

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

Enrico Sbandi

Editors

Marco Gallo
Giuseppina Russo
Basilio Pintaudi
Andrea Da Porto

Coordinamento editoriale

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

Editore

Edizioni Idelson Gnocchi 1908 s.r.l.
Via M. Pietravalle, 85
80131 Napoli
info@idelsongnocchi.it
www.idelsongnocchi.it

Fondatore

Sandro Gentile

Art direction e progetto grafico

Marta Monge

Copyright

Le immagini pubblicate sulla copertina di J AMD sono di proprietà di Marta Monge. Tutti i font utilizzati sono disponibili gratuitamente per l'uso commerciale (credit Jean M. Wojciechowski, Ian Barnard, Eben Sorkin).

Consiglio direttivo AMD

Presidente

Domenico Mannino

Vice-Presidente

Paolo Di Bartolo

Consiglieri

Alberto Agliodoro
Amodio Botta
Riccardo Candido
Riccardo Fornengo
Alfonso Gigante
Antonino Lo Presti
Ernesto Rossi
Giovanni Sartore
Franco Tuccinardi

Segretario

Giovanni Perrone

Tesoriere

Gaudenzio Stagno

Presidenti regionali

Abruzzo V. Paciotti

Calabria G. Armentano

Campania G. Romano

Emilia Romagna D. Zavaroni

Friuli-Venezia Giulia R. Assaloni

Lazio L. Morviducci

Liguria L. Lione

Lombardia A. Giancaterini

Marche E. Tortato

Molise S. Di Vincenzo

Piemonte-Valle d'Aosta A.R. Bogazzi

Puglia-Basilicata P. Montedoro

Sardegna F. Spanu

Sicilia A. Chiavetta

Toscana A.M. Di Carlo

Umbria M.L. Picchio

Veneto-Trentino Alto Adige A. Senesi

Registrazione del Tribunale di Napoli

n. 4982 del 17.07.1998

**Finito di stampare
nel mese di Novembre 2019**

Indice

Editoriale

- 176** **All you can eat (and drink)**
L. Monge

Research articles

- 178** **Storia naturale e fattori di rischio di nefropatia diabetica in Italia: dati degli Annali AMD - Natural history and risk factors for diabetic nephropathy in Italy: insights from AMD Annals initiative**

P. Piscitelli, R. Pontremoli, F. Viazzi, A. Ceriello, P. Fioretto, C. Giorda, G. Russo, S. De Cosmo

- 185** **Trasferibilità dei CVOT EMPA-REG OUTCOME e LEADER nel mondo reale: lo scenario italiano - Transferability of CVOTs EMPA-REG OUTCOME and LEADER in the real world in Italy**
A. Da Porto, V. Manicardi, E. Manicardi, A. Agliandolo, P. Di Bartolo, R. Fornengo, A. Nicolucci, A. Rocca, M.C. Rossi, G. Russo

- 197** **Qualità della cura in base al genere nel diabete mellito tipo 2. Le monografie degli Annali AMD 2018 - Type 2 diabetes therapy's quality based on gender. Monographs of AMD Annals 2018**

L. Tonutti, G. Speroni, P. Li Volsi, E. Cimino, B. Brunato, A. Chiambretti, V. Manicardi, A. Napoli, M.C. Rossi, G. Russo, C. Suraci

- 210** **Inerzia terapeutica del Diabetologo: dall'algoritmo clinico all'algoritmo mentale. Progetto DIADEMA-AMD - Therapeutic inertia of the Diabetologist: from the clinical algorithm to the mental algorithm. DIADEMA-AMD project**

M.A. Pellegrini, A. Ercoli, N. Musacchio, R. Zilich, D. Mannino

- 219** **Scompenso cardiaco nel paziente con diabete in Campania (SCO.DIA.C.) - Heart failure in patients with diabetes in Campania**

A. Botta, V. Carbone, G. Carella, A. Del Buono, M. De Luca, G. Di Giovanni, V. Guardasole, F. Guarnaccia, E. Lapice, E. Martedì, G. Memo-
li, D. Oliva, U. Oliviero, G. Romano

Case report

- 230** **Utilizzo di cellule mononucleate autologhe da sangue periferico in un caso di piede diabetico - Use of autologous peripheral blood mononuclear cells in a case of diabetic foot**

G. Di Vieste, I. Formenti, S. Lodigiani, G. Balduzzi, B. Masserini, R. De Giglio

Documento congiunto AIMN AMD AIOM

- 234** **Gestione della glicemia nei pazienti oncologici da sottoporre a FDG PET/TC - Management of blood glucose levels in oncological patients scheduled for FDG PET/CT examination**

L. Evangelista, G. Rubini, M. Gallo, S. Gori

Simposio - Dissipandum non est: avanzi, scarti, sprechi

- 238** **Lo spreco quotidiano - Daily waste**
S. Barbero, C. Scaffidi
- 242** **Dai “Fridays for future” all’economia ecologica e circolare nelle nostre case - From “Fridays for future” to ecological and circular economy in our houses**
M.C. Segrè
- 245** **Gli sprechi in medicina - Waste in Health Care**
A. De Micheli
- 254** **Come non sprecare: appropriatezza in medicina - How not to waste: appropriateness in medicine**
M.F. Mulas
- 262** **Una legge per non sprecare - A law not to waste**
M.C. Gadda
- Punto di vista**
- 266** **Sulla Sugar Tax - About Sugar Tax**
R. Fornengo
- Le news di AMD**
- 268** **Newsletter Annali AMD n. 27 - AMD Annals Newsletter n. 27**
- 270** **Newsletter Rete di Ricerca n. 41 - AMD Research Network Newsletter n. 41**

Tem

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

All you can eat (and drink)

L. Monge¹

¹ Editor in chief JAMD – The journal of AMD.

Corresponding author: amd-to.monge@alma.it

La crociera *all inclusive* nel mio immaginario (diabetologico) è paradigmatica di alcune pratiche “sconvenienti”: accesso al cibo quantitativamente e temporalmente illimitato, con modello distributivo a buffet e comfort/servizi per una relativa sedentarietà, nonostante la prossimità di piscine, palestre o campi da tennis. Situazioni che mi paiono efficacemente interpretate nelle nostre due copertine oscillanti tra bulimica frenesia e plastica staticità.

Ho trovato on-line una rubrica dal titolo “Cinque modi per non prendere peso in crociera” ma, al di là della consapevolezza del rischio e degli accorgimenti per aumentare l’attività fisica, rimane l’eccesso di disponibilità di cibo che inevitabilmente diviene anche sinonimo di spreco. E proprio lo spreco declinato nelle sue principali aree: l’alimentazione, i consumi e la sanità, è tema centrale in questo numero di JAMD nel simposio “Dissipandum non est: avanzi, scarti, sprechi”.

Aprono il confronto, dall’Università di Scienze Gastronomiche (UNISG) di Pollenzo, Silvio Barbero e Cinzia Scaffidi che ci propongono, con differenti chiavi di lettura (storica, economica, culturale), alcune riflessioni sul nostro contraddittorio approccio quotidiano al cibo, ai consumi e all’ambiente. In tema di cibo segue il report di Andrea Segrè, Presidente della Fondazione FICO con cui AMD ha stipulato recentemente un accordo di collaborazione, che ci porta ai numeri del *food waste* e del *food losses*.

E in sanità? Ne parliamo con i contributi di due esperti AMD sul tema. Alberto De Micheli con approccio pragmatico propone di abbandonare le attività mediche che non generano “value” e di utilizzare, se esistono, alternative di efficacia e sicurezza sovrapponibili a costo inferiore, spingendosi a proporre un elenco di sprechi evitabili nella nostra quotidiana pratica diabetologica. Maria Franca Mulas, già coordinatrice del gruppo “Diabetologia misurata”, descrive due approcci al tema dello spreco, uno mutuato dal mondo dell’auto e uno dallo stesso mondo sanitario, «ipotesi e stimoli per un eventuale cambiamento della pratica clinico-organizzativa, in una visione di contrasto all’inappropriatezza». Ben consapevoli degli enormi problemi irrisolti tratteggiati nel nostro Simposio, non possiamo non apprezzare il testo di Maria Chiara Gadda, la parlamentare prima firmataria della legge antisprechi del 2016, che con un prezioso intervento ci ricorda come quella legge anticipatrice rappresenti “un primo modello di legislazione circolare” in Europa e ci suggerisce soluzioni per una sua migliore applicazione e per futuri sviluppi. Da un modello economico lineare “estrai-produci-consumagetta” a un modello circolare in cui il recupero e la donazione – di cibo, di farmaci, di risorse, di libri! – diventano strumenti di difesa sociale,



Citation L. Monge (2019) All you can eat (and drink). JAMD Vol. 22/4

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Published November, 2019

Copyright © 2019 Monge. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding The Author received no specific funding for this work.

di difesa del pianeta, di difesa della circolarità della vita.

Permettetemi di ringraziare Anna Chiambretti e Cristina Ferrero per il contributo ideativo, organizzativo e di revisione, fondamentale per la realizzazione di questo simposio.

Ma torniamo alle copertine: perché parlarvi di crociere? Una volta tanto per portare alla vostra attenzione una notizia positiva: “Costa Crociere riduce del 35% gli sprechi alimentari a bordo”. Questo è il primo risultato documentato in occasione della Giornata Nazionale contro lo Spreco alimentare dello scorso febbraio a un anno dall’avvio del Progetto di Costa Crociere *4GOODFOOD* dedicato al tema della sostenibilità alimentare: «Un programma integrato, a 360°, che va dalla revisione dei processi di preparazione dei piatti alla gestione delle eccedenze di cibo; l’iniziativa si pone l’ambizioso obiettivo di ridurre gli sprechi alimentari del 50% a bordo delle navi Costa entro il 2020». Questo progetto ha avuto vari partner: l’UNISG che con Silvio Barbero, nostro socio, ha supportato Costa nella rielaborazione di una proposta gastronomica in chiave sostenibile; la società di tecnologia Winnow che ha collaborato alla digitalizzazione delle cucine per gestire in tempo reale gli sprechi in fase di realizzazione dei piatti a bordo e di consumo da parte dei passeggeri; Cittadinanzattiva che mediante il progetto *Taste don’t Waste* ha curato il coinvolgimento e la sensibilizzazione degli ospiti al consumo responsabile; la rete del Banco Alimentare che, grazie all’applicazione della Legge 166/2016, ha gestito le eccedenze alimentari nei porti italiani; e infine la Fondazione Slow Food per la Biodiversità che ha investito il risparmio ottenuto nella realizzazione di 50 orti in Africa. Un contributo virtuoso per un’economia circolare supportato da organizzazioni che ben conosciamo, alle quali ci sentiamo vicini e con le quali, come per UNISG, Slow Food e Cittadinanzattiva, da anni collaboriamo.

Sarà che questo è il numero del 22° Congresso nazionale, ma penso non vi sfuggirà la ricchezza di contributi che provengono direttamente dai gruppi di lavoro/progetti AMD.

Gli Annali AMD sono fonte inesauribile d’informazioni, il suo database sta offrendo opportunità uniche per la “caratterizzazione della storia naturale della malattia in un setting di real-life”. Questo è quanto ci presenta il gruppo guidato da Salvatore De Cosmo con un articolo sulla storia naturale e sui fattori di rischio della nefropatia diabetica in Italia, frutto delle numerose pubblicazioni sul tema realizzate sul database Annali.

Dalla monografia “Diabete, obesità e malattia cardiovascolare: lo scenario italiano” recentemente

pubblicata e disponibile sul nostro sito (<http://www.jamd.it/wp-content/uploads/2019/05/Annali-AMD-2018-free-1-2.pdf>), nasce una seconda analisi che valuta la trasferibilità dei risultati dei CVOT EMPAREG OUTCOME e LEADER alla normale pratica clinica.

Dal Gruppo Donna, attivissimo anche su JAMD, è il terzo lavoro sui dati Annali che valuta l’evoluzione della qualità di cura in un’ottica di genere nel diabete tipo 2 in Italia dal 2011 al 2016.

Sul problema dell’inerzia terapeutica rispetto alla corretta prescrizione dei farmaci verte l’articolo sul progetto DIADEMA (DIAbetologo Diabete E MAppe mentali), un percorso formativo residenziale che sta attraversando l’Italia (<https://aemmedi.it/progetto-diadema-diabetologodiabeteemappe-mentali/>) e che ci viene presentato in dettaglio, dalla survey iniziale agli strumenti didattici utilizzati nei corsi.

