per lo sviluppo del progetto: essa ha garantito qualità al servizio tramite l'apporto di differenti competenze, conoscenze e professionalità al percorso condiviso di cura ed assistenza del DMT2. Questo approccio ha costituito una spinta al cambiamento nell'attuale piano organizzativo rivolto ad una maggior integrazione tra ospedale e territorio. Il cambiamento organizzativo e la costituzione di questa rete sono stati possibili grazie all'impiego di nuove tecnologie quali la piattaforma per i TLCO, ampiamente utilizzata da MAP e Specialista per le consulenze, diminuendo accessi impropri alla struttura ospedaliera. La piattaforma informatica ha infatti svolto una funzione fondamentale nell'organizzazione, sostegno ed interconnessione di tutti i processi coinvolti nel percorso assistenziale. Il paziente inoltre ha assunto un ruolo attivo in questa rete di comunità locali contribuendo in prima persona all'interazione tra il territorio e la struttura ospedaliera. Una fondamentale caratteristica del progetto NATHCARE, che lo rende peculiare nel suo genere, riguarda la dimensione geografica dello stesso. Hanno infatti partecipato numerosi centri appartenenti a regioni e nazioni diverse ed ognuno si è occupato di una patologia cronica differente. Questo modus operandi ha permesso il confronto tra vari approcci alle cronicità, con l'unico obiettivo di risolvere problemi e bisogni comuni. NATHCARE ha permesso tutto ciò proponendo un modello organizzativo e tecnologico condiviso, adattabile a diversi contesti clinici, politici, economici ed organizzativi al quale diverse realtà territoriali contribuiscono nella loro specificità.

**FONTE DI FINANZIAMENTO**

NATHCARE ha ricevuto finanziamento da Regione Lombardia, capofila del progetto, con cofinanziamento dal Programma Europeo Spazio Alpino.

**CONFLITTO DI INTERESSI**

Nessuno.

**BIBLIOGRAFIA**

1. [www.nathcareproject.eu](http://www.nathcareproject.eu) (visitato il 29/10/2015).
2. [www.alpinspace.eu](http://www.alpinspace.eu) (visitato il 29/10/2015).
3. [www.aliasproject.eu](http://www.aliasproject.eu) (visitato il 29/10/2015).
4. [www.epsos.eu](http://www.epsos.eu) (visitato il 29/10/2015).
5. Buccoliero L, Caccia C, Nasi G. e-he@lth. Percorsi di implementazione dei sistemi informativi in sanità. McGraw-Hill, Milano, 2005.
6. Guarda P. Fascicolo sanitario elettronico e protezione dei dati personali, Università di Trento, Trento 2011 (reperibile anche da: [eprints.biblio.unitn.it/archive/00002212/](http://eprints.biblio.unitn.it/archive/00002212/)).
7. Beeuwkes Buntin M, Burka MF, Hoaglin MC, Blumenthal D. The Benefits Of Health Information Technology: a Review of The Recent Literature Shows Predominantly Positive Results. *Health Affairs* 30:464-471, 2011.
8. Bitton A, Flier LA, Jha AK. Health Information Technology in the Era of Care Delivery Reform. To What End? *JAMA* 307:2593-94, 2012.

## Ipoglicemia da Levofloxacin

### A case of hypoglycemia caused by Levofloxacin



L.E. Mantovani<sup>1</sup>

#### RIASSUNTO

Paziente diabetica in trattamento con Glibenclamide 2,5 mg più Metformina 400 mg × 3/die, 2 gg. Prima dell'intervento di BPAC e S.V.A., inizia terapia con analogo rapido (Lispro, 5 U. × 3/die). In seguito a comparsa di focolaio bronco-pneumonico viene iniziata terapia con fluorochinolone (Levofloxacin, 500 mg × 1/die). In seconda e terza giornata la paziente accusa ripetute ipoglicemie non severe e sintomatiche per cui viene dapprima sospesa la terapia insulinica, e successivamente quella antibiotica. Il giorno seguente le glicemie ritornano elevate e viene ripresa la normale terapia insulinica.

**Parole chiave** Levofloxacin, Ipoglicemia.

#### SUMMARY

Diabetic patient in treatment with Glyburide 2,5mg and Metformine 400 mg × 3/die, after CABG and Aortic Valve Replacement, begins therapy with Lispro (5 U. × 3/die). After appearance of bronchial pneumonia, therapy with fluoroquinolones (Levofloxacin, 500 mg × 1/die). In the second and third day of treatment, the patient reports a number of non-severe and symptomatic hypoglycaemias, so that firstly the insuline therapy, and then the antibiotic therapy, are suspended. The day after, glycemia is back to high levels and usual insulin therapy is resumed.

**Key words** Levofloxacin, Hypoglycemia.

#### STORIA CLINICA

P.F., 70 anni, sposata, un figlio, casalinga, razza caucasica. Non fuma, non beve alcolici. Normopeso (BMI 23,5 kg/mq). Menopausa fisiologica a 51 anni.

<sup>1</sup> Dipartimento di Medicina Interna e Diabetologia, Ospedale Carlo Poma, Mantova.

Diabetica da circa 15 anni, in trattamento con Glibenclamide 2,5 mg più Metformina 400 mg, una compressa per 3 die. In non ottimale compenso glicometabolico (HBA 1c 7,8%). Ipertesa, in trattamento con aceinibitore più diuretico (ramipril 5 mg + idroclorotiazide 25 mg), con valori pressori nella norma (P.A. 135/80 mmHg). Cardiopatia ischemica, in terapia con nitroderivati (nitroglicerina) e antiaggreganti piastinici (ac. Acetilsalicilico 100 mg).

In seguito a S.C.A., viene ricoverata in reparto cardiologico, viene sottoposta a coronarografia e successivamente a duplice intervento di by-pass aorto-coronarico nonché di SVA (Sostituzione Valvolare Aortica). Due giorni prima dell'intervento, viene sospesa la terapia con ipoglicemizzante orale e iniziato trattamento insulinico sottocute con analogo rapido prima dei pasti (Lispro 5 U a colazione, 5 U a pranzo, 5 U a cena) con glicemie capillari ottimali.

Dopo 5 giorni dall'intervento, la paziente viene trasferita in un reparto di riabilitazione, cardiologica per eseguire ciclo riabilitativo, e prosegue la terapia insulinica prescritta (la terapia con ipoglicemizzanti orali era stata sospesa da circa 7-8 gg.). In questo reparto, comincia a manifestare tosse produttiva e iperpiressia, per cui viene contattato il collega pneumologo che fa eseguire un RX torace che evidenzia un focolaio broncopneumonico e prescrive un trattamento antibiotico con Levofloxacin 500 mg/die. Al secondo giorno di trattamento col fluorochinolone, la paziente accusa ipoglicemia (glicemia capillare 48 mg %), manifestatasi con la classica triade di Whipple's. Ripristinata l'euglicemia con la somministrazione di saccarosio per os (15 g × 2), dopo qualche ora la paziente torna in ipoglicemia sintomatica (questa volta confermata da glicemia plasmatica di 62 mg %), risoltasi anche questa volta con l'assunzione di saccarosio per os (15 mg × 3). Dopo alcune ore, tuttavia, la paziente ritorna nuovamente in ipoglicemia (con i classici sintomi autonomici): (glicemia plasmatica 58 mg %) ancora sintomatica, per cui oltre ad assumere nuovamente saccarosio viene infusa una glucosata 500 ml al 10%.

Le tabelle 1 e 2 riassumono le glicemie capillari e plasmatiche della paziente, rispettivamente prima e dopo il trattamento con Levofloxacin:

**Tabella 1** Glicemie pre-trattamento.

A DIGIUNO	122 mg %
POST PRANDIALE (PRANZO)	184 mg %
POST PRANDIALE (CENA)	176 mg %

**Tabella 2** Glicemie post-trattamento.

A DIGIUNO	48 mg %
A DIGIUNO	50 mg %
A DIGIUNO	62 mg %
A DIGIUNO	52 mg %
A DIGIUNO	46 mg %
A DIGIUNO (SU SANGUE VENOSO)	58 mg %
A DIGIUNO (SU SANGUE VENOSO)	62 mg %
A DIGIUNO (SU SANGUE VENOSO)	48 mg %

Da notare che dopo la prima ipoglicemia era stata sospesa la terapia insulinica, che la paziente si alimentava normalmente e che tra una rilevazione glicemica e l'altra (circa 5/6 h) veniva somministrato saccarosio per os e/o glucosio e.v.

### ESAMI DI LABORATORIO

Gli esami laboratoristici, compresa la funzionalità renale, risultano nella norma. Viene dosato anche il C-peptide, che risulta essere di 1,6 nmol/L, quindi tale da non far pensare ad un possibile insulinoma. Faccio anche notare che la paziente in precedenza non aveva mai accusato ipoglicemie, che aveva continuato ad alimentarsi regolarmente e a non praticare attività fisica. Inoltre, non era stata fatta alcuna variazione terapeutica (a parte l'introduzione della Levofloxacin). In terza giornata, dopo alcune ore dal termine dell'infusione di glucosio, la paziente ritorna in ipoglicemia (48 mg %) sempre su sangue venoso e sempre sintomatica. A questo punto, sospettando che le ipoglicemie fossero state scatenate dal fluorochinolone, e prima di verificare altre possibili cause di ipoglicemia (come una difettosa contro regolazione... assunzione di ac. Alfa-lipoico...) lo faccio sospendere, sostituendolo

con la Amoxicillina. Dopo alcune ore dalla sospensione della Levofloxacin, le glicemie (sia capillari che plasmatiche) della paziente cominciano a risalire anche oltre i 200 mg %, sia pre che post prandiali, tant'è che viene ripristinata la precedente terapia insulinica. Ho quindi inoltrato una segnalazione di sospetta reazione avversa al servizio di farmacovigilanza.

### DISCUSSIONE

Non è ancora chiaro il meccanismo fisiopatologico per cui i fluorochinoloni riducono la glicemia, ma sembra sia dovuto al blocco dei canali del K<sup>+</sup> ATP dipendenti come per le sulfaniluree. Ciò inibisce un deflusso iperpolarizzante di potassio che fa diventare più positivo il potenziale elettrico della membrana. Si aprono quindi i canali del Ca<sup>2+</sup> per cui viene rilasciata insulina dalle Betacellule. È noto comunque che l'ipoglicemia viene definita tale quando i valori della glicemia su plasma venoso sono inferiori a 70 mg/dl e che la principale struttura deputata al rilevamento della glicemia è l'ipotalamo ventromediale. In letteratura sono stati segnalati alcuni casi di ipoglicemia, di cui uno anche fatale, sia in pazienti diabetici che non diabetici, dovuti ai fluorochinoloni (Levofloxacin, Gatifloxacin, Moxifloxacin, Ciprofloxacin)<sup>(1-6)</sup>. Sono stati segnalati anche casi di ipoglicemia da ceftriaxone, cotrimoxazolo, doxiciclina, isoniazide, piperacillina-tazobactam e linezolid (si veda l'Adverse Event Reporting System della Food and Drugs Administration).

### CONFLITTO DI INTERESSI

Nessuno.

### BIBLIOGRAFIA

1. Chou HW, Wang JL, Chang CH, Lee JJ, Shau WY, Lai MS. Risk of severe dysglycemia among diabetic patients receiving levofloxacin, ciprofloxacin, or moxifloxacin in Taiwan. *Clin Infect Dis* 57(7):971-80, 2013.
2. Catero M. Dysglycemia and fluoroquinolones: are you putting patients at risk? *J Fam Pract* 56(2):101-7, 2007.
3. Graumlich JF, Habis S, Avelino RR, Salverson SM, Gaddamanugu M, Jamma K, Aldag JC. Hypoglycemia in inpatients after gatifloxacin or levofloxacin therapy: nested case-control study. *Pharmacotherapy* 25(10):1296-302, 2005.
4. Kanbay M, Aydogan T, Bozalan R, Isik A, Uz B, Kaya A, Akcay A. A Rare but serious side effect of Levofloxacin: hypoglycemia in a geriatric patient. *Diabetes Care* 29(7):1716-7, 2006.
5. Mohr JF, McKinnon PS, Peymann PJ, Kenton I, Septimus E, Okhuysen PC. A retrospective, comparative evaluation of dysglycemias in hospitalized patients receiving gatifloxacin, levofloxacin, ciprofloxacin, or ceftriaxone. *Pharmacotherapy* 25(10):1303-9, 2005.
6. Wang S, Rizvi AA. Levofloxacin-induced hypoglycemia in a nondiabetic patient. *Am J Med Sci* 331(6):334-5, 2006.