Con il documento congiunto AIMN/AMD/AIOM, dedicato alla gestione della glicemia nei pazienti oncologici da sottoporre a PET, prosegue il percorso di collaborazione con i colleghi oncologi, guidato per noi diabetologi da Marco Gallo, che ha recentemente prodotto il Profilo di cura del paziente oncologico con diabete mellito ricoverato in ospedale (https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2018/06/AMD_AIOM_paz_onco2018.pdf).

Le comunicazioni di AMD si chiudono con una lettera di Riccardo Fornengo sulla posizione di AMD nei confronti della *Sugar Tax*, tema quanto mai dibattuto recentemente. Non posso nascondere la mia personale soddisfazione per una presa di posizione chiara nei confronti di una proposta che sulla stampa laica è stata in diverse occasioni banalizzata e addirittura vituperata. Solo l’ignoranza nei confronti della letteratura sul tema o peggio la strumentalizzazione politica, possono aver generato simili atteggiamenti nei confronti di una “una corretta azione protettiva dello stato nei confronti dei propri cittadini” suggerita dall’OMS.

Interessante e attuale è il lavoro SCODIAC sul tema dello scompenso cardiaco nel paziente con diabete. Il lavoro di Amodio Botta descrive una popolazione seguita con un approccio multidisciplinare e integrato nella Regione Campania.

Infine, con piacere ricevo da Giacoma Di Vieste un caso clinico, che spero sia il primo di una lunga serie, su una terapia innovativa nel trattamento dell’arteriopatia nel paziente con piede diabetico.

Con questo numero si conclude anche il 2019! Un affettuoso ringraziamento agli Editor, ad Antonio Esposito, a Marta Monge, alla Redazione tutta per l’intenso impegno profuso, nella speranza che JAMD abbia sempre mantenuto le attese di voi lettori.

Buona lettura e buon Congresso.

RESEARCH ARTICLE

Storia naturale e fattori di rischio di nefropatia diabetica in Italia: dati degli Annali AMD

Natural history and risk factors for diabetic nephropathy in Italy: insights from AMD Annals initiative

P. Piscitelli¹, R. Pontremoli², F. Viazzi², A. Ceriello^{3,4}, P. Fioretto⁵, C. Giorda⁶, G. Russo⁷, S. De Cosmo¹

¹Dipartimento di Scienze Mediche, Unità Operativa di Medicina Interna, IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG). ²Università degli Studi and IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino-IST, Genova, Italy. ³Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pii Sunyer (IDIBAPS) y Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Barcelona, Spain. ⁴U.O. Diabetologia e Malattie Metaboliche, Multimedia IRCCS, Sesto San Giovanni, Milano, Italy. ⁵Department of Medicine, University of Padova, Padova, Italy. ⁶Diabetes and Metabolism Unit, ASL Turin 5, Chieri (TO), Italy. ⁷Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Messina, Messina, Italy.

Corresponding author: decosmo@operapadrepio.it



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Abstract

Diabetic patients have a high risk to develop diabetic nephropathy. Diabetic nephropathy represents not only a risk factor for progression toward end stage renal disease but it is also associated with an increased risk to have of major cardiovascular events. Over the last few years, analysis of the AMD annals dataset has contributed several important insights on the clinical features of type 2 diabetes kidney disease and their prognostic and therapeutic implications. First, non-albuminuric renal impairment is the predominant clinical phenotype. Even though associated with a lower risk of progression compared to overt albuminuria, it contributes significantly to the burden of end-stage renal disease morbidity. Second, optimal blood pressure control provides significant but incomplete renal protection. It reduces albuminuria but there may be a J curve phenomenon with eGFR at very low blood pressure values. Third, hyperuricemia and diabetic hyperlipidemia, namely elevated triglycerides and low HDL cholesterol, are strong independent predictors of chronic kidney disease onset in diabetes, although the pathogenetic mechanisms underlying these associations remain uncertain. These data help clarify the natural history of CKD in patients with type 2 diabetes and provide important clues for designing future interventional studies.

KEY WORDS albuminuria; glomerular filtration rate; hypertension; uric acid; type 2 diabetes mellitus.

Riassunto

Soggetti affetti da diabete mellito hanno un rischio molto elevato di sviluppare la complicanza renale. La presenza di nefropatia non solo

Citation P. Piscitelli, R. Pontremoli, F. Viazzi, A. Ceriello, P. Fioretto, C. Giorda, G. Russo, S. De Cosmo (2019). Storia naturale e fattori di rischio di nefropatia diabetica in Italia: dati degli Annali AMD. *JAMD* Vol. 22/4

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received September, 2019

Accepted October, 2019

Published November, 2019

Copyright © 2019 Piscitelli et al. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding The Authors received no specific funding for this work.

Competing interest The Authors declare no competing interests.

rappresenta un fattore di rischio di progressione verso l'insufficienza renale terminale, ma è associata anche ad un aumentato rischio di eventi cardiovascolari maggiori. La disponibilità di un grande database clinico ampiamente rappresentativo della pratica clinica diabetologica nel nostro Paese ci ha permesso di conoscere molti aspetti epidemiologici della complicanza renale in Italia, compresi i più rilevanti fattori di rischio. È emerso peraltro, come il danno renale non-albuminurico sia il fenotipo clinico predominante. Pur associato a un minor rischio di progressione della malattia renale rispetto all'albuminuria conclamata, contribuisce significativamente all'insorgenza della malattia renale terminale. Si è potuto inoltre documentare il ruolo del controllo glicemico e come il controllo ottimale della pressione arteriosa fornisca una protezione renale significativa. Infine, abbiamo documentato che l'iperuricemia e la dislipidemia aterogena sono forti predittori indipendenti d'insorgenza di malattia renale cronica nel diabete, benché i meccanismi patogenetici alla base di queste associazioni rimangano ancora incerti. Questi studi ci hanno permesso di meglio comprendere la storia naturale della malattia renale cronica nei pazienti con diabete tipo 2 e ci hanno fornito importanti indicazioni per la realizzazione futura di studi interventistici.

PAROLE CHIAVE albuminuria; filtrato glomerulare; ipertensione arteriosa; acido urico; diabete mellito tipo 2.

Introduzione

La nefropatia diabetica (ND) è definita dalle alterazioni strutturali e cliniche che delineano il coinvolgimento renale nel diabete mellito (DM). Oggi costituisce la più comune causa di insufficienza renale cronica terminale (End-Stage Renal Disease, ESRD)⁽¹⁾ ed interessa circa il 50% dei soggetti affetti da DM⁽²⁾. La storia naturale della ND classicamente descritta inizia con un modesto aumento dell'escrezione urinaria di albumina (EUA), che progredisce negli anni successivi verso la macroalbuminuria momento in cui inizia la progressiva riduzione del filtrato glomerulare (Glomerular Filtration Rate, GFR) fino a raggiungere l'ESRD⁽³⁾. L'evoluzione della ND nel diabete mellito tipo 2 (DMT2) appare essere molto più eterogenea rispetto al diabete mellito tipo 1. Recenti dati mostrano come in una larga percentuale di pazienti con diabete il danno renale può progredire verso l'ESDR, pur in assenza di albuminuria^(4,5) e che fin dai primi stadi la ND è associata a un elevato rischio cardiovascolare⁽⁶⁾.

Sia l'albuminuria che il ridotto GFR hanno un valore prognostico indipendente di evoluzione di danno renale e di sviluppo di malattie cardiovascolari⁽⁷⁾, pertanto descrivere la storia naturale dei diversi fenotipi di danno renale diventa indispensabile per riconoscerne le differenti implicazioni prognostiche. A questo proposito le analisi dei dati degli Annali AMD hanno dato un contributo importante per approfondire le conoscenze della storia naturale della ND.

L'iniziativa degli Annali AMD

In Italia, la cura del DM viene principalmente attuata da circa 700 strutture per la gestione della patologia gestite da Medici Specialisti che, attraverso controlli periodici, effettuano attività di prevenzione e follow-up del diabete e delle complicanze ad esso correlate. Numerosi centri diabetologici italiani sono dotati di una cartella diabetologica informatizzata, per la registrazione dei dati inerenti i pazienti in carico, che dispone di un software fornito dall'Associazione Medici Diabetologi (AMD), che consente l'estrazione di informazioni cliniche di interesse in maniera standardizzata.

Gli Annali AMD costituiscono una pubblicazione periodica di lavori scientifici, che ha consentito di valutare dal 2005 i profili assistenziali dei soggetti affetti da DMT1 e DMT2 in follow-up presso le U.O. di Diabetologia in Italia.⁽⁸⁾

L'iniziativa degli Annali italiani AMD prevedeva l'analisi del database AMD, per identificare un set di indicatori di supporto al fine di un miglioramento continuo della qualità delle prestazioni. Sono stati raccolti dati dai Centri partecipanti e analizzati a livello centralizzato in forma anonima. Il DMT2 è stato diagnosticato secondo i criteri dell'American Diabetes Association 2003. In ogni Centro partecipante è stato effettuato il dosaggio di parametri di laboratorio quali la creatinemia, l'acido urico e l'albuminuria, l'emoglobina glicosilata (HbA1c) e l'assetto lipidico (colesterolo totale o LDL, colesterolo HDL e trigliceridi), oltre che la misurazione della pressione arteriosa (PA).⁽⁸⁾

È stato inoltre valutato l'utilizzo di specifiche classi di farmaci ipoglicemizzanti, antiipertensivi e ipocolesterolemizzanti.

La funzione renale è stata valutata sulla base dei livelli di creatinina sierica e dei valori di EUA; il GFR è stato stimato (estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR) mediante un'equazione sviluppata dalla Chronic Kidney Disease Epidemiology

Collaboration (CKD-EPI). L'albuminuria è stata classificata come concentrazione urinaria di albumina >30 mg/l su un campione di urine random; EUA >20 mg/min su un campione di urine temporizzato o rapporto albuminuria/creatinuria >2.5 mg/mmol negli uomini e >3.5 mg/mmol nelle donne. La malattia renale cronica (MRC) è stata definita in presenza di albuminuria o ridotto eGFR (<60 ml/min/1.73 m²).⁽⁹⁾

L'iniziativa possiede diversi punti di forza dovuti alle grandi dimensioni del database e all'omogenea distribuzione geografica dei centri partecipanti, fornendo un'immagine istantanea realistica della situazione clinica rappresentativa del sistema sanitario italiano.

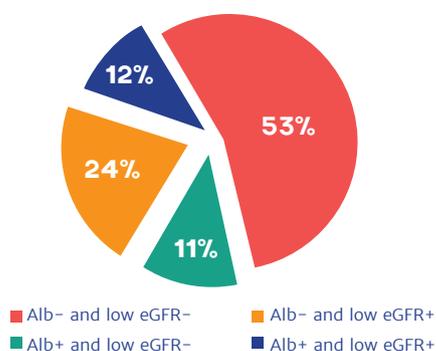
Storia naturale della nefropatia diabetica

Analizzando il database degli Annali AMD, è stato possibile innanzitutto definire gli aspetti della prevalenza della ND in pazienti affetti da DMT2 nel nostro Paese.

In uno studio trasversale condotto su un'ampia coorte di oltre 120.000 pazienti affetti da DMT2⁽¹⁰⁾, il 36% dei pazienti presentava un'aumentata EUA (micro- e macroalbuminuria), il 23.5% aveva un ridotto eGFR (i.e. <60 ml/min/1.73m²), mentre nel 12.2% dei casi coesistevano sia albuminuria che ridotto eGFR (Figura 1). Nella Tabella 1 sono illustrate le caratteristiche cliniche della popolazione globale di tutti i

Tabella 1 | Caratteristiche cliniche al basale in 27.029 pazienti con DMT2, intera coorte e divisi per differenti outcome renali.

	Intera coorte	Alb-/eGFR-	Alb-/eGFR+	Alb+/eGFR-	Alb+/eGFR+	p
	n=27,029	n=18,056	n=2,788	n=4,978	n=1,207	
Maschi (n, %)	15,249 (56.4%)	10,146 (56.2%)	1,296 (46.5%)	3,156 (63.4%)	651 (53.9%)	<.001
Età (anni)	64±10	63±10	69±8	64±10	69±8	<.001
Durata del diabete (anni)	10±8	10±8	12±9	10±8	12±9	<.001
BMI (Kg/m²)	29.2±5	28.9±4.9	29.6±4.8	29.5±5.1	29.9±5	<.001
Creatininemia (mg/dL)	0.85±0.17	0.83±0.16	0.92±0.16	0.84±0.16	0.94±0.16	<.001
eGFR (mL/min/1.73 m²)	85±13	87±13	74±10	87±13	74±10	<.001
eGFR >90 mL/min/1.73 m² (n, %)	10,341 (38.3%)	7,908 (43.8%)	226 (8.1%)	2,103 (42.2%)	104 (8.6%)	<.001
HbA1c (%)	7.2±1.3	7.2±1.2	7.3±1.3	7.3±1.3	7.6±1.4	<.001
HbA1c ≥7% (53 mmol/mol)(n, %)	14,194 (52.9%)	9,156 (51.1%)	1,559 (56.4%)	2,751(55.7%)	728 (61%)	<.001
Colesterolo totale (mg/dL)	188±36	189±36	188±37	186±37	185±37	<.001
Trigliceridi (mg/dL)	133±88	129±84	139±94	140±96	148±91	<.001
Trigliceridi ≥150 mg/dl (n, %)	7,484 (29.2%)	4,727 (27.7%)	821 (31.2%)	1,510 (31.8%)	426 (37.1%)	<.001
HDL-c (mg/dL)	52±15	53±15	52±15	51±15	50±15	<.001
HDL-c <40 mg/dL if male, <50 mg/dL if female (n, %)	7,183 (28.3%)	4,539 (26.8%)	774 (29.6%)	1,486 (31.5%)	384 (33.9%)	<.001
LDL-c (mg/dL)	111±32	112±32	110±33	109±33	107±34	<.001
LDL-c ≥100 mg/dL (n, %)	15,523 (61.9%)	10,585 (63.3%)	1,547 (60.2%)	2,759 (59.3%)	632 (56.8%)	<.001
Pressione sistolica (mmHg)	139±18	138±18	142±18	139±18	143±18	<.001
Pressione diastolica (mmHg)	80±9	80±9	80±9	80±9	80±9	.91
Pressione sistolica/diastolica ≥140/85 mmHg (n, %)	1,3702 (59.1%)	8,828 (57.4%)	1,489 (64.4%)	2,670 (60.2%)	715 (69.2%)	<.001
Retinopatia (n, %)	2,510 (9.3%)	1,499 (8.3%)	318 (11.4%)	541 (10.9%)	152 (12.6%)	<.001



Alb+: presenza di micro o macroalbuminuria; Alb-: assenza di micro o macroalbuminuria;
eGFR+: Filtrato glomerulare stimato >60 ml/min/1.73 m²; eGFR-: Filtrato glomerulare stimato <60 ml/min/1.73 m²

Figura 1 | Prevalenza dei differenti fenotipi di disfunzione renale in una coorte di 120.90 pazienti con diabete mellito tipo2.

pazienti e dei differenti sottogruppi dei fenotipi di MRC. 28.806 (48%) dei soggetti con ridotto eGFR, erano normoalbuminurici. In questo gruppo di pazienti, la maggior parte erano donne, con una durata del diabete più breve, più elevato eGFR e colesterolo HDL, e più bassi livelli di HbA1c, PA sistolica (PAS) e trigliceridi rispetto ai soggetti con ridotto eGFR e albuminuria.⁽¹⁰⁾

Un'ulteriore informazione clinica crediamo molto rilevante, ottenuta dall'analisi del database di AMD, è stata quella di poter verificare come la presenza delle componenti della MRC, ed in particolare di albuminuria, si associ ad un sostanziale fallimento nel raggiungimento dei target di controllo glicemico e di PA, nonostante l'intensificazione della specifica terapia.⁽¹⁰⁾

Abbiamo cercato inoltre di definire il ruolo specifico della riduzione del GFR e della presenza di albuminuria nella progressione del danno renale⁽¹¹⁾ con uno studio condotto su oltre 17.000 soggetti affetti da DMT2 ed eGFR>60 ml/min/1.73 m² al basale. La proporzione di individui con albuminuria al baseline era pressoché la medesima nei gruppi con eGFR al di sopra e al di sotto di 90 ml/min/1.73m² (22.3 e 22.7%, rispettivamente). Rispetto ai pazienti con eGFR>90 ml/min/1.73m² e normoalbuminuria⁽¹¹⁾, il rischio di sviluppare l'endpoint composito renale (sviluppo di stadio 3 della MRC o riduzione del GFR di oltre il 30% dal basale), era aumentato del 67% (odds ratio, OR 1.67) nei soggetti con albuminuria e eGFR basale>90 ml/min/1.73m². Il valore dell'OR aumentava progressivamente a 2.9 negli individui con normoalbuminuria e valori di eGFR tra 90 e 60 ml/min /1.73m², fino a 5.2 in caso di concomitante albuminuria e riduzione dell'eGFR tra valori di 90 e

60 ml/min/1.73m². Per ogni livello di eGFR, la presenza concomitante di albuminuria comportava un elevato rischio renale, e anche modeste riduzioni del GFR sembravano associarsi a un maggior rischio renale a lungo termine. Infatti, due terzi dei soggetti che hanno sviluppato valori di eGFR<60 ml/min/1.73m² non presentavano albuminuria al basale.⁽¹¹⁾ È probabile che il largo utilizzo nella terapia della ND di farmaci bloccanti il sistema renina-angiotensina abbia contribuito alla comparsa di fenotipi clinici differenti di MRC.

Iperensione arteriosa e rischio renale

È noto che la terapia antiipertensiva e la riduzione dei valori di PA ritardano la progressione della MRC nel DMT2⁽⁹⁾. A tal proposito abbiamo intrapreso, sempre tramite l'analisi del database degli Annali AMD⁽¹²⁾, uno studio prospettico, condotto su circa 13.000 soggetti affetti da DT2, con l'obiettivo di valutare la relazione tra mantenimento nel tempo di valori pressori a target (ovvero ≥75% delle visite con valori di PAS e PA diastolica (PAD) rispettivamente <140/85 mmHg) e l'incidenza di outcome renali. Al basale, il 28% dei pazienti (n=3.612) aveva valori di PA a target. Nel periodo di follow-up, il 37% dei pazienti ha sviluppato MRC, il 16% un ridotto eGFR e il 27% albuminuria. I soggetti che non sono riusciti a raggiungere e mantenere nel tempo i valori pressori a target, al termine del periodo di studio hanno mostrato un aumento del rischio di sviluppare MRC (OR 1.38, p<0.001), ridotti valori di eGFR (OR 1.18, p=0.03) e albuminuria (OR 1.47, p<0.001) [12]. Tuttavia, nonostante una riduzione ottimale della PA, il rischio renale residuo rimaneva elevato nei pazienti con DT2 e IA. Con tale studio in condizioni di real-life abbiamo dimostrato quindi come, al fine di ottenere protezione renale, non solo è importante raggiungere i target pressori definiti dalle linee guida, ma è necessario anche che tali target vengano mantenuti nel corso del tempo.

Anche le variazioni nel tempo dell'albuminuria hanno un ruolo nel determinare il danno renale e la sua progressione⁽¹³⁾. Per questo motivo, analizzando una coorte di 12.611 soggetti ipertesi e diabetici di tipo 2 già in terapia antiipertensiva, con normale eGFR al basale⁽¹⁴⁾, abbiamo potuto documentare come la comparsa di danno renale al follow-up era certamente più elevata nei pazienti con albuminuria persistente ma, rispetto a questi, era minore

nei pazienti in cui nel periodo basale di osservazione l'albuminuria regrediva a normoalbuminuria. Se ne deduce che, nella normale pratica clinica, l'albuminuria può essere considerata una guida nell'ottimizzazione delle strategie terapeutiche per rallentare la progressione del danno renale.

Altro aspetto clinico rilevante nei soggetti affetti da DMT2 a elevato rischio renale è la compresenza dell'"ipertensione arteriosa resistente" o refrattaria (IAR), una condizione caratterizzata dalla presenza di valori pressori al di sopra dei limiti dei valori di riferimento raccomandati, nonostante la compliance adeguate modificazioni dello stile di vita e a una terapia farmacologica costituita da almeno tre classi di farmaci prescritti a dosi ottimali, una delle quali è rappresentata da un diuretico⁽¹⁵⁾.

Una nostra analisi del database degli Annali AMD condotta su circa 30.000 individui affetti da DMT2 e IA, con normali valori di eGFR al basale, ha valutato l'associazione tra valori pressori a stabilmente a target nel tempo (ovvero PA<140/90 mmHg nel 75% delle visite) e incidenza di eGFR<60 ml/min/1.73m² e/o riduzione dell'eGFR≥30% rispetto ai livelli di partenza⁽¹⁶⁾. I soggetti con IAR hanno mostrato un rischio aumentato di sviluppare entrambi gli outcome renali (OR aggiustati 1.31 e 1.43; p<0.001, rispettivamente) rispetto a quelli senza IAR. Sembra che, quindi, in condizioni di real-life la presenza di IAR in soggetti diabetici e ipertesi aumenti il rischio di sviluppare MRC e/o un declino dell'eGFR clinicamente rilevante. Tuttavia nello studio è emerso come il controllo pressorio si associava a un rischio aumentato del 30% di sviluppare outcome renali avversi. L'importanza clinica della IAR è motivata dall'osservazione che questa patologia può determinare una prognosi peggiore rispetto a quella della IA essenziale, in particolare quando si raggiunga un controllo pressorio adeguato attraverso l'impiego rigoroso di una terapia farmacologica antipertensiva. La relazione tra target dei valori pressori e funzione renale, sembrerebbe essere a forma di J, almeno a livelli molto bassi, con valori di PAS ottimali tra 120 e 140 mmHg. È il concetto di a "curva a J", secondo la quale i benefici di ridurre la PAS o la PAD a valori marcatamente bassi sono inferiori rispetto ad una riduzione dei valori pressori verso target più moderati⁽¹⁷⁾. Il rischio renale associato all'IAR appare evidente anche in pazienti affetti già da MRC⁽¹⁸⁾.

Dislipidemia diabetica

La dislipidemia associata al diabete o "aterogena" è un fattore di rischio indipendente per MRC in pazienti diabetici con valori di PA e di glicemia a tar-

get⁽¹⁹⁾. Il diabete, in particolare, sembra associato a un'alterazione nella composizione delle sottopopolazioni delle HDL e conseguenti processi di glomerulosclerosi e di danno tubulo-interstiziale⁽²⁰⁻²¹⁾. L'analisi del database degli Annali AMD ha permesso di evidenziare come livelli di colesterolo HDL <40 mg/dl negli uomini e <50 mg/dl nelle donne e livelli di trigliceridi superiori a 150 mg/dl fossero predittori indipendenti di ND⁽²²⁾.

Anche nei soggetti con DMT2 a elevato rischio cardiovascolare partecipanti a questo studio, bassi livelli basali di colesterolo HDL erano predittori indipendenti di sviluppo e di progressione di ND, ma non di retinopatia.

I dati a oggi disponibili suggeriscono l'opportunità di valutare attentamente l'assetto lipidico dei soggetti diabetici, al fine di ridurre il rischio non solo di complicanze macroangiopatiche, ma anche di microangiopatia⁽¹⁹⁾. Appare quindi sempre più evidente che una gestione complessiva, che non si limiti al raggiungimento dei valori target di glicemia, ma che coinvolga tutti i possibili fattori di rischio associati, quali l'IA, l'obesità e la dislipidemia, consenta di prevenire le complicanze sia macro- che microangiopatiche del diabete.

Acido urico e sindrome metabolica

Numerosi studi epidemiologici hanno dimostrato che l'acido urico sierico è un predittore di insorgenza e progressione di malattia renale⁽²³⁾.

Tramite l'analisi del database degli Annali AMD, abbiamo valutato in circa 14.000 pazienti l'associazione tra diversi quintili di acido urico sierico al basale e la comparsa e la progressione del danno renale al follow-up⁽²⁴⁾. Dopo 4 anni di osservazione, il 7.9% dei pazienti presentava insufficienza renale (eGFR <60 ml/min/1.73 m²) con normoalbuminuria; il 14.1% aveva albuminuria, ma eGFR ≥60 ml/min/1,73 m²) e il 2.0% presentavano entrambe le componenti. L'incidenza di insufficienza renale cresceva progressivamente nei differenti quintili di acido urico. Rispetto al quintile più basso di uricemia il rischio di sviluppare insufficienza renale era rispettivamente 1.46 (IC al 95% 1.14-1.88; p=0.003); 1.44 (IC al 95% 1.11-1.87; p=0.006), 1.95 (IC al 95% 1.48-2.58; p<0.001) e 2.61 (IC 95% 1.98-3.42; p<0.001) per il secondo, terzo, quarto, e quinto quintile rispettivamente. L'uricemia risultava significativamente associata anche alla comparsa di albuminuria, ma questo solo in presenza di

ridotto GFR. Questa analisi ci ha permesso di concludere che l'iperuricemia è fortemente predittiva di comparsa di danno renale in una popolazione di soggetti italiani affetti da DMT2.