## Utilizzo di liraglutide in paziente affetto da diabete mellito di tipo 2 sottoposto ad intervento di bendaggio gastrico

### Use of liraglutide in type 2 diabetes patient submitted to intervention of gastric banding



M.E. Malighetti<sup>1</sup>

#### RIASSUNTO

La chirurgia bariatrica è il metodo più efficace per il trattamento dell'obesità severa con effetti positivi anche sul controllo metabolico del paziente diabetico obeso. La maggior perdita di peso (tra 20-40% del peso iniziale) si ottiene tra i 18 ed i 24 mesi dall'intervento chirurgico, ma poi è considerato pressoché normale un recupero del 10-15% del peso minimo raggiunto dopo l'intervento stesso<sup>(1)</sup>.

Liraglutide è un analogo umano del GLP-1; è un farmaco ipoglicemizzante, a somministrazione sottocutanea giornaliera, che associa al miglioramento del controllo metabolico anche, in una certa percentuale di pazienti, calo ponderale, riduzione dei valori di pressione arteriosa e miglioramento della funzionalità beta-cellulare<sup>(2)</sup>.

Lo scopo di questo caso clinico è stato quello di valutare gli effetti della liraglutide in un paziente sottoposto ad intervento di chirurgia bariatrica che aveva ottenuto un'iniziale marcata perdita di peso, che assumeva terapia insulinica e presentava un controllo metabolico non ottimale.

Dopo circa 6 mesi dall'inizio della terapia con liraglutide e sospensione della somministrazione di insulina glargine, il paziente aveva ottenuto calo ponderale, riduzione della circonferenza vita, normalizzazione dell'emoglobina glicata ed un benessere soggettivo.

Un trattamento farmacologico mirato al controllo della sazietà può essere un'alternativa nel paziente con ridotta perdita di peso o ripresa del peso dopo intervento di chirurgia bariatrica, in assenza di incremento di effetti collaterali gastroenterici.

**Parole chiave** Incretine, Bendaggio gastrico.

#### SUMMARY

Bariatric surgery is the most effective method for treating severe obesity with positive effects on the metabolic control of obese diabetic patients. Most weight loss (between 20-40% of the initial weight) is obtained between 18 and 24 months after surgery, but a recovery of 10-15% of the minimum weight achieved after the surgery is considered almost normal.

Liraglutide is a human analogue of the native glucagon-like peptide-1; it is a once daily s.c. hypoglycaemic agent which associates the improvement of metabolic control with weight loss and blood pressure reduction together with an improvement of beta-cell functionality in a certain percentage of patients.

The aim of this case report was to evaluate the effects of liraglutide in a patient treated with insulin with a sub-optimal metabolic control who underwent bariatric surgery obtaining an initial marked weight loss.

After 6 months of treatment with liraglutide and suspension of insulin glargine, the patient showed weight loss, reduction of waist circumference, normalization of glycated haemoglobin and a subjective well-being.

A pharmacological treatment focused on controlling the satiety may be an alternative in patients with reduced weight loss or with weight regain after bariatric surgery but without an increase of gastrointestinal side effects.

**Key words** Incretins, Gastric banding.

#### STORIA CLINICA

Nel mese di maggio 2014, si è presentato alla mia osservazione per la prima volta il Sig. E.M. di 69 anni, affetto da diabete mellito di tipo 2 da circa 17 anni,

<sup>1</sup> Casa di Cura Ambrosiana, Cesano Boscone (MI).

obeso, recentemente sottoposto ad intervento di erniectomia discale, iperteso in triplice terapia antiipertensiva (amlodipina, telmisartan ed idroclortiazide), affetto da sindrome ansiosodepressiva talora trattato con ansiolitici.

Nel 2011 era stato sottoposto ad intervento di chirurgia bariatrica (bendaggio gastrico) per obesità grave non responsiva a terapia dietetica. Nei successivi due anni aveva continuato la terapia insulinica secondo schema basal bolus (lispro ai 3 pasti principali e glargine bedtime) in atto già prima dell'intervento. Nel 2013, grazie al miglioramento del compenso glicemico ed al calo ponderale ottenuto, era stata sospesa l'insulina lispro, mantenendo glargine bedtime associata a metformina. Visto il recente intervento di erniectomia discale, il paziente riferiva di essere motivato a perdere peso per cercare di migliorare la deambulazione e la capacità di svolgere le normali attività quotidiane. Andavo pertanto a proporre, previa ricerca bibliografica di casi trattati con chirurgia bariatrica e successivamente con GLP-1 agonisti<sup>(3)</sup> ed in considerazione dei dati riportati in letteratura per cui si confermava una riduzione media fino a 3,2 kg di peso dopo 26 settimane di trattamento con liraglutide, di avviare terapia con liraglutide sospendendo progressivamente la terapia insulinica basale, mantenendo metformina 850 tid<sup>(4)</sup>. Il paziente iniziava con un dosaggio di 0,6 mg di liraglutide al giorno per circa 10 giorni, per passare poi a 1,2 mg al dì.

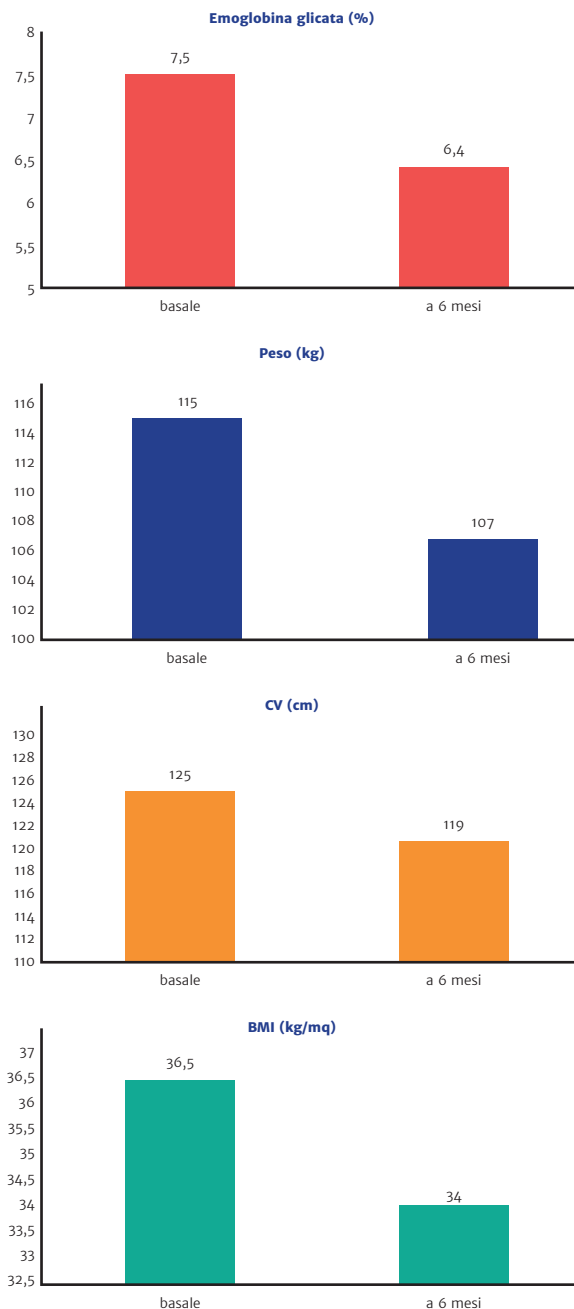
## ESAME OBIETTIVO

Il paziente, alto cm 177, pesava 115 kg (BMI 36,5 kg/mq) e presentava valori pressori non a target nonostante la terapia in atto. I valori di emoglobina glicata non erano a target (7,5%), mentre la funzionalità epatorenale risultava nei limiti di norma come anche l'assetto lipidico.

## RISULTATI

A distanza di circa 6 mesi, il paziente si presentava in ambulatorio riferendo un benessere soggettivo e negando la comparsa dei temuti effetti collaterali gastroenterici.

All'esame obiettivo si osservava una riduzione del peso di circa 8 kg (da 115 a 107 kg), con conseguente riduzione del BMI da 36,5 a 34 kg/mq, riduzione della circonferenza vita di 6 cm (da 125 a 119 cm) (Figura 1). Gli esami ematici confermavano un assetto lipidico accettabile, una buona funzionalità epatorenale e la normalizzazione dei valori di emoglobina glicata che da 7,5% passava a 6,4%.



**Figura 1** Riduzione dei valori di emoglobina glicata, peso, BMI e circonferenza vita (CV) dopo sei mesi di trattamento con liraglutide a 1,2 mg.

## CONCLUSIONI

Come noto, i pazienti trattati con chirurgia bariatrica ottengono la maggior parte del calo ponderale nei primi 18-24 mesi dall'intervento. Nel paziente da me osservato, si confermava tale trend che ha portato alla sospensione dell'insulina prandiale proprio entro i due anni dalla data dell'intervento di bendaggio gastrico.

Al fine di ottenere un ulteriore calo ponderale e soprattutto un'ottimizzazione del compenso glicemico, ho ritenuto potesse essere utile associare un analogo del GLP-1<sup>(5)</sup> temendo però che si presentassero effetti collaterali in particolare a livello gastrico, proprio per la tipologia dell'intervento chirurgico subito dal paziente nel 2011.

Gli Standard Italiani per la Cura del Diabete 2014 considerano, come peraltro ADA ed EASD, che il trattamento farmacologico del diabete tipo 2 deve tenere conto degli obiettivi terapeutici individualizzati in base alle caratteristiche cliniche delle persone con diabete, quali aspettativa di vita, durata della malattia, presenza di comorbidità, complicanze micro e macrovascolari e perdita di percezione dell'ipoglicemia.

Nel caso da me analizzato ho seguito in realtà una via contraria a quanto solitamente viene effettuato in ambulatorio, cioè ho fatto un passaggio da terapia mista con metformina e insulina basale a metformina e GLP-1 receptor agonist. Tale scelta è stata dettata dal desiderio sia espresso dal paziente che voluto dalla sottoscritta di assistere ad un adeguato calo ponderale oltre che di ottimizzare il compenso glicemico del paziente.

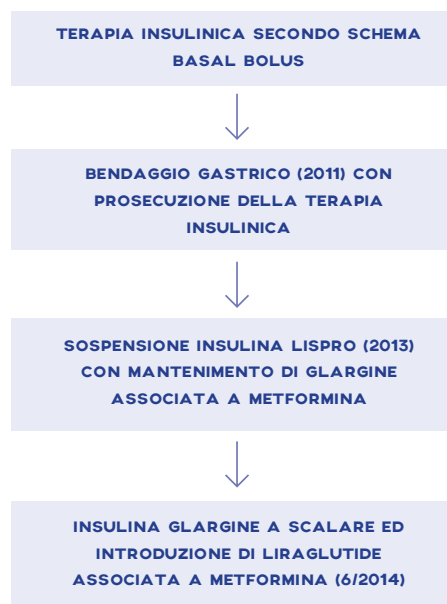
Avrei potuto ottenere un risultato simile sul compenso glicemico utilizzando probabilmente un qualunque altro agente ipoglicemizzante orale, sulfanilurea, pioglitazone, inibitore del DPP-IV, come viene sottolineato negli Standard Italiani per la Cura del Diabete dove vengono messi come seconda scelta tutti gli agenti ipoglicemizzanti orali, i GLP-1 RA e l'insulina basale, ma, proprio per cercare di ottenere anche calo ponderale, ho scelto la liraglutide.