Un'ulteriore analisi su 14.000 pazienti affetti da DT2 e normale funzione renale e albuminuria, è stata eseguita per valutare se sindrome metabolica e iperuricemia, che generalmente si associano, contribuissero indipendentemente allo sviluppo di MRC⁽²⁵⁾. L'incidenza di un ridotto eGFR era più elevata nei soggetti con iperuricemia indipendentemente dalla presenza concomitante o assenza di sindrome metabolica (21%, OR 1.30, p=0.009 e 20%; 1.57, p<0.000, rispettivamente), mentre l'albuminuria si sviluppava più frequentemente se le due patologie coesistevano (32%, OR 1.25, p=0.005) rispetto al gruppo di riferimento⁽²⁵⁾. Nel complesso, questi risultati evidenziano che iperuricemia e sindrome metabolica svolgono entrambi un ruolo dannoso a livello renale, e sono predittori indipendenti di MRC.

Variabilità dei fattori di rischio

Negli ultimi anni grazie soprattutto ai lavori del gruppo di Ceriello, si è consolidata l'ipotesi che la variabilità glicemica contribuisca allo sviluppo delle complicanze vascolari del diabete, persino in soggetti con valori di HbA1c a target⁽²⁶⁾.

Fluttuazioni ripetute della glicemia generano un aumento dei livelli circolanti di citochine infiammatorie rispetto all'effetto di una glicemia stabilmente elevata, e sono in grado di causare stress ossidativo e disfunzione endoteliale sia in soggetti normali che nei soggetti affetti da DMT2⁽²⁷⁾.

Noi abbiamo voluto valutare se, oltre alla variabilità glicemica, anche quella di altri fattori di rischio quali assetto lipidico, PA, uricemia, potesse avere un ruolo nello sviluppo di albuminuria o MRC⁽²⁸⁾. I risultati di questa analisi hanno documentato come la variabilità dei livelli di HbA1c era associata a un rischio più elevato di sviluppare albuminuria (hazard ratio [HR] del quartile superiore = 1.3; IC al 95% 1.1-1.6). Le variabilità di uricemia, c-LDL, c-HDL, PAS e PAD sono risultati fattori predittori del declino dell'eGFR.

Conclusioni

La MRC è altamente prevalente anche tra i pazienti con DMT2. Il database dell'AMD sta offrendo opportunità uniche per la caratterizzazione

della storia naturale della malattia in un setting di real-life. Grazie anche alla serie di studi qui succintamente presentati, oggi abbiamo migliorato molto le nostre conoscenze dei diversi fenotipi di danno renale e dei relativi fattori di rischio. Tutto questo consentirà nel prossimo futuro un'ottimizzazione delle strategie preventive e terapeutiche di questa grave complicanza diabetica al fine di ridurre progressivamente il numero di pazienti che progrediscono verso l'insufficienza renale terminale o che sviluppano eventi cardiovascolari.

Conformità agli standard etici. Tutte le procedure adoperate in studi che coinvolgono esseri umani erano in accordo agli standard dei Comitati Etici e con la dichiarazione di Helsinki del 1964 e successive modifiche o standard etici comparabili.

Consenso informato. Per questo tipo di studio non è richiesto il consenso informato.

Bibliografia

1. Koye DN, Shaw JE, Reid CM et al. Incidence of chronic kidney disease among people with diabetes: a systematic review of observational studies. *Diabet Med* 34:887-901, 2017.
2. Reutens AT. Epidemiology of diabetic kidney disease. *Med Clin North Am* 97:1-18, 2013.
3. Krolewski AS. Progressive renal decline: the new paradigm of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 38:954-962, 2015.
4. Kramer HJ, Nguyen QD, Curhan G et al. Renal Insufficiency in the Absence of Albuminuria and Retinopathy Among Adults With Type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA* 25;289:3273-3277, 2003.
5. De Cosmo S, Lamacchia O, Pacilli A et al. Normoalbuminuric renal impairment and all-cause mortality in type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 51:687-689, 2014.
6. Sasso FC, Chiadini P, Carbonara O et al. Nephropathy In Type 2 Diabetes Study Group. High cardiovascular risk in patients with Type 2 diabetic nephropathy: the predictive role of albuminuria and glomerular filtration rate. *The NID-2 Prospective Cohort Study. Nephrol Dial Transplant* 27:2269-2274, 2012.
7. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE et al. ADVANCE Collaborative Group. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 20:1813-1821, 2009.
8. Gruppo di studio Annali AMD. [AMD Annals: a model of continuous monitoring and improvement of the quality of diabetes care]. *Epidemiol Prev* 35:18-26, 2011.
9. Viazzi F, Russo GT, Ceriello A et al. Natural history and risk factors for diabetic kidney disease in patients with T2D: lessons from the AMD-annals. *J Nephrol* 32:517-525, 2019.

10. De Cosmo S, Viazzi F, Pacilli A et al. AMD-Annals Study Group. Achievement of therapeutic targets in patients with diabetes and chronic kidney disease: insights from the Associazione Medici Diabetologi Annals initiative. *Nephrol Dial Transplant* 30:1526-1533, 2015.
11. Viazzi F, Piscitelli P, Giorda C et al. AMD Annals Study Group. Association of kidney disease measures with risk of renal function worsening in patients with hypertension and type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 31:419-426, 2017.
12. De Cosmo S, Viazzi F, Piscitelli P et al. AMDAnnals Study Group. Blood pressure status and the incidence of diabetic kidney disease in patients with hypertension and type 2 diabetes. *J Hypertens* 34:2090-8, 2016.
13. Sumida K, Molnar MZ, Potukuchi PK et al. Changes in Albuminuria and Subsequent Risk of Incident Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 12: 1941-1949, 2017.
14. Viazzi F, Ceriello A, Fioretto P et al. AMD-Annals Study Group. Changes in albuminuria and renal outcome in patients with type 2 diabetes and hypertension: a real-life observational study. *J Hypertens* 36:1719-1728, 2018.
15. Braam B, Taler SJ, Rahman M et al. Recognition and Management of Resistant Hypertension. *Clin J Am Soc Nephrol* 12:524-535, 2017.
16. Viazzi F, Piscitelli P, Ceriello A et al. AMD-Annals Study Group. Resistant hypertension, time-updated blood pressure values and renal outcome in type 2 diabetes mellitus. *J Am Heart Assoc* 6, pii: e006745, 2017.
17. Zanchetti A. Blood pressure targets of antihypertensive treatment: up and down the J-shaped curve. *Eur Heart J* 31:2837-2840, 2010.
18. Viazzi F, Greco E, Ceriello A et al. AMD-Annals Study Group. Apparent Treatment Resistant Hypertension, Blood Pressure Control and the Progression of Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *Kidney Blood Press Res* 43:422-438, 2018.
19. Molitch ME. Management of dyslipidemias in patients with diabetes and chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 1:1090-9, 2006.
20. Vaziri ND. Lipotoxicity and impaired high density lipoprotein-mediated reverse cholesterol transport in chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 20 (5 Suppl):S35-43, 2010.
21. Russo GT, Meigs JB, Cupples LA et al. Association of the Sst-I polymorphism at the APOC3 gene locus with variations in lipid levels, lipoprotein subclass profiles and coronary heart disease risk: the Framingham offspring study. *Atherosclerosis* 158:173-181, 2001.
22. Russo GT, De Cosmo S, Viazzi F et al; AMD-Annals Study Group. Plasma Triglycerides and HDL-C Levels Predict the Development of Diabetic Kidney Disease in Subjects With Type 2 Diabetes: The AMD Annals Initiative. *Diabetes Care* 39:2278-2287, 2016.
23. Gul A, Zager P. Does Altered Uric Acid Metabolism Contribute to Diabetic Kidney Disease Pathophysiology? *Curr Diab Rep* 18:18,2018.
24. De Cosmo S, Viazzi F, Pacilli A, et al; AMD-Annals Study Group. Serum Uric Acid and Risk of CKD in Type 2 Diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 10:1921-1929, 2015.
25. Viazzi F, Piscitelli P, Giorda C et al. AMD-Annals Study Group. Metabolic syndrome, serum uric acid and renal risk in patients with T2D. *PLoS One* 12:e0176058, 2017.
26. Hirsch IB. Glycemic Variability and Diabetes Complications: Does It Matter? Of Course It Does! *Diabetes Care* 38:1610-1614, 2015.
27. Ceriello A, Testa R, Genovese S. Clinical implications of oxidative stress and potential role of natural antioxidants in diabetic vascular complications. *Nutr Metab Cardiovasc* 26:285-92, 2016.
28. Ceriello A, De Cosmo S, Rossi MC et al. AMD-Annals Study Group. Variability in HbA1c, blood pressure, lipid parameters and serum uric acid, and risk of development of chronic kidney disease in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 19:1570-1578, 2017.

RESEARCH ARTICLE

Trasferibilità dei CVOT EMPA-REG OUTCOME e LEADER nel mondo reale: lo scenario italiano

Transferability of CVOTs EMPA-REG OUTCOME and LEADER in the real world in Italy

A. Da Porto¹, V. Manicardi², E. Manicardi³, A. Agliandolo⁴, P. Di Bartolo⁵, R. Fornengo⁶, A. Nicolucci⁷, A. Rocca⁸, M.C. Rossi⁷, G. Russo⁹

¹Clinica Medica, Università di Udine. ²Coordinatore gruppo Annali AMD, Reggio Emilia. ³SOS Diabetologia, AUSL di Reggio Emilia. ⁴SSD Diabetologia, Endocrinologia e Malattie Metaboliche, ASL3 Genovese, Genova. ⁵Rete Clinica di Diabetologia Aziendale, Dipartimento Internistico di Ravenna, AUSL della Romagna. ⁶SSD Diabetologia e Malattie Metaboliche, Ospedale Civico di Chivasso, ASLTO4 Chivasso. ⁷Coresearch – Center for Outcomes Research and Clinical Epidemiology, Pescara. ⁸UOS Diabetologia e malattie metaboliche “G.Segalini”, H.Bassini Cinisello Balsamo, ASST Nord Milano. ⁹Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Messina.

Corresponding author: manicardivaleria@gmail.com



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation A. Da Porto, V. Manicardi, E. Manicardi, A. Agliandolo, P. Di Bartolo, R. Fornengo, A. Nicolucci, A. Rocca, M.C. Rossi, G. Russo (2019). Trasferibilità dei CVOT EMPA-REG OUTCOME e LEADER nel mondo reale: lo scenario italiano. JAMD Vol. 22/4

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received September, 2019

Accepted October, 2019

Published November, 2019

Copyright © 2019 Da Porto et al. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding The Authors received no specific funding for this work.

Competing interest The Authors declare no competing interests.

Abstract

Cardiovascular disease is the leading cause of morbidity and mortality among people with diabetes (DM). Fortunately, data from cardiovascular outcome trials (CVOT) and scientific research have provided the diabetologist with very effective weapons (SGLT2i; GLP-RA) to combat cardiovascular diseases in patients with diabetes. However, the potential of the new molecules is not exploited by Italian diabetologists appropriately. The dimensions of this “underuse” and the reasons that support it are not clear. The AMD Annals initiative can provide important information in this regard, thanks to the availability of a large clinical database that is largely representative of the Italian diabetologist clinical practice. In this study data from AMD Annals database were used to quantify the proportion of patients potentially eligible for the EMPA-REG and LEADER studies, the percentages of patients currently on medication with SGLT2i or GLP1 RA, and the potential impact resulting from the use of these treatments in all eligible patients. Mann-Whitney U test or chi-square test were used to compare socio-demographic and clinical characteristics of the patients potentially eligible for the two trials were compared with those of patients who did not meet the eligibility criteria. Reductions in the absolute risk of cardiovascular death and hospitalization for heart failure or myocardial infarction associated with the use of the drugs if all eligible patients had been treated, were estimated on the basis of the rates shown in the EMPA-REG OUTCOME and LEADER trials. From the analysis of the data it is evident that many subjects with type 2 diabetes afferent to diabetological structures could benefit from treatments that in clinical trials have documented positive effects on cardiovascular events. Unfortunately, however, only a minimal proportion of these patients is actually in treatment, while a widespread use of these molecules would lead to avoiding a substantial number of deaths, myocardial infarcts and hospi-

talization for heart failure every year. It is to be hoped that in the near future the appropriate use of SGLT2i and GLP1 RA, in accordance with the most recent Italian and international guidelines, can be extended to all patients who can benefit from it, thus contributing to reducing the clinical, social impact and economic cardiovascular disease among people with T2DM.

KEY WORDS SGLT2 inhibitors; GLP1 receptors agonists; cardiovascular events, CVOT.

Riassunto

Le malattie cardiovascolari rappresentano la principale causa di morbidità e mortalità nelle persone con diabete (DM). Fortunatamente i dati provenienti dai grandi cardiovascular outcome trial (CVOT) hanno aperto scenari sino a pochi anni fa impensabili e la ricerca scientifica ha fornito al diabetologo delle armi molto efficaci (SGLT2i;GLP1-RA) per combattere le malattie cardiovascolari nei pazienti con diabete. Le potenzialità delle nuove molecole non vengono tuttavia sfruttate al massimo dai diabetologi italiani. Le dimensioni di questo “sottoutilizzo” e le motivazioni che lo sostengono non sono ben chiare. L’iniziativa Annali AMD può fornire importanti informazioni a questo riguardo, grazie alla disponibilità di un grande database ampiamente rappresentativo della pratica clinica specialistica nel nostro Paese. In questo studio tali dati sono stati utilizzati per quantificare la proporzione di pazienti del mondo reale potenzialmente eleggibili per gli studi EMPA-REG OUTCOME e LEADER, le percentuali di pazienti attualmente in terapia con farmaci appartenenti alle classi degli SGLT2ie dei GLP1 RA, ed il potenziale impatto derivante dall’utilizzo di questi trattamenti in tutti i pazienti eleggibili. Le caratteristiche socio-demografiche e cliniche dei pazienti potenzialmente eleggibili per i due trials, sono state confrontate con quelle dei pazienti che non rientravano nei criteri di eleggibilità mediante Mann-Whitney U test o il test del chi quadrato. Le riduzioni del rischio assoluto di morte cardiovascolare e ospedalizzazioni per scompenso cardiaco o infarto del miocardio, associate all’uso dei farmaci in studio se tutti i pazienti eleggibili fossero stati trattati, sono state stimate sulla base dei tassi evidenziati nei trial EMPA-REG OUTCOME e LEADER. Dall’analisi dei dati è emerso che molti soggetti con diabete di tipo 2 afferenti alle strutture specialistiche diabetologiche potrebbero beneficiare di trattamenti che nei trial clinici hanno documentato effetti positivi sugli eventi cardiovascolari, ma solo una minima quota di tali pazienti risulta effettivamente in trattamento, benché un uso diffuso di queste molecole potrebbe evitare ogni anno un numero sostanziale

di decessi, infarti del miocardio e ospedalizzazioni per scompenso cardiaco. È auspicabile che nel prossimo futuro l’uso appropriato di SGLT2i e GLP1 RA, in accordo con le più recenti linee guida italiane ed internazionali, possa estendersi a tutti i pazienti che possano beneficiarne, contribuendo in tal modo a ridurre l’impatto clinico, sociale ed economico delle malattie cardiovascolari fra le persone con diabete mellito di tipo 2.

PAROLE CHIAVE SGLT2 inibitori; GLP1 analoghi; eventi cardiovascolari; CVOT.

Introduzione

Le malattie cardiovascolari (MCV) rappresentano la principale causa di morbidità e mortalità nelle persone con diabete (DM): il rischio di morte per cause cardiovascolari aumenta di oltre 2 volte, il rischio di infarto e ictus aumenta fino a 4 volte rispetto alla popolazione non diabetica, il 50-60% dei decessi sono attribuibili alle MCV^(1,2,3). Le persone con DM vivono fino a 6 anni di meno rispetto a persone senza diabete nella stessa fascia di rischio⁽⁴⁾.

Nonostante i dati sul controllo dei fattori di rischio e sui profili assistenziali mostrino incoraggianti trend di miglioramento, a livello mondiale una morte su 5 (21 %) per cardiopatia ischemica e una su 8 (13%) per ictus è attribuibile ad elevati livelli glicemici⁽⁵⁾. L’iperglicemia è fra i principali fattori di rischio di morte sia nei paesi sviluppati che in via di sviluppo⁽⁶⁾; in Italia è al quarto posto dopo ipertensione, eccesso ponderale e fumo. Si stima che ogni minuto nel mondo muoiano 6 persone per MCV legate all’iperglicemia: sono circa 3,2 milioni di morti all’anno. Questo è indubbiamente un dato epidemiologico importante e che deve far riflettere se confrontato con i 3,9 milioni di morti all’anno correlati all’ipercolesterolemia e con i 4,8 milioni di morti all’anno correlati al fumo⁽⁷⁾.

Non va trascurato, inoltre, l’incremento della prevalenza dell’obesità, anche in età pediatrica, e lo stretto rapporto tra obesità e rischio di insorgenza di DM2, in particolare tra obesità viscerale e rischio cardiometabolico⁽⁸⁾.

Riguardo all’impatto delle complicanze cardiovascolari nel DM2 in Italia, l’infarto del miocardio ha la più alta prevalenza, soprattutto nel genere femminile⁽⁹⁾, seguito dalla rivascolarizzazione coronarica, rivascolarizzazione carotidea, ictus e rivascolarizzazione periferica⁽¹⁰⁾. La prevalenza delle complicanze cardiovascolari aumenta in maniera esponenziale con l’aumentare della durata della malattia diabetica: in soggetti con durata di malattia fino a 2 anni è

del 13,5%, arriva al 25,6% in soggetti diabetici tra 10 e 20 anni, e addirittura al 34,1% in soggetti con oltre 20 anni di malattia.

Le complicanze macrovascolari continuano a rappresentare non solo la prima causa di mortalità⁽¹¹⁾ ma anche quella di maggior consumo di risorse fra le persone con DM⁽¹²⁾. Le MCV sono la principale causa di ospedalizzazione dei pazienti diabetici; fra le prime 10 cause troviamo infatti scompenso cardiaco (al primo posto), infarto miocardico acuto (al terzo posto), cardiopatia ischemica cronica, occlusione delle arterie cerebrali, aritmie cardiache e aterosclerosi⁽¹³⁾. Rispetto alle persone senza DM di pari età, sesso e medico prescrittore, le persone con DM presentano un rischio di ricovero in ospedale per cause cardiovascolari e cerebrovascolari circa doppio, mentre il rischio di ricovero per vasculopatia periferica è 4 volte maggiore e quello per amputazioni di parti più o meno estese degli arti inferiori è 8 volte maggiore⁽¹⁴⁾. Complessivamente, per la sola spesa ospedaliera e farmacologica, le complicanze cardiovascolari sono responsabili di un costo pari a 2,686 miliardi di dollari all'anno, e cioè a circa un terzo (29.8%) dei costi diretti del diabete⁽¹⁵⁾.

Nonostante i dati epidemiologici fin qui descritti, l'armamentario terapeutico che oggi il diabetologo ha a disposizione ci fa sentire ragionevolmente ottimisti. Infatti, i risultati dei principali Trials Clinici di Outcome Cardiovascolare (CVOTs) su inibitori del co-trasportatore di sodio glucosio 2 (SGLT2i) e agonisti recettoriali del glucagon-like peptide (GLP-1 RA) sono estremamente incoraggianti: essi documentano infatti per alcune molecole non solo una riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori ma anche della mortalità cardiovascolare (EMPA-REG OUTCOME ; LEADER; CANVAS; SUSTAIN-6 CVD-REAL). Questi risultati sono stati recepiti dai nuovi standard di cura italiani e internazionali che raccomandano di utilizzare, in soggetti diabetici con nota aterosclerosi e coronaropatia, in terapia duplice in associazione alla metformina, principi attivi che riducano il rischio di eventi cardiovascolari maggiori e di mortalità cardiovascolare.

Data l'entità dei benefici cardiovascolari osservati in questi trials, esiste una concreta possibilità di ridurre l'incidenza di eventi maggiori nei pazienti con DM2 ad elevato rischio cardiovascolare. Tuttavia, non è noto quale sia, nel contesto italiano, la proporzione di pazienti potenzialmente eleggibili per questi studi e quali siano i profili di utilizzo di questi farmaci nei soggetti potenzialmente eleggibili. L'iniziativa Annali AMD può fornire importanti informazioni a questo riguardo, grazie alla disponibilità di un gran-

de database clinico ampiamente rappresentativo della pratica specialistica nel nostro Paese. Tali dati sono stati utilizzati per quantificare la proporzione di pazienti della normale pratica clinica potenzialmente eleggibili per gli studi EMPA-REG OUTCOME e LEADER, le percentuali di pazienti attualmente in terapia con farmaci appartenenti alle classi degli SGLT2i e dei GLP-1 RA, ed il potenziale impatto derivante dall'utilizzo di questi trattamenti in tutti i pazienti eleggibili.

OBIETTIVI DELLO STUDIO

Questa analisi mira a valutare la trasferibilità dei risultati dei CVOT EMPA-REG OUTCOME¹⁶ e LEADER¹⁷ alla normale pratica clinica.

Partendo dai criteri di eleggibilità adottati nei due studi e dai risultati ottenuti in termini di benefici cardiovascolari, l'analisi intende:

- Esaminare le percentuali di pazienti registrati nel database Annali AMD potenzialmente eleggibili per ciascuna sperimentazione
- Valutare l'uso corrente di questi farmaci tra i pazienti che soddisfano i criteri di eleggibilità per i due studi
- Valutare le differenze nelle caratteristiche socio-demografiche e cliniche tra i soggetti eleggibili trattati e non trattati con SGLT2i e GLP-1 RA
- Stimare il potenziale impatto derivante dall'utilizzo di questi farmaci sugli esiti se utilizzati in modo sistematico nei pazienti con DM2 ad alto rischio cardiovascolare

METODI

Questa monografia degli Annali AMD si basa sui dati utilizzati negli Annali 2018, che includono i pazienti attivi nell'anno 2016.

Il database utilizzato contiene i dati raccolti nel corso della normale pratica clinica da 222 servizi di diabetologia diffusi sul territorio italiano.

POPOLAZIONE

Questa analisi riguarda i pazienti con DM2 "attivi" nell'anno indice 2016, vale a dire tutti i pazienti con almeno una prescrizione di farmaci per il diabete nell'anno 2016 e almeno un altro tra i seguenti parametri: peso e/o pressione arteriosa. Rispetto alle edizioni precedenti il criterio di paziente attivo è cambiato per adeguarsi alla nuova pratica clinica in cui avere valori di laboratorio sul controllo metabolico nella cartella clinica elettronica non implica necessariamente, in molte realtà, l'esecuzione di una visita specialistica (trasferimento automatico dei dati di laboratorio sulla cartella clinica). Il nuovo

criterio è stato quindi concordato con i diabetologi per catturare il numero di pazienti che hanno effettivamente eseguito almeno una visita in ambulatorio.

VARIABILI UTILIZZATE

I dati analizzati riguardano caratteristiche socio-demografiche (età, sesso), e parametri clinici (durata del diabete, valori medi di BMI, HbA1c, pressione arteriosa, profilo lipidico, albuminuria, filtrato glomerulare).

Il valore di HbA1c non ha subito alcun processo matematico di normalizzazione, vista la comparabilità dei metodi analitici raggiunta dai diversi laboratori nazionali.

Se non riportati sulla cartella clinica, i valori di LDL sono stati calcolati utilizzando la formula di Friedwald. Il colesterolo LDL è stato calcolato solo se nella cartella erano presenti i valori di colesterolo totale, HDL e trigliceridi determinati nella stessa data e se i valori di trigliceridi non eccedevano i 400 mg/dl. Il filtrato glomerulare (GFR) è stato calcolato con la formula CKD-Epi.

L'ipertensione è stata valutata come presenza di trattamento antiipertensivo e/o valori pressori ≥ 140/90 mmHg.

I farmaci ipoglicemizzanti, antiipertensivi, ipolipemizzanti ed antiaggreganti sono stati classificati attraverso i codici ATC, gli eventi cardiovascolari attraverso i codici ICD9-CM.

Per tutti questi indicatori il denominatore è costituito dai pazienti con almeno una rilevazione di questi parametri durante l'anno indice. In caso uno stesso paziente abbia eseguito più visite nel corso dell'anno indice, sono state valutate le rilevazioni più prossime all'inizio della terapia con SGLT2i o GLP-1 RA.

Classificazione delle complicanze

La tabella 1 riporta la definizione utilizzata per la stratificazione della popolazione in base alla presenza di complicanze cardiovascolari.

Nello studio EMPA-REG OUTCOME⁽¹⁶⁾, 7.020 pazienti con DM2 e malattia cardiovascolare arruolati in 590 centri sono stati randomizzati ad empagliflozin o placebo tra il 2010 e il 2013. I pazienti sono stati seguiti per una mediana di 3,1 anni.