Il timore che tale farmaco potesse provocare effetti gastrici indesiderati nel paziente sottoposto precedentemente a bendaggio gastrico mi ha inizialmente frenato. Ho svolto una ricerca bibliografica ed ho trovato in letteratura un solo lavoro pubblicato da un gruppo di ricercatori brasiliani che segnalava tale approccio terapeutico in pazienti sottoposti a intervento di chirurgia bariatrica. Ho pertanto ricontattato il paziente che avevo già allertato riguardo la possibilità di una terapia che lo avrebbe aiutato nel raggiungimento del duplice obiettivo e l'ho seguito telefonicamente nelle prime settimane di terapia per il timore che insorgessero effetti collaterali a livello gastroenterico.

Il paziente non ha mai segnalato comparsa di tali effetti collaterali in particolare a livello gastrico, ma anzi ha apprezzato la sensazione di sazietà che gli ha permesso di ridurre l'apporto di cibo e di sospendere

la terapia insulinica basale, ottenendo un buon compenso glicometabolico.

Si può quindi concludere che un trattamento farmacologico mirato al controllo della sazietà possa essere una valida alternativa nel paziente con ridotta perdita di peso o ripresa del peso dopo intervento di chirurgia bariatrica, senza andare ad incrementare gli effetti a carico del tratto gastroenterico. Liraglutide è quindi potenzialmente un farmaco capace di aiutare le persone obese a raggiungere e mantenere una significativa riduzione di peso oltre che a migliorare il compenso glicemico, diminuendo così le comorbidità collegate all'obesità<sup>(6)</sup>.



**Figura 2** Flowchart diagnostico - terapeutica riassuntiva.

## CONFLITTO DI INTERESSI

Nessuno.

## BIBLIOGRAFIA

1. Odom J, Zalesin KC, Washington TL, Miller WW, Hakmeh B, Zarembo DL, Altattan M, Balasubramaniam M, Gibbs DS, Krause KR, Chengelis DL, Franklin BA, McCullough PA. Behavioral predictors of weight regain after bariatric surgery. *Obes Surg* 20(3):349-56, 2010.
2. Nauck M, Frid A, Hermansen K, Shah NS, Tankova T, Mitha IH, Zdravkovic M, Ring M, Matthews DR; LEAD-2 Study Group. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabetes Care* 32(1):84-90, 2009.

3. Pajacki D, Halpern A, Cercato C, Mancini M, De Cleve R, Santo MA. Short-term use of liraglutide in the management of patients with weight regain after bariatric surgery. *Rev Col Bras* 40(3): 191-5, 2013.
4. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B; American Diabetes Association; European Association for Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 32(1):193-203, 2009.
5. Astrup A, Carraro R, Finan N, Harper A, Kunesova M, Lean ME, Niskanen L, Rasmussen MF, Rissanen A, Ssner S, Savolainen MJ, Van Gaal L; NN8022-1807 Investigators. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Int J Obes (Lond)* 36(6):843-54, 2012.
6. Bailey CJ. New therapies for diabetes. *Curr Diab Rep* 9(5):360-7, 2009.



## NEWSLETTER

N. 14

## Newsletter ANNALI AMD

**ANNALI AMD****Direttore**

Paolo Di Bartola

**Componenti**

Giuseppe Armentano

Rocco Bulzomi

Katherine Esposito

Edoardo Mannucci

Andrea Nogara

**Consulenti esterni**

Antimo Aiello

Riccardo Candido

Antonino Cimino

Marina Maggini

Illiario Meloncelli

Alberto Rocca

Giacomo Vespasiani

**Consulenti esterni****CORESEARCH**

Antonio Nicolucci

Maria Chiara Rossi

**Referente CDN**

Antonio Ceriello

**Referente Fondazione**

Carlo B. Giorda

**CONTATTI****Segreteria**

Segreteria Nazionale AMD

Viale delle Milizie, 96

00192 Roma

Tel. 06.7000599

Fax: 06.7000499

segreteria@aemmedi.it

**ECM**

ecm@aemmedi.it

**Eventi**

eventi@aemmedi.it

Carissimi,

la **NUOVA CAMPAGNA RACCOLTA DATI ANNALI** è ufficialmente partita.

Siamo finalmente pronti per riprendere la raccolta degli indicatori AMD di qualità dell'assistenza a favore delle persone con diabete nel nostro Paese. Lo scenario nel quale ci troviamo ora ad agire in questa direzione è mutato nel tempo, la tutela della privacy e il tema della proprietà del dato sono diventati temi "caldi" la cui soluzione ha richiesto una pausa di riflessione ed una approfondita analisi. Le modalità di gestioni di tali "delicati e cruciali" aspetti è stata identificata, quindi... **tutti a bordo si parte!!!!** È importante ricordare come il nuovo database che andremo a realizzare, conterrà **10 anni** di storia della diabetologia italiana e sarà una fonte di dati ancora più preziosa del database precedente sia per la valutazione regolare della qualità dell'assistenza, sia come fonte di dati a fini di ricerca. Proprio nella direzione della ricerca assistenziale partirà contemporaneamente alla "Campagna Annali AMD" anche la prima estrazione dei dati nei 30 servizi del nostro Paese che fanno parte del progetto AMD Full Data Circle. Questi centri sono i centri che sono risultati i più virtuosi per la quantità e la qualità dei dati raccolti e che saranno in grado di offrire ad AMD la possibilità di valutare "non solo" indicatori di processo ed esito intermedio, ma tra le tante altre, anche informazioni su gli indicatori di hard outcome (Infarto, Ictus, Retinopatia, etc.).

Di seguito sono riportate le modalità per ottenere le autorizzazioni e quelle per l'estrazione e l'invio dei dati.

Ogni centro dovrà esportare il File Dati AMD dal 1 gennaio 2005 alla data dello scarico.

**Passi preliminari all'estrazione dei dati****1) Attivazione dei comitati etici**

AMD ha deciso da quest'anno di notificare il progetto ai **comitati etici** (CE) dei centri partecipanti. Questo è stato ritenuto uno step necessario per:

- conferire all'iniziativa il massimo rigore etico e formale;
- informare tutti i direttori generali dei centri aderenti della valenza scientifica e politica del progetto.

CORESEARCH (www.coresearch.it), il neo-costituito centro ricerche fondato dal dott. Antonio Nicolucci con sede a Pescara, è stata formalmente incaricata di preparare il protocollo dello studio e di eseguire le procedure di attivazione dei CE di tutti i centri partecipanti.

Tutti i centri che hanno aderito all'ultima campagna Annali saranno quindi contattati dal personale di CORESEARCH per richiedere ai principal investigator di ogni centro alcuni documenti da produrre per l'iter di approvazione del progetto.

I centri che non hanno partecipato alla edizione precedente degli Annali AMD possono aderire al network semplicemente contattando la segreteria AMD (segreteria@aemmedi.it), la quale attribuirà il codice centro AMD ad ogni nuova struttura partecipante e in tal modo cripterà l'identità del centro inviante i dati.

**Tabella 1** Annali 2012 – numero di centri analizzabili per regione dal 2004 al 2011.

REGIONE	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
LIGURIA	7	8	9	11	12	12	12	13
PIEMONTE/VAL D'AOSTA	20	25	23	27	26	27	27	27
LOMBARDIA	21	21	21	23	24	24	28	28
TRENTINO ALTO ADIGE	11	11	11	11	11	11	11	11
VENETO	31	33	33	38	38	38	38	39
FRIULI VENEZIA GIULIA	11	11	11	11	11	11	11	11
EMILIA ROMAGNA	25	25	25	25	25	25	25	27
TOSCANA	15	15	15	15	15	15	15	15
MARCHE	10	10	10	10	10	10	10	10
UMBRIA	9	9	9	9	9	9	9	9
LAZIO	18	19	19	21	20	21	22	24
ABRUZZO	10	11	12	12	13	13	13	13
MOLISE	2	2	2	2	2	2	2	2
CAMPANIA	10	11	11	13	14	13	16	17
PUGLIA	7	7	7	8	9	9	10	10
BASILICATA	2	2	2	2	2	2	2	2
CALABRIA	8	9	10	10	11	12	12	12
SICILIA	12	12	13	13	13	13	13	13
SARDEGNA	14	17	16	18	19	22	22	24

Vi chiediamo di informare in modo tempestivo AMD (Dott.ssa Elisa Nada, [segreteria@aemmedi.it](mailto:segreteria@aemmedi.it), [ricerca-AMD@gmail.com](mailto:ricerca-AMD@gmail.com)) e CORESEARCH (Dott.ssa Riccarda Memmo, [memmo@coresearch.it](mailto:memmo@coresearch.it)) se, rispetto alla precedente edizione degli Annali sono state registrate:

- modifiche alla denominazione e/o ubicazione del centro;
- modifiche al nominativo da indicare al comitato etico come principal investigator (ovvero il responsabile del progetto per ciascun centro, non necessariamente il primario);
- modifiche ai recapiti telefonici e email dei principal investigator.

## 2) Aggiornamento del sistema informatico (necessario solo per i centri del Full Data Circle)

Oltre all'attivazione dei CE, per i centri del Full Data Circle sarà indispensabile un aggiornamento del sistema informatico. Per tale scopo i principal investigator dovranno mettere l'unità di gestione dei sistemi informatici della propria Azienda in contatto con Meteda, l'azienda informatica produttrice dei software per l'estrazione ed invio dei dati al portale AMD.

Questo passaggio oggi è indispensabile solo per i partecipanti al progetto FULL DATA CIRCLE. Per tutti gli altri l'aggiornamento non è urgente visto che il sistema funziona come in precedenza.

AMD, CORESEARCH, il coordinatore Dr. Paolo Di

Bartolo e i tutor regionali sono a vostra completa disposizione per chiarimenti o supporto.

La sfida è quella di replicare o persino superare i numeri dei centri partecipanti della precedente edizione (Tabella 1).

Infine ci preme ricordare come la creazione di un database aggiornato con i dati dal 2005 al 2016 debba essere da tutti considerata una priorità della nostra società scientifica, per continuare il per-

corso avviato nel 2006 ed avere a disposizione uno strumento potentissimo di analisi di dati a fini del miglioramento della qualità dell'assistenza e a fini di ricerca.

Il Presidente AMD

NICOLETTA MUSACCHIO

Il Presidente Fondazione AMD

ANTONIO CERIELLO

Il Direttore Gruppo Annali

PAOLO DI BARTOLO

## LA RETE DI RICERCA



## Newsletter n. 30 gennaio 2016

Cari amici,  
prima di darvi il consueto aggiornamento sull'attività della Rete vi auguriamo che questo 2016 possa portare tante novità, che speriamo possano coinvolgerci direttamente. La Rete di Ricerca sta seguendo al momento due grossi studi, lo studio DYDA 2 trial in collaborazione con l'ANMCO e lo studio GENIR, studio indipendente della Fondazione AMD. Di altri studi ormai conclusi come lo studio Beta Decline o il Subito DE i risultati sono in corso di elaborazione e/o pubblicazione. Di seguito vi dettagliamo la situazione degli studi in corso.

## Studio Accept D

Vi ribadiamo nuovamente, come detto nelle precedenti newsletter, che a causa del fallimento del Consorzio Mario Negri sud si sta cercando una soluzione per trovare un nuovo promotore. Nel frattempo, chiediamo ai servizi partecipanti di continuare a svolgere la loro attività di ricerca raccogliendo accuratamente i dati nelle CRF, mantenendoli presso i propri centri senza spedirli più al Consorzio Mario Negri Sud fino a nuove disposizioni. Anche i data manager devono portare a termine la loro attività di raccolta dati in CRF come da accordi contrattuali, che continueranno ad essere rispettati.