L'endpoint primario era il major adverse cardiovascular event (MACE) composito, che includeva il tempo al primo evento (morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale), mentre la morte per tutte le cause e l'ospedalizzazione per scompenso

cardiaco erano tra gli endpoint secondari prespecificati. I principali criteri di inclusione del trial, considerati per valutare la potenziale eleggibilità dei pazienti inclusi nel database Annali AMD erano:

- diagnosi di DM2; età ≥18 anni; HbA1c 7-10% ; GFR ≥ 30 ml / min* 1,73 m2
- malattia cardiovascolare accertata (intesa come diagnosi pregressa di infarto del miocardio, cardiopatia ischemica, rivascolarizzazione coronarica, angina stabile, ictus o arteriopatia arti inferiori).

Tabella 1 | Diagnosi.

	ICD-9CM
Cardiopatia ischemica	414 414.0 414.00 414.01 414.02 414.03 414.04 414.05 414.1 414.10 414.11 414.19 414.8 414.9
Scompenso cardiaco	428 428.0 428.1 428.9 402.01 402.11 402.91 404.01 404.11 404.91
Angina	413 413.0 413.1 413.9 411.1
Infarto	Da 410 a 410.92 412
Rivascolarizzazione coronarica	36.0 36.01 36.02 36.03 36.04 36.05 36.06 36.09
By-pass coronarico	36.10 36.11 36.12 36.13 36.14 36.15 36.16 36.17 36.19 36.2 36.3
Attacco ischemico transitorio	435 435.0 435.1 435.2 435.3 435.8 435.9
Ictus	430 431 432 432.0 432.1 432.9 433.11 433.21 433.31 433.81 433.91 434.01 434.11 434.91 436
Arteriopatia arti inferiori	440.2 440.20 440.21 440.22 440.23 440.24 440.29 440.3 440.30 440.31 440.32 443.81
Rivascolarizzazione periferica	39.50
By-pass periferico	39.25 39.26 39.29

Nello studio LEADER⁽¹⁷⁾, 9.340 pazienti con DM2 e malattia cardiovascolare arruolati in 410 centri sono stati randomizzati a liraglutide o placebo tra il 2010 e il 2012. I pazienti sono stati seguiti per una mediana di 3,8 anni. Anche in questo caso, l'endpoint primario era il MACE- composito, che includeva il tempo al primo evento (morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale), mentre la morte per tutte le cause e l'ospedalizzazione per scompenso cardiaco erano tra gli endpoint secondari prespecificati.

I principali criteri di inclusione del trial, considerati per valutare la potenziale eleggibilità dei pazienti inclusi nel database Annali AMD erano:

- diagnosi di DM2; età ≥ 50 anni; HbA1c $\geq 7\%$
- Malattia cardiovascolare, ovvero almeno una delle seguenti condizioni: infarto del miocardio, cardiopatia ischemica, rivascolarizzazione coronarica, angina, ictus, attacco ischemico transitorio, arteriopatia arti inferiori, scompenso cardiaco, GFR < 60 .

Oppure:

- diagnosi di DM2; età ≥ 60 anni; HbA1c $\geq 7\%$; Iperensione o scompenso cardiaco.

1. Analisi primaria

Il numero e la proporzione di pazienti eleggibili per lo studio EMPA-REG e LEADER sono stati identificati nella popolazione degli Annali AMD.

Le caratteristiche socio-demografiche e cliniche dei pazienti potenzialmente eleggibili per i due trial, stratificati rispettivamente per trattamento con SGLT2i e con GLP-1 RA, sono state confrontate usando il Mann-Whitney U test o il test del chi quadrato.

Le riduzioni del rischio assoluto di morte cardiovascolare e ospedalizzazioni per scompenso cardiaco o infarto del miocardio associate all'uso dei farmaci in studio sono state stimate sulla base dei tassi evidenziati nei trial EMPA-REG OUTCOME e LEADER.

Per questa analisi viene ipotizzato che i benefici osservati nei due trial, incentrati rispettivamente sull'utilizzo di empaglifozin e liraglutide, fossero un effetto di classe per tutti i farmaci SGLT2i e GLP-1 RA.

2. Sensitivity analysis

Poiché una eventuale qualità subottimale della registrazione dei dati, soprattutto sulle complicanze cardiovascolari, poteva inficiare i risultati dell'analisi, come sensitivity analysis e validazione dell'approccio è stata riprodotta la stessa analisi sulla selezione dei centri che, all'estrazione dei dati eseguita per la produzione degli Annali 2018, soddisfaceva i criteri del Full Data Circle (FDC).

Il FDC rappresenta un "circolo" di centri che, all'interno dei partecipanti agli Annali AMD, viene periodicamente selezionato e che si distingue per la capacità di garantire la completezza e la qualità delle informazioni registrate sulla cartella clinica informatizzata. Nello specifico, sono risultati eleggibili per il FDC 30 centri, che soddisfano i criteri minimi di completezza:

% pz con Infarto Miocardico	$\geq 5\%$
% pz con ictus	$\geq 2\%$
% pz con monitoraggio microalbuminuria	$\geq 50\%$
% pz con monitoraggio fundus oculi	$\geq 30\%$

Risultati

SELEZIONE DEL CAMPIONE

Da un totale di 468.940 pazienti registrati nel database Annali AMD, 342.190 (73.0%) possiedono tutte le informazioni necessarie per la valutazione della potenziale eleggibilità per gli studi EMPA-REG OUTCOME e LEADER.

Di questi, 41.715 sono eleggibili per lo studio EMPA-REG OUTCOME; - sul numero totale, 2.161 risultano trattati con SGLT1i nell'anno 2016 (Figura 2).

Per quanto riguarda lo studio LEADER, 139.637 soggetti degli Annali AMD sono potenzialmente eleggibili per lo studio; tra loro 4.823 risultano trattati con GLP-1 RA nell'anno 2016 (Figura 3).

Studio EMPA-REG-OUTCOME All'interno della popolazione Annali AMD con DM2, il 12.2% dei soggetti soddisfa i criteri di eleggibilità dello studio EMPA-REG OUTCOME, ma tra gli eleggibili, solo il 5.2% risulta trattato con SGLT2i (Figura 2).

I soggetti eleggibili per lo studio EMPA-REG OUTCOME trattati con SGLT2i, rispetto ai non trattati, presentano una età media significativamente più bassa e sono più spesso di sesso maschile (Tabella 2), hanno livelli medi di HbA1c significativamente più elevati (8.2% vs. 7.9%) e presentano differenze rilevanti negli schemi di trattamento ipoglicemizzante. In particolare, è molto più bassa la percentuale di soggetti trattati con secretagoghi e più elevata la quota trattata con insulina. Sono più spesso fumatori, con livelli di BMI e trigliceridi più elevati e presentano un profilo di funzionalità renale migliore, sia in termini di albuminuria che di filtrato glomerulare. Emergono invece differenze lievi in termini di pressione arteriosa, che risulta comunque più elevata nei trattati con SGLT2i.

Tra i trattati c'è una proporzione significativamente maggiore di soggetti con infarto del miocardio pregresso (21.3% vs. 17.5%), ma una prevalenza signifi-

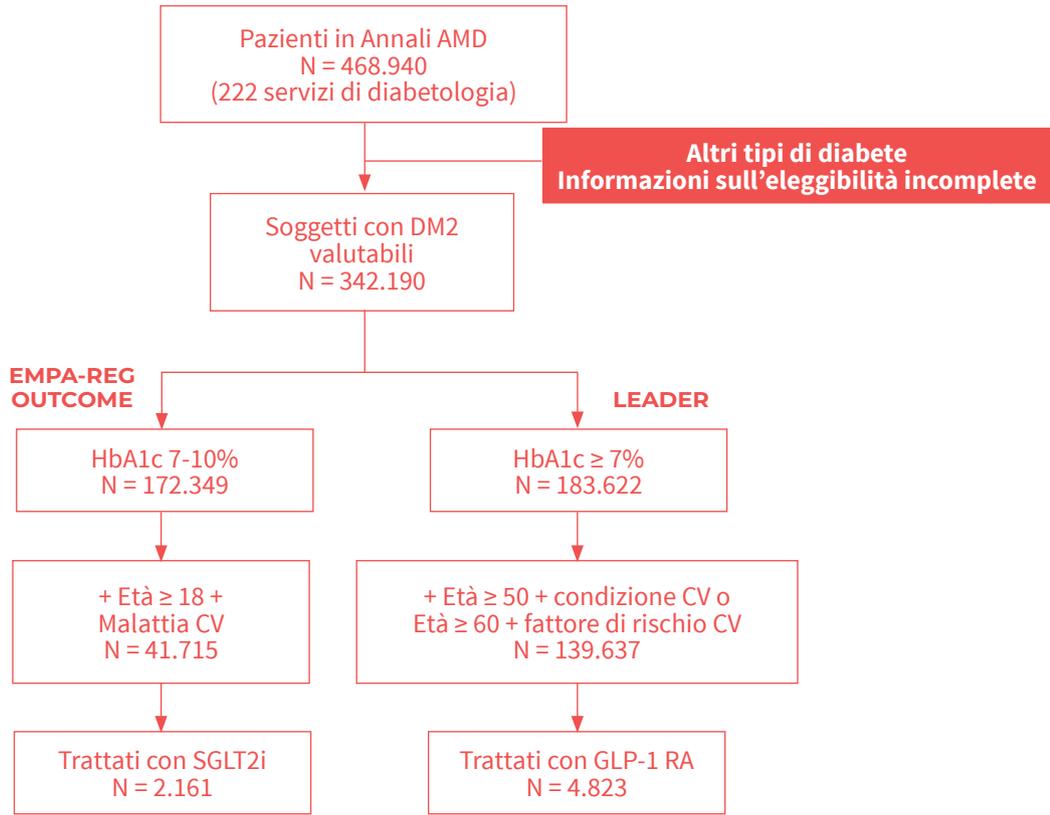


Figura 1 | Selezione della popolazione degli -Annali e distribuzione in base ai criteri di eleggibilità dei due studi in esame.

ficativamente minore delle altre patologie (scompenso cardiaco, ictus, TIA, arteriopatia arti inferiori e by-pass periferico). Sono inoltre più frequentemente trattati con ipolipemizzanti, beta-bloccanti ed antiaggreganti e meno con diuretici (Tabella 3). Studio LEADER Tra le persone con DM2 comprese negli Annali AMD, il 40.8% soddisfa i criteri di eleg-

gibilità dello studio LEADER, ma solo il 3.5% risulta trattato con GLP-1 RA (Figura 3).

I soggetti eleggibili per lo studio LEADER¹⁷ trattati con GLP-1 RA, rispetto ai non trattati, sono significativamente più giovani, senza differenze nella distribuzione per sesso tra i due gruppi (Tabella 2), presentano differenze nei livelli medi di HbA1c

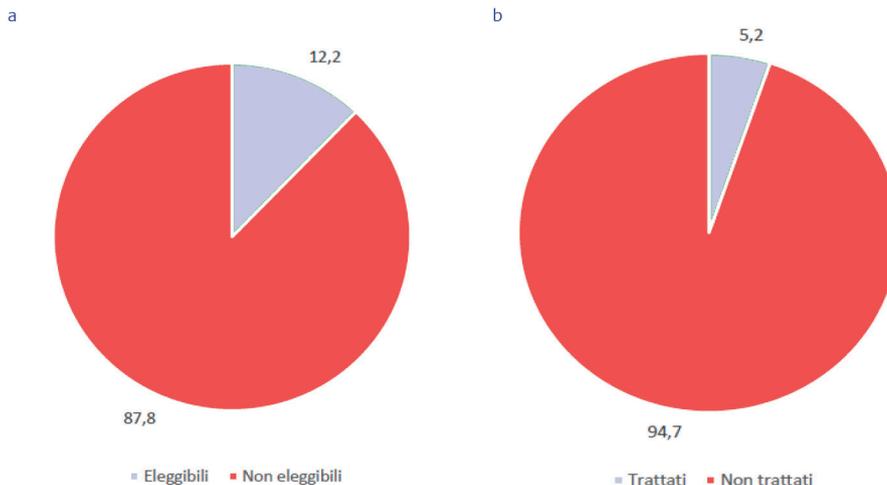


Figura 2 | Soggetti eleggibili per lo studio EMPA-REG OUTCOME (a) e soggetti trattati con SGLT2i tra gli eleggibili (b).