## DYDA 2 trial

Dei 21 centri partecipanti, 18 sono stati attivati e quasi tutti hanno iniziato le attività di reclutamento con esiti differenti. I tre servizi che ancora non sono attivati hanno subito rallentamenti dovuti ai loro Comitati Etici in fase di ricostituzione. Ad oggi, sono stati arruolati 48 pazienti (vedi il dettaglio nel report pubblicato nella colonna di destra).

Vi ricordiamo che lo studio, promosso dalla Fondazione AMD in modo paritario con la Fondazione HCF per il tuo cuore (ANMCO), prevede l'arruolamento di 186 pazienti con diabete di tipo 2 e disfunzione sistolica asintomatica. L'obiettivo primario di questo studio è di valutare l'effetto di linagliptin 5 mg/die rispetto al placebo sulla funzione sistolica ventricolare sinistra in pazienti diabetici di tipo 2 con geometria

PRINCIPAL INVESTIGATOR	NUMERO PAZIENTI ARRUOLATI	DATA ATTIVAZIONE CENTRO
DOTT. GIAMPAOLO MAGRO	1	03/07/2015
DOTT. ROBERTO TREVISAN	0	03/07/2015
DOTT. ANTONINO CIMINO	0	09/07/2015
DOTT. PIERMARCO PIATTI	0	10/09/2015
DOTT. STEFANO GENOVESE	0	03/07/2015
DOTT. ALBERTO AGLIALORO	3	06/07/2015
DOTT.SSA VALERIA MANICARDI	0	11/09/2015
DOTT.SSA CRISTIANA M. BAGGIORE	0	10/09/2015
DOTT. GIUSEPPE FATATI	1	14/10/2015
PROF. SANDRO GENTILE	5	15/09/2015
PROF. SALVATORE DE COSMO	6	07/07/2015
PROF. DOMENICO CUCINOTTA	0	09/12/2015
DOTT. CARLO BRUNO GIORDA	14	14/07/2015
DOTT. GIOVANNI CIOFFI	13	20/07/2015
DOTT. RICCARDO CANDIDO	0	30/09/2015
PROF. MARCO COMASCHI	2	22/10/2015
PROF. SEBASTIANO SQUATRITO	3	17/09/2015
DOTT. PAOLO CALABRÒ	0	09/07/2015
TOTALE	48	

concentrica ventricolare sinistra e disfunzione sistolica asintomatica.

## Studio GENIR

Lo studio GENIR, studio sui predittori degli effetti degli agonisti del recettore del GLP-1 (GLP-1 RAs), è interamente finanziato e gestito dalla Fondazione AMD. L'obiettivo primario dello studio è quello di valutare, in una coorte di pazienti con diabete tipo 2, l'eventuale variazione rispetto al basale di alcuni parametri antropometrici dopo 12 mesi di trattamento con i GLP-1 RAs associandoli a potenziali predittori genetici e non genetici.

Per problemi logistici o legati all'approvazione di alcuni Comitati Etici locali, alcuni centri non possono più partecipare allo studio, mentre altri nuovi centri sono stati coinvolti ed in particolare i centri di Lanciano (dr.ssa Daniela Antenucci), di Catania (dr. Salvatore Piro), di Marsala (dr. Antonino Lo Presti), di Catanzaro (dr. Andreozzi) e di Pisa (dr. Graziano di Cianni).

La situazione attuale può essere riassunta nel report qui di seguito riportato.

CENTRE CODE	EXP PAT	VISIT V1
01 (CUCINOTTA)	35	6
02 (GIORDA)	35	6
03 (DE COSMO)	30	7
TOTAL	100	19

## Sviluppi futuri

### Studio Subito-DE follow up

Visto che lo studio ha portato alla pubblicazione di diversi articoli su riviste internazionali con IF e che i centri coinvolti erano motivati e propensi al follow up, si è deciso di portare avanti il progetto.

Si affiderà al dr. Giovanni Corona la stesura del disegno dello studio. I centri coinvolti nella fase uno verranno tenuti aggiornati non appena si avranno novità.

### Pubblicazioni future

Il terzo lavoro sui dati dello studio Subito DE scritto dal dr. Giovanni Corona dal titolo "Sexual dysfunction in type 2 diabetes at diagnosis: progression over time and drug and no-drug correlated factors" è sotto revisione alla rivista PlosOne.

Il dr. Carlo Giorda in collaborazione con il dr. Antonio Nicolucci, la dr.ssa Giuseppina Russo e il dr. Salvatore De Cosmo sta lavorando ad un nuovo articolo sui dati longitudinali emersi dallo studio Beta Decline. Il lavoro verrà presentato ad Acta Diabetologica.

## Raccomandazioni sulle pubblicazioni

Nel corso degli anni, AMD ha visto una crescita netta delle pubblicazioni internazionali su riviste a elevato impact factor, dove spesso il primo autore è un socio di AMD che si è impegnato in prima persona a scrivere. Diventa pertanto fondamentale far risaltare la presenza di AMD in queste pubblicazioni e, a questo scopo, è necessario creare un percorso chiaro e condiviso da tutti i soci che intendono impegnarsi nella scrittura di articoli che coinvolgono AMD.

Vi preghiamo quindi, nell'ottica di avere un database aggiornato delle pubblicazioni, di segnalarci eventuali lavori da voi scritti che non trovate citati sul sito Aemmedi. Riceverete a breve indicazioni sulle procedure da rispettare nel caso di pubblicazioni che coinvolgono AMD. Il rispetto di questi passaggi ci permetterà di non perdere di vista i lavori in cui AMD ha svolto un ruolo prioritario e servirà a dare maggiore lustro e risalto alla nostra attività scientifica.

## Survey interesse alla ricerca in AMD

Nel mese di dicembre è stata inviata a tutti i soci una mail alert per valutare l'interesse al futuro coinvolgimento nella Rete. Allegata alla mail vi era un brevissimo questionario da completare e rinviare alla mail della Rete (ricercaAMD@gmail.com).

Invitiamo chi è interessato (anche chi è già presente nell'elenco dei centri che afferiscono alla Rete!) e non l'ha ancora fatto a rispondere alle domande per poter essere poi contattato e inserito/confermato nella Rete. Vi ricordiamo che non esiste alcun tipo di limitazione legato alle caratteristiche della struttura dove si opera e che tutti possono dare il proprio contributo, secondo le proprie possibilità.

Chi fosse interessato può ancora partecipare allo studio GENIR facendone specifica richiesta e segnalandolo alla Rete.

In ogni caso e per qualsiasi domanda o informazione aggiuntiva restiamo a completa disposizione all'indirizzo della Rete di Ricerca [ricercaAMD@gmail.com](mailto:ricercaAMD@gmail.com).

Buon lavoro a tutti!

Domenico Cucinotta  
Giuseppina Russo  
Elisa Nada

Fondazione AMD - Viale delle Milizie, 96  
00196 Roma

Tel. 06.700.05.99 - Fax 06.700.04.99

<http://www.aemmedi.it>

Rete di ricerca AMD

Coordinamento rete:

Domenico Cucinotta, Giuseppina Russo, Elisa Nada  
E-mail: [ricercaAMD@gmail.com](mailto:ricercaAMD@gmail.com)

## IL PORTALE DIA&INT

Carissimi soci,

il portale DIA&INT, in pochissimo tempo, riporta già la registrazione di 180 diabetologi! Abbiamo già avuto dei contatti con le istituzioni e i riscontri sono stati ottimi: apprezzano in particolare il metodo di lavoro e l'ambizione dei risultati che intendiamo produrre. Siamo i primi, infatti, ad affrontare l'argomento della prioritizzazione delle attività del team diabetologico in modo così rigoroso e scientifico.

Cosa vogliamo ottenere con DIA&INT.

- **PDTA non calati dall'alto**

Vogliamo definire in modo preciso e validato le competenze/azioni specifiche per ognuno degli stakeholder coinvolti nella diabetologia, così da costruire PDTA non calati dall'alto, ma all'interno dei quali ognuno si possa riconoscere.

- **Meno autoreferenzialità**

Attraverso delle consensus di intere categorie vogliamo superare il ben noto ostacolo di protocolli calati dall'alto che, secondo noi, sono stati il principale motivo per cui i PDTA non sono mai stati realizzati.

- **Posizionamento intenzionale**

Questa modalità è quella che ci permette di passare da un posizionamento **naturale** (legato alla malattia) delle categorie professionali, a un posizionamento **intenzionale** (cioè, legato alle **competenze**).

DIA&INT può diventare un progetto importante e strategico per la diabetologia: la fase di cambiamento che i sistemi sanitari attraversano, su molti aspetti cruciali per noi, è in rapida evoluzione.

Ora, la carta più importante ce la giochiamo sul **tempo** e sul **numero di partecipanti**: disporre in tempi rapidi di un numero elevato di questionari compilati farà la differenza. Inoltre, la credibilità e il valore dei dati raccolti aumentano esponenzialmente all'aumentare del numero di partecipanti:

- i dati ci consentono di sostenere una posizione tanto più 'ufficiale', quanto più ci rappresentano in modo diffuso e pervasivo;

- sugli aspetti organizzativi non sono mai stati prodotti da nessuna società scientifica dei dati strutturati che hanno anche una indiscutibile validità statistica;
- ne deriva l'immagine di una società scientifica compatta, che vuole osservarsi e riflettere con spirito critico per migliorarsi e aumentare la qualità del prodotto salute, impegnando i soci in un progetto organizzativo complesso;
- non ci sono molti esempi di società scientifiche che, per essere propositive nei confronti delle Istituzioni, hanno lavorato, con attività impegnative per centinaia di soci, a un progetto organizzativo complesso.

Con questa comunicazione mi piacerebbe anticiparvi dei risultati, che, dalle prime analisi, si confermano davvero interessanti. Però, siccome le compilazioni sono ancora in corso, non voglio condizionarvi con anticipazioni che potrebbero farvi ragionare in modo meno 'spontaneo'.

Dall'analisi del database DIA&INT risulta che per ora molti soci hanno compilato uno o due questionari. Sono assolutamente consapevole che la compilazione è un'attività che richiede tempo e concentrazione e vi ringrazio per l'impegno e il coinvolgimento che state dimostrando.

*Vi ricordo che i questionari sono logicamente collegati e, per essere valorizzati, devono essere compilati tutti e tre.*

*Siamo certi che questo impegno ci permetterà di crescere come professionisti e di sedere ai tavoli Istituzionali e decisionali con il peso di un valore dimostrato e valutato secondo criteri di EBM.*

Saremo in grado, in finale, di dimostrare con numeri e fatti cosa vuol dire, e che significato rappresenta, fare ed essere un diabetologo.

Grazie e buon lavoro a tutti,

Nicoletta Musacchio

## GRUPPO TERAPIA INIETTIVA

## Scompenso metabolico, variabilità glicemica, ipoglicemia e lesioni cutanee da insulina: valutazione metodologica



a cura di S. Gentile  
per il Gruppo AMD-OSDI  
Tecniche Inietive

È ben documentato che scorrette tecniche di iniezione dell'insulina provocano lesioni cutanee. Queste sono principalmente rappresentate da lipoipertofia (LH) e lipoatrofia (LA), di rilevante importanza non solo da un punto di vista estetico ma soprattutto per gli effetti dannosi su compenso metabolico, su variabilità glicemica ed elevato rischio di ipoglicemia<sup>(1)</sup>. Su questo tema sono reperibili su Pubmed 1042 articoli digitando le parole chiave "injection technique of insulin".

Di recente sono stati pubblicati dati di una casistica di 225 adolescenti di tipi 1<sup>(2)</sup> ed in cui le lipodistrofie rappresentavano le lesioni cutanee più frequenti (28,9%) ed in particolare, all'interno di questa percentuale l'81,2% aveva LH, il 13,6% ecchimosi, il 4,5% iperpigmentazione nelle sedi di iniezione. In un'altra casistica di 500 diabetici tipo 1 indiani, pubblicata nel 2014<sup>(3)</sup>, viene confermato che le lesioni cutanee correlate con l'iniezione di insulina siano la forma più frequentedi dermatosi, raggiungendo le LH il 41%, le LA lo 0,6% e le iperpigmentazioni il 3%; tra queste due casistiche è immediatamente evidente la differente frequenza, specie per le lipoipertrofie. Sia in queste casistiche più recenti che in quelle pubblicate dal 1988 al 2013 colpisce la grande variabilità di frequenza di tali lesioni, tanto nei diabetici tipo 1 che in quelli tipo 2 insulino-trattati. Infatti, per casistiche di soli diabetici tipo1 la frequenza di LH varia dal 27,1<sup>(4)</sup> al 48,0%<sup>(5)</sup>, mentre per casistiche di soli pazienti tipo 2 o comprendenti sia il tipo 1 che il tipo 2 la frequenza varia dal 3,6<sup>(6)</sup> al 67%<sup>(7)</sup>.

I fattori che si associano alla formazione di aree lipoipertrofiche sono essenzialmente la ripetuta e pervicace iniezione in aree ristrette di pelle senza attuare una corretta rotazione delle sedi utilizzate per l'iniezione e l'uso ripetuto dello stesso ago per più volte<sup>(7)</sup> e, viceversa, le LH possono essere ben sporgenti sul piano cutaneo o piane e percepibili solo con un'attenta palpazione<sup>(7)</sup>. Ne deriva che senza un'analisi metodologicamente corretta di tutte le sedi d'iniezione, che

preveda ispezione e accurata palpazione, è possibile non riconoscere aree distrofiche e sottostimare la frequenza di LH. Nella maggior parte dei lavori pubblicati su tale tema, non viene descritta o viene accennata solo superficialmente la modalità di riconoscimento delle lesioni cutanee da iniezione d'insulina.

### MESSAGGIO CHIAVE

Per evitare la formazione di lesioni lipodistrofiche da iniezione di insulina bisogna:

1. insegnare ai pazienti a *guardare e palpare accuratamente* le sedi di iniezione;
2. insegnare a *ruotare sistematicamente* le sedi di iniezione;
3. la maggior parte lavori sulle lipodistrofie forniscono *informazioni metodologicamente non corrette ed incomplete* sulla frequenza di lipodistrofie nei diabetici insulino-trattati.

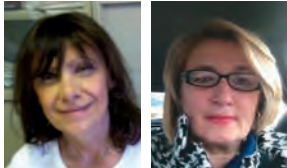
### BIBLIOGRAFIA

1. Gentile S., Giancaterini A., Cucco L., Lo Grasso G., Porcellati F., Laviola L. Raccomandazioni per una corretta tecnica iniettiva e per la prevenzione delle lipodistrofie e del rischio di punture accidentali. Il Giornale di AMD 18:209-217, 2015. <http://www.giornalediamd.it/Ricerca.aspx>.
2. Youssef RM et al. Cutaneous manifestations among Egyptian children and adolescents with type 1 diabetes. Egypt Pediatr Assoc Gazette 2015, <http://dx.doi.org/10.1016/j.epag.2015.10.001>.
3. Sawatkar GU, Kanvar AJ, Dogra S, Bhadada SK, Dayal D. Spectrum of cutaneous manifestations of type 2 diabetes mellitus in 500 south Asian patients. BJ Dermatol 171:1402-1406, 2014. doi: 10.1111/bjd.13077. Epub 2014 Nov 4.
4. K. Raile, V. Noelle, H.P. Schawarz, Insulin antibodies are associated with lipoatrophy but also with lipoipertrophy in children and adolescents with type 1 diabetes, Exp. Clin. Endocrinol. Diab 109:393-396. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11748486>, 2001.
5. Kordonouri O, Lauterborn R, Deiss D. Lipoipertrophy in young patients with Type 1 diabetes, Diab. Care 25:634, 2002. <http://care.diabetesjournals.org/content/25/3/634.1.long>.
6. Hauner H, Stockamp B, Haastert B. Prevalence of lipoipertrophy in insulin-treated diabetic patients and predisposing factors, Exp Clin Endocrinol Diab 104:106-110, 1996. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8740933>.
7. Blanco M, Hernández MT, Strauss KW, Amaya M. Prevalence and risk factors of Lipoipertrophy in insulin-injecting patients with diabetes. DiabMed 39(5):445-63, 2013. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23886784>.

## GRUPPO MEDICINA DI GENERE

## Differenze legate al sesso nelle complicanze cardiovascolari del Diabete Mellito T2

### Scientific Statement dell'American Heart Association



a cura di

G. Speroni

e V. Manicardi

Lo "Statement" dell'American Heart Association fa il punto sulle conoscenze relative alle differenze di genere nell'ambito delle complicanze cardiovascolari del DM2, e individua importanti lacune della ricerca su tale argomento.

## PREMESSE

- La prevalenza del DM è in incremento e nel 90-95% dei casi si tratta di DM2.
- La prevalenza del DM2 è simile nei maschi e nelle femmine (negli Stati Uniti 11.8% e 10.8% rispettivamente).
- Le malattie cardiovascolari rappresentano la principale causa di morbidità e mortalità nel DM. Oltre il 75% delle ospedalizzazioni e oltre il 50% della mortalità sono riconducibili a malattie cardiovascolari.
- Le donne non diabetiche hanno meno eventi cardiovascolari rispetto agli uomini non diabetici della stessa età. Tale vantaggio è perso nelle donne con diabete.

Il documento cita una serie di studi che nel loro insieme dimostrano che le donne con diabete rispetto agli uomini con diabete hanno:

- il doppio di probabilità di avere un evento cardiovascolare;
- maggiore probabilità di infarto miocardico precoce;
- maggiore probabilità di morte per infarto miocardico;
- minore probabilità di avere interventi di rivascolarizzazione (PCI o CABG);
- maggiore probabilità di insufficienza cardiaca (nel Framingham Heart Study il rischio di insufficienza cardiaca è stato 2 volte più alto nei maschi,  $P < 0.05$ , e 5-volte maggiore nelle donne con DM,  $P < 0.01$ , rispetto alle rispettive popolazioni di non diabetici);

- minore probabilità di essere trattate con statine, fibrati, aspirina, ACE-inibitori e beta-bloccanti;
- minore probabilità di avere glicemia e pressione sotto controllo;
- le donne afro-americane e ispaniche affette da DM sono colpite in modo sproporzionatamente elevato e grave da coronaropatie e stroke rispetto agli uomini.

I dati che emergono da varie ricerche sottolineano la multifattorialità di queste differenze. Vi concorrono differenze intrinseche fisiologiche, tra cui l'impatto degli ormoni sessuali, differenze nella prevalenza dei fattori di rischio cardiovascolare, differenze nelle strategie di prevenzione, diagnosi, trattamento del DM e delle sue complicanze nei due sessi.

Mentre sono necessari ulteriori studi per chiarire, per esempio, se gli steroidi sessuali possano influenzare il clustering di rischio CV negli uomini e nelle donne, sappiamo che i fattori di rischio per malattie cardiache e stroke differiscono nei due sessi e ci sono differenze nel modo in cui i fattori di rischio sono trattati:

- nelle donne, soprattutto in post-menopausa, il rischio CV è aggravato dall'impatto della obesità generalizzata, maggiormente prevalente nelle donne, e dell'obesità centrale fortemente associata ad elevata mortalità cardiovascolare;
- la prevalenza di ipertensione nelle donne con DM di età > 60 anni in post-menopausa è maggiore;
- le donne con DM hanno alta prevalenza di S. metabolica, di profilo coagulativo protrombotico e di profilo lipidico e disfunzione endoteliale peggiori;
- PCOS e Diabete Gestazionale, patologie tipicamente femminili, si associano a rischio elevato di DM e malattie cardiovascolari;
- il DM è un fattore di rischio per stroke più forte nelle donne che negli uomini. In uno studio su 30.000 soggetti con DM2 le donne con HbA1c >8% hanno un significativo incremento del rischio di stroke, ma non gli uomini;
- il Nurses Health Study suggerisce che le donne con diabete richiedono programmi di attività fisica più frequenti e intensi rispetto ai maschi per ridurre eventi cardiovascolari.

## RICADUTE CLINICHE

Questo documento richiama ad un maggiore impegno in ambito preventivo in entrambi i sessi, senza



disparità di genere, sia per la malattia diabetica che per quella cardiovascolare. Rafforzando la consapevolezza di un aumentato rischio cardiovascolare nelle donne con diabete rispetto all'uomo, sollecita una maggiore attenzione per un approccio più individualizzato e personalizzato al diabete e ai vari fattori di rischio CV che consideri con nuovo spirito la potenziale rilevanza delle emergenti peculiarità di genere, razza e etnia.

Individua, infine, aree per ulteriori ricerche volte a valutare le ragioni biologiche, sociali e culturali di tali differenze includendo, in particolare, il motivo per cui le donne reagiscono in modo diverso rispetto agli uomini a terapie farmacologiche e comportamentali e perché gli outcomes cardiovascolari sono peggiori.

***Sex Differences in the Cardiovascular Consequences of Diabetes Mellitus. A Scientific Statement From the American Heart Association***

Judith G. Regensteiner, PhD, FAHA, Co-Chair; Sherita Golden, MD, MHS, FAHA, Co-Chair; Amy G. Huebschmann, MD, MSc; Elizabeth Barrett-Connor, MD, FAHA; Alice Y. Chang, MD, MSc; Deborah Chyun, PhD, RN, FAHA; Caroline S. Fox, MD, FAHA; Catherine Kim, MD, MPH; Nehal Mehta, MD, MSCE; Jane F. Reckelhoff, PhD, FAHA; Jane E.B. Reusch, MD; Kathryn M. Rexrode, MD, MPH; Anne E. Sumner, MD, FAHA; Francine K. Welty, MD, FAHA; Nannette K. Wenger, MD, FAHA; Blair Anton, MLIS, MS, AHIP; on behalf of the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Functional Genomics and Translational Biology, and Council on Hypertension. **Circulation, published online december 7, 2015.**

**Confronto con i dati Italiani della Monografia sulle differenze di genere nel Diabete T2, seguiti nella rete dei servizi di Diabetologia Italiani**

Rispetto all'analisi sulle differenze di genere nel rischio cardiovascolare del Diabete Tipo 2 fatta dallo Statement dell'AHA, i dati italiani pubblicati su *Di-*

*betes Care* nell'ottobre 2013, emergono alcune differenze importanti che è utile sottolineare:

- le donne con DT2 italiane sono più obese e più anziane degli uomini con DT2,
- hanno un lieve peggior controllo glicemico nel corso della storia di malattia
- e soprattutto un profilo lipidico decisamente peggiore fin dalla diagnosi
- mentre i valori pressori sono controllati in modo simile in uomini e donne

ma quando si confrontano i trattamenti, non c'è un sottotrattamento delle Donne con DT2 rispetto ai maschi:

- per quanto concerne il compenso metabolico, le donne sono più trattate con ter insulinica o ter combinata
- il trattamento con statine è assolutamente sovrapponibile, ma a parità di trattamento le donne raggiungono meno frequentemente il target desiderato di LDL colesterolo
- il controllo pressorio è identico tra maschi e femmine, ma le donne sono più spesso trattate con due o più farmaci per l'ipertensione, quindi non si conferma il minor uso di ACE-Inibitori, B-Bloccanti e altri antiipertensivi.

Nonostante questi approcci terapeutici che segnano un punto a favore dei diabetologi italiani nel tentare di annullare le differenze di genere e nelle opportunità di cura, anche in Italia il Rischio Cardiovascolare Globale è maggiore nelle donne, e questa evidenza deve indurre tutti i professionisti che si occupano delle persone con Diabete, ad aumentare la sorveglianza e l'intensità di cura per colmare il GAP tra maschi e femmine.