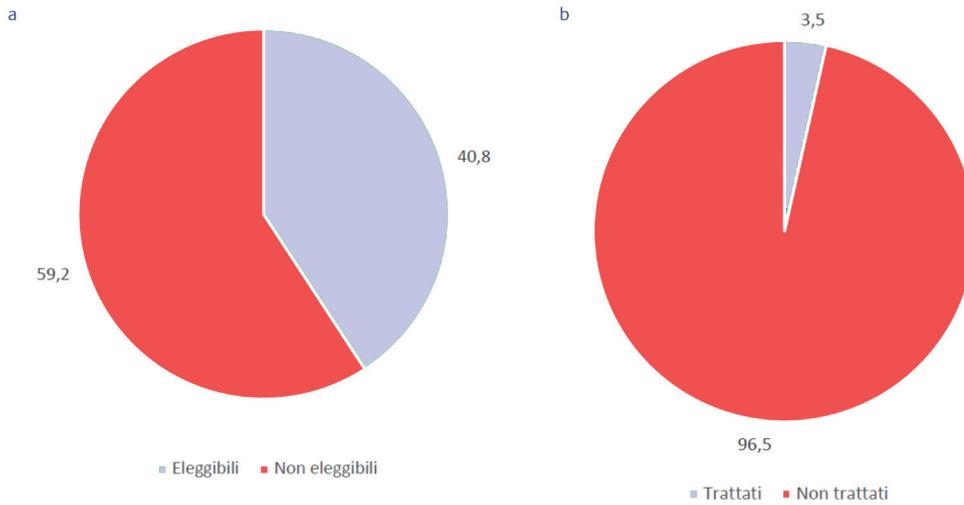


Figura 3 | Soggetti eleggibili per lo studio LEADER (a) e soggetti trattati con GLP-1 RA tra gli eleggibili (b).

statisticamente significative ma non clinicamente rilevanti (7.9% vs. 8.0%), e mentre vi sono differenze sostanziali negli schemi di trattamento ipoglicemizzante. In particolare, tra i trattati con GLP-1 RA è significativamente più elevata la percentuale di

soggetti in terapia con metformina, secretagoghi e glitazonici e più bassa la quota trattata con insulina. Presentano inoltre differenze clinicamente rilevanti in termini di profilo di rischio cardiovascolare, soprattutto per quanto riguarda il BMI (34.1

Tabella 2 | Caratteristiche socio-demografiche e cliniche dei pazienti eleggibili per gli studi in esame, trattati e non trattati con SGLT2i e GLP-1 RA, rispettivamente.

Empa-Reg-Outcome		No SGLT2i	SGLT2i	p
N		39.554	2.161	
Sesso	Donne	32.3	27.8	<0.0001
	Uomini	67.7	72.2	
Età (anni)		73.2+/-8.9	64.7+/-7.8	<0.0001
LEADER		No GLP-1 RA	GLP-1 RA	p
N		134.814	4.823	
Sesso	Donne	46.3	45.2	0.11
	Uomini	53.7	54.8	
Età (anni)		73.4+/-8.1	67.0+/- 6.0	<0.0001

Tabella 3 | Eventi CV evitabili, se tutti i pazienti eleggibili per lo studio EMPAREG-OUTCOME e LEADER fossero stati trattati nel mondo reale con questi farmaci.

	Tasso di eventi (annualizzato)		Numero di pazienti eleggibili Annali AMD e non trattati	Numero di eventievitati	
	Tasso nel braccio-trattato	Tasso nel braccio di controllo		Per anno in tutti i pazienti Annali AMD	Per 100,000 pazienti eleggibili
EMPA-REG OUTCOME			39.554		
Morte per tutte le cause	1.94%	2.86%		363	918
Mortecardiovascolare	1.24%	2.02%		307	776
Ospedalizzazione per scompenso	0.94%	1.45%		201	508
LEADER			134.814		
Morte per tutte le cause	2.10%	2.50%		539	400
Morte cardiovascolare	1.20%	1.60%		539	400
Infarto del miocardio	1.60%	1.90%		404	300

vs. 29.7 Kg/m²). Inoltre, i trattati sono più spesso fumatori, hanno livelli di trigliceridi e di colesterolo HDL meno soddisfacenti, pur risultando lievemente migliori i livelli medi di colesterolo totale e LDL. Emergono invece differenze lievi in termini di pressione arteriosa diastolica, più elevata nei trattati con GLP-1 RA. Nei pazienti trattati si evidenzia un profilo di funzionalità renale migliore, sia in termini di albuminuria che di filtrato glomerulare, mentre è presente una proporzione lievemente ma sistematicamente minore di complicanze cardiovascolari e sono trattati più spesso con statine e omega-3, beta-bloccanti ed antiaggreganti e meno con diuretici.

Se tutti i pazienti eleggibili per gli studi EMPA-REG OUTCOME e LEADER fossero trattati rispettivamente con SGLT2i e GLP-1 RA, applicando il tasso di eventi evidenziato nei trials al real-world, il beneficio cardiovascolare imputabile ai farmaci in studio si tradurrebbe in un numero consistente di eventi evitati, come espresso in tabella 3.

Con gli SGLT2i verrebbero evitate ogni anno, per ogni 100.000 persone eleggibili:

- 918 morti per tutte le cause, 776 morti per cause cardiovascolari, 508 ospedalizzazioni per scompenso.

Con i GLP-1 RA verrebbero evitate ogni anno, per ogni 100.000 persone eleggibili:

- 400 morti per tutte le cause, 400 morti per cause cardiovascolari, 300 infarti del miocardio.

Mentre il numero di eventi evitati per 100.000 risulta più elevato con gli SGLT2i, il numero complessivo di eventi evitati all'interno della popolazione degli Annali AMD sarebbe maggiore con i GLP-1 RA, in virtù della maggiore generalizzabilità delle caratteristiche dei pazienti arruolati nel LEADER e quindi del numero sostanzialmente più elevato di soggetti candidabili al trattamento (Tabella 3).

SENSITIVITY ANALYSIS

Per validare i risultati dell'analisi primaria, lo stesso approccio statistico è stato applicato ai soli centri che, sulla base dei dati degli Annali 2018, soddisfano i criteri di qualità di registrazione dei dati del FDC. La stessa analisi condotta sulla popolazione totale è stata quindi replicata sui soli pazienti con DM2 seguiti dai centri selezionati per il FDC.

Un totale di 61.659 pazienti con DM2 seguiti da 30 centri del FDC sono risultati valutabili.

Di questi, 9.459 sono risultati eleggibili per lo studio EMPA-REG OUTCOME, dei quali 570 erano trattati con SGLT2i nell'anno 2016.

Per quanto riguarda lo studio LEADER, 25.871 soggetti sono risultati potenzialmente eleggibili per lo studio, e di questi 961 risultavano trattati con GLP-1 RA nell'anno 2016.

Nel confronto tra le due popolazioni, degli Annali AMD 2018 e del FDC del 2017, sono emerse solo lievi differenze sia nella popolazione eleggibile, che nella popolazione trattata con SGLT2i e GLP-1 RA, in particolare nel FDC il 15.3 % dei pazienti sarebbe stato eleggibile per lo studio EMPA-REGOUTCOME contro il 12.2 degli Annali, e il 41.9 % vs 40.8% per lo studio LEADER. Le percentuali di pazienti trattati con i due farmaci è solo lievemente maggiore nel FDC.

Discussione

EMPA-REG OUTCOME

La prima osservazione che appare evidente, confrontando la numerosità della popolazione "eleggibile" all'interno del database Annali AMD per il trattamento con SGLT2i vs. GLP-1 RA (12.2% vs. 40.8% del campione) è che i criteri di selezione per EMPA-REG OUTCOME (studio di prevenzione secondaria) individuano una quota "ristretta" della nostra popolazione ambulatoriale, più gravata da eventi cardio-vascolari e verosimilmente più complessa.

La possibilità di ampliare la "platea" teorica dei candidabili ad EMPA-REG Outcome (soggetti oltre i 18 anni) interessa in realtà, dai dati Annali 2018, verosimilmente poco più del 10% dei pazienti totali; ma è anche evidente che la possibile mancata registrazione di eventi cardiovascolari, evidenziata dal confronto tra i dati degli Annali 2018 e quelli del FDC²³, potrebbe ampliare la popolazione che potrebbe beneficiare dell'utilizzo di questi farmaci.

Dall'altro versante, l'inserimento tra i criteri di eleggibilità dello studio LEADER dei pazienti ultra-60enni con sola ipertensione arteriosa come fattore di rischio aggiuntivo, amplia notevolmente la platea dei possibili soggetti interessati al trattamento, in relazione alla nota elevata prevalenza di ipertensione nel DM2 (oltre il 70%).

Anche considerando comunque il dato al ribasso, con gli "eleggibili" ad impiego di SGLT2i pari al 12.2% del campione, sono ancora molto pochi i pazienti effettivamente trattati (5.2%) con questi farmaci. Vi è quindi ancora un'ampia quota di soggetti (oltre il 57%), che potrebbero beneficiare della terapia con gliflozine, che non riceve questo trattamento. Questa apparentemente ampia discrepanza, potrebbe in parte essere giustificata dall'anno indice 2016 su cui è effettuata l'analisi degli Annali 2018: la disponi-

bilità per il trattamento con SGLT2i è infatti iniziata dal 2015, e in alcune regioni la possibilità di impiego è stata successiva, concedendo “poco tempo” ai diabetologi italiani per vincere la naturale inerzia nell’accostarsi alle “nuove” terapie.

I soggetti eleggibili per lo studio EMPA-REG OUTCOME trattati con SGLT2i, rispetto ai non trattati, presentano un’età media significativamente più bassa e sono più spesso di sesso maschile (con una proporzione più ampia rispetto alla nota maggior prevalenza di uomini nel database Annali AMD 2018=56.8%): questo potrebbe indicare da un lato una selezione dei trattati con possibile esordio più precoce di malattia cardiovascolare e dall’altro l’esclusione di pazienti con storia di infezioni ricorrenti delle vie urinarie, più frequenti nel sesso femminile (quindi non dovuta a questioni di genere) o con disturbi minzionali in presenza di ipertrofia prostatica, maggiormente presenti negli uomini ultra 65enni.

La quota più rilevante di pazienti con peggior controllo metabolico fra gli eleggibili per trattamento con SGLT2i, potrebbe confermare l’ipotesi che si tratti di una popolazione più complessa, come fa presumere anche la netta prevalenza di pazienti in trattamento insulinico. Va aggiunto però che gli SGLT2i sono gli unici “nuovi” farmaci che contemplino la rimborsabilità del SSN con qualsiasi schema di trattamento insulinico, includendo anche l’impiego di insulina rapida. La scelta quindi di aggiungere una gliflozina al trattamento con insulina, che non preveda solo utilizzo di insulina basale, è abbastanza “orientata” dagli attuali criteri AIFA di rimborsabilità, che prevedono possibilità di associazione solo con insulina, con ogni tipo di schema, e metformina (farmaco per cui effettivamente non ci sono differenze di impiego significative fra eleggibili/non eleggibili a SGLT2i). Analogamente, la nettissima riduzione di pazienti che utilizzano DPPIV e secretagoghi (sulfaniluree/glinidi) nei trattati con inibitori degli SGLT2, può essere letta come applicazione della normativa AIFA, più che come criterio di scelta clinica (l’associazione di DPPIV alle gliflozine sarebbe, ad esempio, concettualmente logica e clinicamente efficace). Anche questa scelta potrebbe però riflettere la maggiore complessità di questi pazienti e la necessità quindi di scegliere gli SGLT2i e insulina, per avere una terapia più potente. La maggior prevalenza di obesità, abitudine al fumo, peggior controllo lipidico e modesto incremento dei valori pressori tra i candidabili a SGLT2i, conferma la caratterizzazione di peggior profilo di rischio CV della casistica esaminata, che merita il trattamento con questa classe di farmaci. L’analisi della presenza di

complicanze identifica la popolazione suscettibile di trattamento con SGLT2i come maggiormente affetta da cardiopatia ischemica “pura” (IMA, angina, rivascolarizzazione coronarica), mentre nei “non SGLT2i” prevale la malattia cerebro-vascolare (TIA/ictus/ AOAI). I 2 gruppi non si differenziano per la presenza di albuminuria, mentre il filtrato renale è migliore nei candidabili a SGLT2i, verosimilmente anche per le indicazioni di impiego in scheda tecnica, che evidenziano la necessità di GFR>45 ml/min (anche se la media del filtrato in entrambi i gruppi è > 60 ml/min), e soprattutto perché la raccolta dati (2016) precede gli studi sulla protezione renale^(26,28). Coerentemente con un peggior profilo di rischio CV, i pazienti eleggibili a SGLT2i presentano maggior utilizzo di terapia ipolipemizzante, antiaggregante piastrinica e beta-bloccante, con una lieve e non significativa predominanza nell’utilizzo di farmaci attivi sul sistema renina-angiotensina. La minor quota di impiego di diuretici nei candidabili a SGLT2i potrebbe riflettere la prevalenza ridotta di pazienti con scompenso cardiaco in questo gruppo (mentre nei pazienti già in trattamento con SGLT2i riflette il meccanismo d’azione della classe).