***Sex Disparities in the Quality of Diabetes Care: Biological and Cultural Factors May Play a Different Role for Different Outcomes. A cross-sectional observational study from the AMD Annals initiative***

Maria Chiara Rossi; Maria Rosaria Cristofaro, MD; Sandro Gentile, MD; Giuseppe Lucisano, MSCSTAT; Valeria Manicardi, MD; Maria Franca Mulas, MD; Angela Napoli, MD; Antonio Nicolucci, MD; Fabio Pellegrini, MSCSTAT; Concetta Suraci, MD; Carlo Giorda, MD; on Behalf of the AMD Annals Study Group.

**Diabetes Care 36:3162-3168, 2013.**

## Differenze legate al sesso nell'associazione tra peso alla nascita e diabete mellito tipo 2 in età adulta



a cura di

E. Cimino

Circa l'8% della popolazione mondiale è affetta da diabete mellito tipo 2 (DMT2) e questo fa sì che rappresenti una delle maggiori sfide di sanità pubblica al giorno d'oggi. L'associazione tra basso peso alla nascita e rischio di sviluppare diabete mellito (DM) è già noto, mentre non ci sono dati certi riguardanti l'associazione tra macrosomia e DMT2.

Lo studio danese di Zimmermann<sup>(1)</sup>, pubblicato recentemente, osserva un'ampia popolazione di bambini nati tra il 1936 e il 1983, indagando non solo il tipo di associazione tra peso alla nascita e sviluppo di DMT2, ma anche valutando la differenza e il tipo di associazione nei due sessi. Basandosi su tre diversi registri (Copenhagen School Health Records Register, Danish Civil Registration System e il Danish National Patient Register) si sono potuti raccogliere i dati di circa 263.000 bambini che frequentavano la scuola nel distretto di Copenhagen osservandoli per un intervallo di tempo compreso tra il 1 gennaio 1977 e il 31 dicembre 2013. Per distinguere tra pazienti diabetici di tipo 1 e pazienti diabetici di tipo 2, il campo veniva ristretto a quei pazienti che sviluppavano DM dopo i 30 anni.

Sono state poi individuate sei diverse categorie di peso alla nascita per poter meglio stratificare il rischio (2000-2750; 2751-3250; 3251-3750; 3751-4250; 4251-4750; 4751-5500 g) stabilendo come peso di riferimento 3,25-3,75 kg. Nelle donne, il rischio di sviluppare DM, era aumentato per le categorie di peso inferiori a 3,25 kg e per quelle maggiori di 4,75 kg. Negli uomini il rischio aumentava per le categorie di peso inferiori a 3,25 kg, mentre diminuiva per quelle comprese tra 3,75 e 4,75 kg. Questi dati sottolineano la differenza nell'associazione tra comparsa di DM e peso alla nascita.

Nelle donne l'associazione segue il modello della curva ad U; mentre nell'uomo si osserva come il peso sia inversamente proporzionale allo sviluppo di DM ed è livellato a valori minimi per i pesi maggiori. Inoltre l'associazione tra basso/alto peso alla nascita e DM è più forte per gli uomini che per le donne. Questo studio danese conferma l'aumentato rischio di sviluppare

DM in entrambi i sessi che mostravano alla nascita un basso peso come già segnalato in due metanalisi<sup>(2,3)</sup>. I dati sottolineano inoltre una associazione tra le femmine macrosomiche alla nascita e il rischio di sviluppare DM in età adulta, dato che non si conferma per i maschi. Una simile associazione sesso-dipendente era stata già vista per i valori di pressione arteriosa e peso alla nascita, con una curva ad U nelle donne e una associazione inversa meno forte negli uomini.

L'associazione tra basso peso e sviluppo di diabete può dipendere anche dall'esposizione ad alcuni fattori particolari già durante la vita intrauterina: insufficienza placentare e scarso apporto di alimenti possono, assieme al basso peso, determinare alterazioni nella struttura fisica e nella fisiologia del bambino. Mentre, per la macrosomia, diversi dati suggeriscono un ruolo del diabete gestazionale e dell'obesità materna, in quanto entrambe queste condizioni determinano un aumento dell'insulina resistenza e dell'iperglicemia. È possibile che una spiegazione sia legata al ruolo degli ormoni sessuali durante la vita uterina del feto che sembra possano giocare un ruolo importante sia nella differenziazione sessuale che nello sviluppo di diabete mellito. È noto infatti come il testosterone sia un fattore sesso-dipendente nell'eziologia del DM mentre non si evince la stessa relazione per l'estradiolo. Il DMT2 si associa a bassi livelli di testosterone nell'uomo e alti livelli nella donna. Durante la gravidanza gli alti livelli di testosterone si associano a un basso peso alla nascita e il livello di testosterone materno correla positivamente con i livelli di testosterone fetale, dimostrando così una associazione tra il basso peso alla nascita delle bambine. L'alto peso alla nascita può essere solo parzialmente spiegato dall'aumentato passaggio di nutrienti e glucosio: un aspetto interessante può essere sicuramente legato alla diversa distribuzione di peso tra maschi e femmine alla nascita.

Lo studio sottolinea l'importanza di meglio comprendere i meccanismi che determinano l'associazione tra variazioni di peso alla nascita e sviluppo di DMT2. Soprattutto sarà necessaria una maggiore conoscenza del rapporto tra sesso genetico, peso e composizione corporea per definire nuovi approcci e nuovi target terapeutici più centrati sul paziente, e strategie per la prevenzione.

### BIBLIOGRAFIA

1. Zimmermann E et al. Sex differences in the association between birth weight and adult type 2 diabetes. *Diabetes* 64:4220-4225, 2015.
2. Harder T et al. Birth weight and subsequent risk of type 2 diabetes: a meta analysis. *Am J Epidemiol* 165:849-857, 2007.
3. Whincup PH et al. Birthweight and the risk for type 2 diabetes mellitus in adult women. *JAMA* 300:2886-2897, 2008.

1 SSD Diabetologia Ospedale Niguarda, Milano.

## NEWS TEMATICHE



a cura di R. Manti

## Rischio di epatocarcinoma in pazienti affetti da epatite cronica HBV correlata e nuova diagnosi di diabete: risultati di uno studio di coorte a livello nazionale

A cura di Roberta Manti

8 giugno 2015 (Congresso Medico) – È noto che il diabete aumenta il rischio di epatocarcinoma (HCC) in pazienti con epatopatia cronica HBV correlata, ma la relazione temporale tra epatite B e diabete rispetto allo sviluppo dell'HCC non è chiara. Al fine di chiarire tale correlazione, un gruppo di ricercatori di Taiwan, ha recentemente condotto uno studio di coorte a livello nazionale utilizzando un Database assicurativo con dati relativi a oltre il 99% della popolazione e riguardanti notizie cliniche, visite ambulatoriali, ricoveri, prescrizione di farmaci.

È stato selezionato in modo casuale un campione di un milione di partecipanti; all'interno di tale campione sono stati individuati 14523 soggetti affetti da epatopatia cronica HBV correlata diagnosticata negli anni 1997-2009. Sono stati considerati pazienti con "nuova insorgenza di diabete" i soggetti che ricevevano la diagnosi di diabete nel periodo 1999-2009 (ma non 1997-1998). La coorte di pazienti con epatite B e nuova insorgenza di diabete (n: 2099) è stata confrontata con la coorte di pazienti con epatite ma senza diabete (n: 2080); le due coorti sono state seguite sino allo sviluppo dell'HCC, al ritiro dell'assicurazione o entro dicembre 2009.

Dopo aggiustamento per altre cause di mortalità, i pazienti con diabete presentavano un'aumentata incidenza cumulativa di HCC (R.R. 1.628; IC95% 1.114-2.378) rispetto ai non diabetici. Anche dopo aggiustamento per alcuni fattori quali età, sesso, dislipidemia, terapia per l'epatite B, terapia con statine, presenza di cirrosi, indice di co-morbilità e obesità, il diabete rimaneva un predittore indipendente di rischio per HCC (H.R. 1.798; IC 1.194-2.707;  $p = 0.005$ ).

I risultati di questo studio suggeriscono che il diabete accelera lo sviluppo di HCC in pazienti affetti da

epatopatia HBV; gli autori ipotizzano che tra le possibili cause dell'aumentato rischio di HCC indotto dal diabete siano da annoverare la steatosi epatica (presente nel 60-70% dei pazienti diabetici) e l'insulino-resistenza che sarebbero associati alla stimolazione dell'insuline-like growth factor<sup>1</sup>, ad una riduzione dell'adiponectina e soprattutto all'induzione di un patter citochinico pro-infiammatorio a livello dell'epatocita.

Risulta dunque necessario adoperarsi con ogni sforzo in ambito clinico per prevenire l'insorgenza di diabete in pazienti affetti da epatopatia HBV correlata e programmare con attenzione la cura e il follow up di pazienti con epatopatia a cui venga diagnosticato il diabete, per prevenire/diagnosticare tempestivamente l'HCC.

*Aliment Pharmacol Ther* 6, 2015. doi: 10.1111/apt.13191

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apt.13191/abstract;jsessionid=62F8DE4D5BCB587D9B85A650B3A9247A.f03t03>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25846548>

## Efficacia e sicurezza delle statine nella NAFLD (Non-Alcoholic fatty liver disease)

A cura di Roberta Manti

9 febbraio 2015 (Congresso Medico) – La NAFLD è la più comune causa di epatopatia cronica nei paesi occidentali e sta diventando un problema di salute pubblica emergente in considerazione dell'elevata prevalenza; si correla all'insulinoresistenza ed è associata frequentemente a obesità, ipertensione arteriosa, dislipidemia e diabete tipo 2. I pazienti affetti da NAFLD presentano un aumentato rischio cardiovascolare e la coronaropatia risulta una delle più frequenti cause di morte in questi soggetti. Le statine stanno diventando una delle classi di farmaci più prescritte nel mondo ed il loro utilizzo ha dimostrato ridurre significativamente gli eventi cardiovascolari in numerosi trial clinici randomizzati e controllati di intervento, tuttavia esse sono spesso sottoutilizzate nei pazienti con steatosi epatica non alcolica e molti medici sono preoccupati nel prescriberle a pazienti con elevazione persistente degli enzimi epatici o con segni di malattia epatica attiva.

In una recente review pubblicata dal **Dott. D. Pastori** (Università Sapienza, Roma) e coll. sulla rivista *Digestive and Liver Disease* (1), sono stati analizzati i dati

della letteratura internazionale per riassumere le evidenze disponibili in merito all'utilizzo delle statine in pazienti con NAFLD.

Una moltitudine di dati ottenuti da RCTs su coorti numerose ha dimostrato chiaramente che le statine a dosaggi da basso a moderato sono sicure e presentano una tossicità epatica molto bassa, per cui il loro utilizzo nella dislipidemia associata a NAFLD è raccomandata in ragione dell'elevato rischio cardiovascolare; rimane invece ancora motivo di dibattito l'utilizzo della statina come trattamento della NAFLD; alcuni dati suggeriscono che possa migliorare i livelli degli enzimi epatici ma non ci sono ancora dati convincenti relativamente al quadro istologico e all'evoluzione fibrotica del danno epatico in corso di terapia. Ulteriori RCTs di adeguata numerosità del campione e durata sono necessari per definire l'efficacia della terapia con statina come trattamento della NAFLD.

Dig Liver Dis 47(1):4-11, 2015. doi: 10.1016/j.dld.2014.07.170. Epub 2014 Sep 16.

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1590865814005970>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25224698>

## Focus sul trattamento del paziente affetto da NAFLD (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease)

A cura di **Roberta Manti**

13 marzo 2015 (Congresso Medico) – La NAFLD è diventata la più comune patologia epatica nei paesi occidentali e risulta in netto incremento negli ultimi anni anche nei paesi in via di sviluppo; è strettamente correlata con insulino-resistenza ed obesità ed è frequentemente presente nei pazienti affetti da diabete che hanno anche maggiore probabilità di presentare forme più gravi quali NASH (Non-Alcoholic SteatoHepatitis) e cirrosi. Nonostante la NAFLD stia raggiungendo proporzioni endemiche, la terapia di questa condizione clinica rimane una sfida per la comunità scientifica anche perché deve necessariamente riguardare due fronti: “la cura del fegato” e “la cura del paziente”.

Al fine di focalizzare l'attenzione sulle possibili strategie terapeutiche in questo campo, il **Dott. A. Federico** e coll. (Università Federico II, Napoli) ha recentemente condotto una revisione della letteratura a riguardo, pubblicata sulla rivista *World Journal of Gastroenterology*.

L'elemento cardine del trattamento della NAFLD è rappresentato dalla perdita di peso ottenuta con die-

ta ed attività fisica, che può comportare un miglioramento dell'accumulo di grasso intraepatico anche se l'effetto sull'infiammazione o la fibrosi non sono al momento del tutto chiariti; tra i farmaci utilizzati per il trattamento dell'obesità avrebbero un vantaggio in caso di NAFLD gli antagonisti del recettore CB1 degli endocannabinoidi (espresso nell'epatocita e coinvolto nell'accumulo di grasso e nella fibrogenesi), gravati peraltro da possibili significativi effetti collaterali dovuti all'accumulo a livello cerebrale (depressione/disturbi psichiatrici).

Un'ampia sezione del lavoro è dedicata ai farmaci antidiabetici. Gli agenti insulino-sensibilizzanti (metformina e glitazoni) sono i farmaci maggiormente testati per il trattamento di NAFLD/NASH e mentre la metformina, sulla base dei dati di letteratura, non è raccomandata come trattamento specifico, il pioglitazone risulta essere il farmaco più comunemente utilizzato ed indicato anche nelle linee guida AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases). Anche i nuovi farmaci ad azione sull'asse delle incretine presentano un razionale di utilizzo nella NAFLD; gli analoghi del GLP-1 migliorerebbero il quadro epatico sia indirettamente (miglioramento del compenso glicemico/calorico ponderale/miglioramento della sensibilità insulinica) sia direttamente (ossidazione degli acidi grassi/inibizione del Fibroblast Growth Factor 21 a livello epatico), mentre gli inibitori della DPP-4 sarebbero in grado di ridurre il contenuto epatico di TG e l'espressione di geni coinvolti nella lipogenesi e nella gluconeogenesi, come dimostrato su modelli animali. Sempre in modelli animali anche i glicosurici hanno dimostrato un miglioramento del contenuto epatico di grasso.

Tra gli altri agenti in grado di migliorare il quadro epatico nella NAFLD gli autori ricordano anche gli antiossidanti (come la Vitamina E), le statine (sicure e da utilizzare soprattutto in caso di dislipidemia, visto l'elevato rischio cardiovascolare a cui sono esposti i pazienti con steatosi epatica), alcuni antiipertensivi (in particolare il Valsartan che in alcuni modelli animali ha dimostrato ridurre la steatosi e la fibrosi epatica), i probiotici, gli anticorpi monoclonali anti-TNFalfa e la pentossifillina (recentemente testata in un RCT ove ha dimostrato di migliorare il quadro istologico della NASH, verosimilmente per il suo effetto nel ridurre lo stress ossidativo).

Recentemente nuovi campi di ricerca si sono aperti per individuare possibili farmaci emergenti per la cura della NAFLD come gli inibitori delle caspasi (proteasi coinvolte nell'apoptosi cellulare che rappresenta un

trigger per l'attivazione delle cellule stellate epatiche e la fibrosi), gli agonisti dei recettori PPR alfa e delta (recettori nucleari coinvolti nell'omeostasi lipidica e glicidica oltre che nella risposta infiammatoria e fibrotica a livello epatico), gli antagonisti del recettore CB1 dei endocannabinoidi selettivi a livello periferico e gli analoghi degli ormoni tiroidei. Tutti agenti interessanti e promettenti, ma per i quali sono necessari ulteriori studi che confermino la loro reale utilità nel trattamento della NAFLD.

World J Gastroenterol 7;20(45):16841-57, 2014. doi: 10.3748/wjg.v20.i45.1684

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4258554/pdf/WJG-20-16841.pdf>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25492998>

## Utilizzo di Liraglutide 3 mg nella gestione del peso corporeo: risultati di un trial randomizzato

A cura di Enrico Pergolizzi

2 ottobre 2015 (Congresso Medico) - Il deciso aumento del tasso di obesità, con gravi conseguenze per la salute, spiega in gran parte la recente triplicazione della prevalenza del diabete di tipo 2 (DM2). È stato dimostrato che un calo ponderale dal 5 al 10% riduce le complicanze legate all'obesità e migliora la qualità della vita; tuttavia, è molto difficile raggiungere e mantenere la perdita di peso necessaria, con il solo intervento sullo stile di vita. La liraglutide, un analogo del GLP1 che ha il 97% di omologia con il GLP1 umano, al momento è stata approvata come farmaco per il trattamento del DM2 a dosi fino a 1,8 mg una volta al giorno. La perdita di peso con liraglutide è dose-dipendente, fino a 3,0 mg una volta al giorno, ed è una conseguenza della riduzione dell'appetito e dell'introito energetico oltre che dell'aumento della spesa energetica. Per tale motivo **Xavier Pi-Sunyer** e coll. (SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group) hanno portato a termine un trial randomizzato, controllato in doppio-cieco, della durata di 56 settimane, finalizzato a valutare l'efficacia e la sicurezza di 3,0 mg di liraglutide, iniettata per via sottocutanea una volta al giorno, in aggiunta ad una dieta ipocalorica e ad una intensificazione dell'attività fisica, per la gestione del peso in soggetti adulti in sovrappeso o obesi, non affetti da diabete. I risultati dello studio sono stati recentemente pubblicati sulla prestigiosa rivista *New England Journal of Medicine*.

Sono stati coinvolti 3731 pazienti con un indice di

massa corporea (BMI) minimo di 30 (obesi) o 27 (sovrappeso) in trattamento o meno per dislipidemia o ipertensione. I pazienti sono stati randomizzati, con un rapporto 2:1, per la somministrazione sottocutanea una volta al giorno di liraglutide alla dose di 3,0 mg (2.487 pazienti) o placebo (1244 pazienti); entrambi i gruppi hanno ricevuto indicazioni sulla modifica dello stile di vita. Gli endpoint co-primari erano la variazione del peso corporeo e le proporzioni di pazienti che perdevano almeno il 5% e più del 10% del loro peso corporeo iniziale.

Al basale, l'età media ( $\pm$  DS) dei pazienti era di 45,1  $\pm$  12,0 anni, il peso medio era 106,2  $\pm$  21,4 kg e il BMI medio era 38,3  $\pm$  6,4; il 78,5% dei pazienti era di sesso femminile e il 61,2% aveva una condizione di pre-diabete. Al termine delle 56 settimane, il gruppo di pazienti in trattamento con liraglutide aveva perso una media di 8,4  $\pm$  7,3 kg di peso corporeo, mentre quello in trattamento con placebo aveva perso una media di 2,8  $\pm$  6,5 kg (con una differenza di -5,6 kg; IC95% da -6.0 a -5.1;  $p < 0.001$ ). Un totale di 63,2% dei pazienti nel gruppo con liraglutide rispetto al 27,1% nel gruppo con placebo ha perso almeno il 5% del peso corporeo ( $p < 0,001$ ), e il 33,1% e il 10,6%, rispettivamente, ha perso più del 10% del peso iniziale ( $p < 0.001$ ). Inoltre, come era lecito attendersi, si è evidenziata una maggiore riduzione dell'emoglobina glicata, della glicemia e dell'insulinemia a digiuno, oltre che un miglioramento dei parametri rilevati dopo OGTT, soprattutto nei pazienti con condizione di pre-diabete. Infine, i pazienti in trattamento con liraglutide alla fine delle 56 settimane avevano una prevalenza decisamente più bassa di prediabete rispetto al gruppo placebo. Gli eventi avversi più frequentemente riportati dai pazienti in trattamento con liraglutide sono stati di entità lieve-moderata, quali nausea e diarrea. Eventi gravi si sono verificati nel 6,2% dei pazienti nel gruppo liraglutide e nel 5,0% dei pazienti nel gruppo placebo (i più frequenti, colelitiasi e colecistiti, pancreatiti); tre pazienti sono morti, 1 nel gruppo liraglutide (morte per complicanze da cardiopatia ipertensiva) e 2 nel gruppo placebo (uno per fibrosi polmonare e l'altro per arresto cardiorespiratorio).

In conclusione, la somministrazione liraglutide 3 mg, in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico, è associata ad una riduzione significativa del peso corporeo ed al miglioramento dei parametri di controllo metabolico.

N Engl J Med 373:11-22, 2015 DOI: 10.1056/NEJMoa1411892.

<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1411892>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26132939>

## Sospensione del trattamento insulinico e remissione del diabete dopo intervento di chirurgia bariatrica

A cura di Enrico Pergolizzi

20 luglio 2015 (Congresso Medico) - L'obesità e il diabete di tipo 2 (DM2) hanno raggiunto proporzioni epidemiche, diventando un grave problema di salute negli Stati Uniti e in tutto il mondo. L'International Diabetes Federation (IDF) ha riportato che nel 2011 vi erano 366 milioni di persone affette da diabete e stima che entro il 2030 saranno interessate 552 milioni di persone. Diversi interventi hanno dimostrato di poter controllare o migliorare il DM2 ma la chirurgia bariatrica è uno dei pochi interventi che ha dimostrato di poter portare una remissione del DM2 e anche di poter prevenire lo sviluppo del DM2 in pazienti obesi. Di conseguenza, diverse società scientifiche, tra cui l'American Diabetes Association (ADA) e l'IDF, hanno inserito nelle linee guida per il trattamento del diabete gli interventi chirurgici come il Bypass Gastrico Roux-en-Y (RYGB) e il Bendaggio Gastrico Regolabile per via Laparoscopica (LAGB). Peraltro i dati di miglioramento dell'omeostasi glicidica dopo chirurgia bariatrica derivano da studi che hanno incluso principalmente pazienti in terapia con ipoglicemizzanti orali mentre le conoscenze attuali nei pazienti trattati con insulina sono meno consolidate. Al fine di chiarire l'effetto della chirurgia bariatrica rispetto al trattamento insulinico, **Ali Ardestani** e coll. (USA), hanno revisionato il Bariatric Outcomes Longitudinal Database (BOLD), una banca dati nazionale di oltre 100000 pazienti obesi provenienti da più di 100 centri di chirurgia bariatrica, per identificare e analizzare un'ampia coorte di pazienti insulinotrattati che erano stati sottoposti a intervento. In particolare, il loro obiettivo è stato quello di esaminare il ruolo della procedura chirurgica (RYGB vs

LAGB) rispetto alla perdita di peso e alla sospensione della terapia insulinica nei pazienti con DM2.

Dei 113638 pazienti del BOLD, il 10% era affetto da DM2 e insulinotrattato. L'analisi è stata limitata quindi a 5225 pazienti diabetici insulinotrattati che avessero almeno 1 anno di follow-up postoperatorio. Sono stati utilizzati modelli di regressione per identificare i fattori predittivi per la sospensione della terapia insulinica. Per controllare le differenze di perdita di peso tra RYGB e LAGB, è stata effettuata anche un'analisi case-matched.

Il 62% dei pazienti sottoposti a RYGB (in totale 3318) non seguivano più terapia insulinica a 12 mesi dall'intervento rispetto al solo 34% dei pazienti sottoposti a LAGB (in totale 1907) ( $p < 0,001$ ). dall'analisi di regressione emergeva che RYGB era strettamente correlato con la cessazione della terapia insulinica sia a 1 che a 12 mesi dopo l'intervento. Nell'analisi case-matched a 3 mesi, la percentuale di sospensione della terapia insulinica è risultata significativamente più alta nel gruppo RYGB rispetto al gruppo LAGB ( $p = 0.03$ ), e il tasso di remissione del diabete è stato superiore in tutti i tempi dopo l'intervento chirurgico. RYGB è risultato inoltre un predittore indipendente dalla perdita di peso per la sospensione della terapia insulinica anticipata dopo l'intervento chirurgico, mentre la sospensione dopo LAGB era legata al calo ponderale. In conclusione, nei pazienti affetti da DM2 insulinotrattati è maggiore la probabilità di sospendere la terapia insulinica dopo RYGB rispetto a LAGB (62% vs 34%, rispettivamente, a 1 anno), con effetti indipendenti dalla perdita di peso nei primi mesi dopo l'intervento. Questi risultati supportano RYGB come procedura di scelta per la remissione del DM2 insulinotrattato.

Diabetes Care 38(4):659-64, 2015. doi: 10.2337/dc14-1751. Epub 2015 Jan 8.

<http://care.diabetesjournals.org/content/38/4/659.full>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25573879>

## NORME PER GLI AUTORI

J AMD - The Journal of AMD è la Rivista ufficiale dell'Associazione Medici Diabetologi e pubblica lavori inediti, non sottoposti contemporaneamente ad altra rivista, su temi di diabetologia e metabolismo in varie forme. Solo documenti di consenso e raccomandazioni possono essere pubblicati in contemporanea o in via differita, previo consenso di autori ed editori. Gli Autori sono gli unici responsabili dell'originalità del loro articolo e delle affermazioni in essi contenute e in ogni caso sono tenuti a dichiarare di aver ottenuto il consenso informato per la sperimentazione e per l'eventuale riproduzione di immagini. Il contenuto dei lavori deve essere conforme alla legislazione vigente in materia di etica e deve essere esplicitamente menzionata l'autorizzazione dei Comitati etici locali per gli studi di intervento. Gli Autori devono dichiarare la presenza o assenza di **conflitto di interessi** ed eventuali **fonti di finanziamento**.

Gli articoli devono uniformarsi agli *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Editors* del *International Committee of Medical Journal Editors* ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)). Gli articoli non conformi agli standard internazionali, non saranno presi in considerazione per la pubblicazione.

Gli Autori accettano che la proprietà letteraria dei lavori pubblicati, quando non diversamente convenuto, appartiene a J AMD - The Journal of AMD - Rivista Ufficiale dell'Associazione Medici Diabetologi. Nel paragrafo *Norme generali* sono elencati gli standard cui ogni lavoro deve uniformarsi.

### Tipologia dei contributi

**Editoriali.** Sono richiesti dal Board editoriale della rivista.

**Articoli originali.** Non devono superare le 30.000 battute escluse tabelle, figure e bibliografia. L'articolo va suddiviso nelle seguenti parti: Titolo, Autori, Riassunto strutturato, Introduzione, Materiali e metodi, Risultati, Discussione, Bibliografia (fino a un massimo di 50 voci), Punti chiave (massimo 5) e Parole chiave (massimo 5), Conflitto di interessi, Fonti di finanziamento; eventuali Ringraziamenti. **Rassegne.** Non devono superare le 40.000 battute escluse tabelle, figure, bibliografia. La bibliografia non deve superare le 70 voci; sono ammesse fino a un massimo di 5 parole chiave.

**Casi clinici.** Devono essere presentati suddivisi nelle seguenti parti: Storia clinica, Esame obiettivo, Esami di laboratorio e strumentali, Diagnosi e diagnosi differenziale, Discussione e trattamento per un massimo di 10.000 battute. Devono essere inoltre corredati da bibliografia (max 10 voci) e da una flow-chart diagnostico-terapeutica riassuntiva. **Esperienze di Diabetologia clinica.** Descrivono aspetti clinico-pratici in tema di diabetologia e metabolismo o aggiornamenti tratti da comunicazioni di enti istituzionali come EMA/AIFA/FDA. Non sono quindi lavori scientifici veri e propri e non nascono di per sé come lavori tesi a dimostrare un'ipotesi scientifica. Di seguito alcune tipologie di contributi: progetti realizzati o in via di realizzazione in diversi ambiti (educazione, miglioramento della qualità assistenziale, organizzazione, acquisizione di tecnologie, etc.); lavori retrospettivi sull'attività clinica, esperienze in campo educativo; attività di gruppi di lavoro; abstract dei Congressi delle Sezioni Regionali AMD. Non devono superare le 25.000 battute escluse tabelle, figure, bibliografia; titolo, riassunto e parole chiave (fino a 5) anche in inglese; la bibliografia non deve superare le 30 voci; in caso di descrizione di progetti, saranno strutturati in: Introduzione, Finalità del progetto, Materiali e metodi, Discussione dei risultati, Conclusioni ed eventuali aree di miglioramento.

**News.** Sono rubriche curate direttamente dalla Redazione del Giornale. Rappresentano aggiornamenti delle attività di Gruppi di lavoro AMD, della Rete di Ricerca AMD, degli Annali o tratti dalla letteratura. In particolare, questi ultimi commentano lavori scientifici recenti sui temi del fascicolo o attinenti ai progetti di AMD.

**Raccomandazioni, documenti di consenso, pareri di esperti.** Devono contenere livello e forza di evidenza per ogni paragrafo. Alla fine di ogni documento va riportata una sintesi in forma di decalogo. Le voci bibliografiche non possono superare il numero di 50.

### Norme generali

Il testo di ogni lavoro, in lingua italiana o inglese, deve essere tassativamente corredato da: titolo del lavoro bilingue, nomi degli

Autori con i relativi Enti di appartenenza, Autore di riferimento e indirizzo per la corrispondenza (compreso l'indirizzo e-mail e un recapito telefonico), riassunto, punti chiave e parole chiave bilingue (Summary, Key points, Key words), eventuali figure e tabelle con relative didascalie e richiami nel testo, voci bibliografiche e relativi rimandi nel testo in ordine di citazione, foto in formato tessera ad alta risoluzione dell'Autore di riferimento (le foto a bassa risoluzione non saranno prese in considerazione).

Il **Titolo** dell'articolo deve essere specifico, descrittivo, conciso e comprensibile al massimo di 150 caratteri.

L'**Abstract strutturato** deve essere al massimo di 300 parole e deve prevedere quattro sezioni: Obiettivo dello studio, Disegno e metodi, Risultati e Conclusioni.

I **Punti chiave** dell'articolo (da inserire separatamente in un box a fine articolo) non devono superare le 500 battute.

Le **Parole chiave** non possono superare il numero di cinque.

Le **Figure** devono essere corredate da didascalia e citate nel testo progressivamente con numerazione araba; vanno trasmesse con file a parte, nei formati tiff e jpg, con una risoluzione di 300 dpi e base di circa 100 mm.

Le **Tabelle** (esclusivamente in formato testo) devono essere corredate da didascalia e citate nel testo progressivamente.

Le **Voci bibliografiche** vanno richiamate nel testo con numeri arabi in apice ed elencate al termine del dattiloscritto nell'ordine in cui sono state citate. Devono essere riportati i primi quattro Autori, eventualmente seguiti da et al.

### Esempi di corretta citazione bibliografica

**Articoli:** Selva DM, Hogeveen KN, Innis SM, Hammond GL. Monosaccharide-induced lipogenesis regulates the human hepatic sex hormone-binding globulin gene. *J Clin Invest* 117:3979-87, 2007.

**Libri:** Jordan HI, Seadikot LJ. Diabetes Mellitus in elderly. New York: Willinkott, 1985.

**Capitoli di libri o Atti di Congressi:** Connor FR. How to cure the diabetes mellitus of young people. In: Banting F, Best L, eds. *The Care of Diabetes Mellitus*. Stuttgart, Elsevier, pp. 74-85, 1999.

**Documenti tratti dal web:** titolo, eventuale autore, sito web, data dell'ultimo accesso: Piano Nazionale Diabete - Ministero della Salute Dicembre, 2012 <http://www.salute.gov.it/>, accesso del 22 febbraio 2013.

### Accettazione dei lavori

Gli Autori sono invitati a inviare le versioni definitive dei contributi in versione elettronica (senza utilizzare programmi di impaginazione grafica), per e-mail, all'indirizzo: [journal@jamd.it](mailto:journal@jamd.it). Gli articoli, purché confezionati in accordo a quanto prescritto nel paragrafo Norme generali, verranno sottoposti alla revisione di uno o più revisori e la loro accettazione è subordinata all'esecuzione di eventuali modifiche richieste e al parere conclusivo del Comitato di Redazione.

### Bozze di stampa

L'Autore deve restituire corrette entro 4 giorni le bozze di stampa inviategli. Di contro, la Redazione provvederà alla loro revisione senza assumere alcuna responsabilità in caso di imperfezioni. La correzione delle bozze va limitata al semplice controllo tipografico; i costi di modifiche dovute a ripensamenti saranno addebitati all'Autore. La pubblicazione del lavoro, comprese Tabelle e Figure è gratuita. La Redazione si riserva il diritto di apportare modifiche formali al testo per uniformarlo allo stile della rivista.

### Copie Autore

I lavori pubblicati sono scaricabili gratuitamente in formato pdf dal sito: [www.jamd.it](http://www.jamd.it).

### Abbonamenti

Indirizzare le richieste di abbonamento a Casa Editrice Idelson Gnocchi srl, via M. Pietravalle, 85 - 80131 Napoli - Tel. 0815453443 - Fax 0815464991. L'abbonamento è annuale (gennaio/dicembre) e costa € 41,00 comprensivo di spese di spedizione (per l'estero \$ 80,00). Il pagamento dovrà essere effettuato anticipatamente (indicando la causale del versamento) tramite accredito sul c/c postale 23190804 o a mezzo assegno bancario/circolare intestato a Casa Editrice Idelson Gnocchi srl.



## Checklist per la revisione di un lavoro destinato a J AMD

	Sì	No
<b>1° Pagina</b>		
Il Titolo è in italiano e in inglese?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sono stati inseriti Riassunto in italiano e Summary in inglese?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I nomi degli autori sono riportati nel formato corretto?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
È indicato l'ente di appartenenza di ciascun autore?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sono stati riportati cognome e nome, indirizzo, e-mail, recapito telefonico, foto (nel formato corretto) del Referente?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vi sono le Parole chiave e i Punti chiave (max 5) in italiano e in inglese?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>2° Pagina</b>		
Il testo è conforme alla lunghezza massima consentita?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
È indicato lo scopo dello studio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vi sono indicazioni generali sulla casistica (numero di pazienti, gruppi di analisi, ecc.)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sono indicati chiaramente gli endpoint dello studio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
È presente una sintesi dei risultati più significativi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
È riportata una frase conclusiva?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Testo del lavoro</b>		
Il testo è conforme alla lunghezza massima consentita?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Il testo è correttamente suddiviso nei seguenti paragrafi:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Scopo dello studio, Materiali e metodi, Risultati e Conclusioni?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nei Materiali e metodi sono indicati i metodi statistici usati?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Le Tabelle sono numerate e citate nel testo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Le Figure sono del formato appropriato?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Le Figure sono numerate e citate nel testo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Figure e Tabelle hanno una propria leggenda?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Per i dati presenti in Tabelle e Figure sono indicate Unità di misura, Deviazione standard, Significatività statistica, Metodi statistici utilizzati, ecc.?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
È riportato a fine articolo il Conflitto di interesse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Bibliografia</b>		
Il numero di citazioni bibliografiche è conforme a quanto indicato?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Le voci bibliografiche sono redatte secondo le norme editoriali?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>