Certamente c’è ancora ampio spazio per una prescrivibilità maggiore di questa classe di farmaci nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare in prevenzione secondaria, sia per la protezione cardiaca che renale dimostrata, sia per la riduzione della mortalità totale che dei ricoveri per scompenso cardiaco.

Leader

Dall’analisi dei pazienti seguiti dai 222 centri degli Annali in trattamento con GLP-1 RA nell’anno 2016 emerge con chiarezza come alcuni vantaggi di questa classe di farmaci e, in specifico, di Liraglutide non siano stati compresi appieno dai diabetologi. Da questa analisi si evince infatti come la prescrizione dei GLP-1 RA sia guidata dai potenziali effetti benefici sulla riduzione ponderale (BMI significativamente maggiore nella popolazione trattata rispetto a quella non trattata) e come il loro posizionamento sia piuttosto tardivo nell’ordine di introduzione in terapia delle singole classi di farmaci. Infatti la presenza di un maggior uso disulfaniluree, glitazonici, metformina e meno di insulina suggerisce come i diabetologi abbiano collocato questa classe di farmaci nello step subito antecedente al passaggio all’insulina. La popolazione trattata con GLP1 agonisti, inoltre, è tendenzialmente più giovane rispetto a quella dei soggetti non trattati (più anziani e

più trattati con insulina), con una situazione renale meno compromessa, probabilmente indice di uno stato di malattia meno avanzato.

Questo pattern prescrittivo di Liraglutide al baseline può essere confrontato con i dati di uno studio osservazionale retrospettivo multicentrico real world condotto in Italia, lo studio Real. In questo studio, infatti, nonostante l'età media dei soggetti cui veniva prescritta Liraglutide fosse di circa 7 anni più giovane, non vi erano variazioni di rilievo negli altri parametri, indice di una radicata percezione che tale farmaco vada destinato a soggetti obesi (BMI medio in entrambi i database >34 kg/m²), con conservata funzione renale. Certo, i benefici metabolici e cardiovascolari derivanti dalla riduzione del peso corporeo sono tutt'altro che trascurabili e, ad oggi, Liraglutide (al dosaggio di 3.0 mg/ die) è l'unico GLP1 agonista approvato come farmaco anti-obesità. Tuttavia, i vantaggi di questa classe di farmaci sul peso corporeo sembrano averne limitato l'uso ai pazienti obesi o in sovrappeso, quando sia i dati degli studi registrativi con GLP-1 RA, così come le evidenze real world, hanno mostrato una paragonabile efficacia ipoglicemizzante. Inoltre gli effetti benefici dei GLP-1 RA non riguardano solo l'effetto sul peso, ma anche sulla pressione arteriosa sistolica e sul profilo lipidico, effetti che prescindono dalla riduzione ponderale.

I dati di questa analisi degli Annali mostrano come tali potenziali vantaggi non siano stati colti dai medici prescrittori, dal momento che pressione arteriosa e dislipidemia sono simili nei soggetti degli Annali avviati o meno a questo trattamento.

Una riflessione a parte merita la funzione renale che, se ridotta, è stata percepita come una limitazione all'uso di questa classe di farmaci. A tale riguardo, va ricordato che la possibilità di prescrivere alcuni GLP-1 RA, inclusa Liraglutide, in pazienti con insufficienza renale fino a valori di filtrato >30 ml/min, è stata inserita recentemente nella scheda tecnica di alcune di queste molecole. Inoltre i vantaggi di questa classe di farmaci, seppur con delle importanti differenze rispetto agli SGLT2ii, riguardano proprio la funzione renale ed in particolare la microalbuminuria. Nell'analisi pre-specificata dell'end-point composito renale nello studio LEADER, lo studio LEADER RENAL Liraglutide si associava ad una riduzione del 22% degli eventi renali, trascinata dalla riduzione del 26% della nuova insorgenza di macroalbuminuria; infine, è importante sottolineare come la riduzione degli eventi cardiovascolari possa anche passare dal miglioramento della nefropatia diabetica e soprattutto della micro/macroalbuminuria, fattori di rischio indipendenti per la macroangiopatia diabetica⁽²⁹⁾.

Tuttavia, la diabetologia moderna, così come consigliato dalle linee guida AMD-SID, Standard di cura

2018 e dal recentissimo position statement ADA-EA-SD, deve porsi obiettivi ancora più ambiziosi, quali la prevenzione degli eventi cardiovascolari e renali e, da ultimo, il miglioramento della "quantità" e della "qualità" della vita dei pazienti.

I GLP-1 agonisti hanno dimostrato di rispondere a tutte queste nuove esigenze. In particolare, nello studio LEADER⁽¹⁷⁾, Liraglutide ha ridotto del 13% l'end-point composito primario (MACE), con una riduzione del 22% della morte cardiovascolare.

I risultati che si otterrebbero sulla mortalità per tutte le cause e per mortalità cardiovascolare con l'uso dei GLP-1 RA dovrebbero dunque far riflettere i diabetologi sulla propria inerzia terapeutica e sulla lentezza a cambiare gli schemi terapeutici, nonostante la mole di evidenze a favore. È indubbio come i plurimi ostacoli burocratico/amministrativi, inclusa la progressiva carenza di risorse in termini di personale sanitario dedicato alla diabetologia, così come la modalità di somministrazione, abbiano facilitato l'inerzia terapeutica e rappresentino ancora oggi un ostacolo all'uso di questa classe di farmaci. Lo studio LEADER è stato pubblicato nel luglio 2016 (anno di raccolta di questi dati); successivamente altre molecole della classe hanno mostrato effetti benefici cardiovascolari, e l'uso dei GLP-1 RA è stato ampliato sia come limiti prescrittivi che come rimborsabilità: tutte queste condizioni dovrebbero dunque portare ad un incremento delle prescrizioni di questa classe di farmaci, ad un loro posizionamento più precoce e, in ultimo, all'auspicata riduzione degli eventi cardiovascolari nei nostri pazienti.

L'esercizio di simulazione sugli eventi evitabili sperimentato in questo studio ha evidenti limiti, quali la diversità delle due popolazioni, che non sono del tutto sovrapponibili né uniformemente caratterizzate dagli stessi fattori di rischio ed eventi, ma evidenzia anche dati suggestivi sulla possibilità di evitare danni cardiovascolari con l'uso più diffuso di questi farmaci.

La trasferibilità dei dati di EMPA-REG OUTCOME nella realtà italiana, fotografata dagli Annali 2018, mette in evidenza il gap ancora esistente tra i pazienti eleggibili ed i pazienti realmente in trattamento con questi farmaci. Il periodo di riferimento dei dati degli Annali (2016) ha rappresentato però il primo anno di utilizzo dei farmaci, arrivati alla prescrivibilità in tempi diversi nelle regioni italiane. È prevedibile un incremento netto e rapido dell'uso delle Gliflozine, almeno nei pazienti diabetici ad alto rischio cardiovascolare in prevenzione secondaria, dopo le evidenze aggiuntive sulla protezione renale, oltre che cardiaca, e sulla dimostrazione di un effetto di classe ottenuto dalla uscita di CANVAS⁽¹⁷⁾ e DECLA-

RE, almeno sulla mortalità totale e sui ricoveri per scompenso cardiaco. Ottenere una riduzione anche solo del 10% dei ricoveri per scompenso cardiaco nelle persone con DM2, porterebbe ad un guadagno in qualità di vita e ad una riduzione dei costi di ospedalizzazione certamente di rilievo.

Dall'analisi dei dati relativi ai pazienti candidabili al trattamento con Liraglutide, o altro GLP-1 RA, emerge come per ora la prescrivibilità di questi farmaci sia stata relegata ai pazienti obesi/sovrappeso, senza tenere conto dei molteplici effetti benefici cardiovascolari e renali, che sembrano non essere stati colti appieno dai medici prescrittori. I risultati ottenibili sulla mortalità per tutte le cause e per mortalità cardiovascolare con l'uso dei GLP-1 RA dovrebbero dunque far riflettere i diabetologi sulla propria inerzia terapeutica e sulla lentezza a cambiare gli schemi terapeutici, nonostante la mole di evidenze a favore.

A proposito di Funzione Renale, dobbiamo però ricordare come tutti i grandi RCT sulla classe sia delle Gliflozine⁽²⁶⁾ che dei GLP-1 RA⁽²⁴⁾, che hanno evidenziato effetti di protezione sullo sviluppo e progressione della malattia renale, sono stati pubblicati in gran parte successivamente alla raccolta dati degli Annali, quando ancora non potevano aver trascinato un documentabile cambiamento delle abitudini prescrittive nella rete assistenziale degli Annali AMD.

La diabetologia moderna, così come consigliato dalle linee guida AMD-SID, dagli Standard di cura 2018, e dal recentissimo position statement ADA-EASD, deve porsi obiettivi ancora più ambiziosi della "sola" riduzione dei fattori di rischio cardiovascolari, quali la prevenzione degli eventi cardiovascolari e renali, che tendano al miglioramento della "quantità" e della "qualità" della vita dei pazienti. I GLP-1 agonisti, così come gli SGLT2i, hanno dimostrato di rispondere a tutte queste nuove esigenze ed è tempo che la diabetologia italiana vinca l'inerzia terapeutica e scelga il farmaco giusto per il paziente giusto.

Conclusioni

Dall'analisi dei dati provenienti dagli Annali AMD emerge come gli studi EMPA-REG OUTCOME e LEADER presentino un diverso livello di trasferibilità nella normale pratica clinica. Infatti, solo il 12.2% dei pazienti seguiti presso le diabetologie italiane sarebbe eleggibile per lo studio EMPA-REG, mentre la percentuale sale al 40.8% nel caso dello studio LEADER. È importante sottolineare che una quota sostanziale di

pazienti non risulterebbe eleggibile per i due trial per la presenza di valori di HbA1c inferiori al 7.0%. Poiché gli effetti cardiovascolari positivi di queste classi di farmaci sono largamente indipendenti dalla riduzione dei livelli di HbA1c, è possibile ipotizzare che il loro utilizzo potrebbe essere di grande importanza anche in pazienti con malattia cardiovascolare accertata e con livelli di HbA1c nella norma. La maggiore generalizzabilità dello studio LEADER è una diretta conseguenza dei criteri di inclusione più ampi, che consentivano la partecipazione allo studio anche di pazienti anziani, con fattori di rischio cardiovascolari ma senza pregressi eventi cardiovascolari maggiori.

I dati di utilizzo reale mostrano come sia gli SGLT2i che i GLP-1 RA siano ancora poco utilizzati nella pratica clinica. Essendo i dati relativi al 2016, è verosimile che né i risultati dell'EMPA-REG, pubblicati nel 2015, né quelli del LEADER, apparsi nel 2016, abbiano avuto il tempo di impattare sulla pratica clinica, ed è quindi auspicabile che l'utilizzo di questi farmaci cresca negli anni.

Un'analisi analoga alla nostra è stata condotta negli Stati Uniti a partire dai dati del Diabetes Collaborative Registry (DCR), un ampio registro ambulatoriale proveniente da 313 centri di cardiologia, endocrinologia e medicina generale. Sono stati valutati 182.525 pazienti con DM2.

Tra questi pazienti, il 26.2% soddisfaceva i principali criteri di eleggibilità per lo studio EMPA-REG OUTCOME (contro il 12.2% degli Annali AMD) e il 48.0% per lo studio LEADER (contro il 40.8% negli Annali AMD). Tra gli eleggibili per i due studi, rispettivamente il 5.2% era trattato con SGLT2i e il 6.0% con GLP-1 RA (contro il 5.2% ed il 3.5% degli Annali AMD).

I pazienti trattati con questi farmaci, in generale, avevano un carico di malattia cardiovascolare inferiore rispetto ai non trattati.

Molti soggetti con DM2 afferenti alle strutture specialistiche diabetologiche potrebbero beneficiare di trattamenti che nei trial clinici hanno documentato effetti positivi sugli eventi cardiovascolari. Solo una minima quota di tali pazienti risulta effettivamente in trattamento, mentre un uso diffuso di queste molecole porterebbe ad evitare ogni anno un numero sostanziale di decessi, infarti del miocardio ed ospedalizzazioni per scompenso cardiaco. È auspicabile che nel prossimo futuro l'uso appropriato di SGLT2i e GLP-1 RA, in accordo con le più recenti linee guida italiane ed internazionali, possa allargarsi a tutti i pazienti che possono beneficiarne, contribuendo in tal modo a ridurre l'impatto clinico, sociale ed economico delle malattie cardiovascolari fra le persone con DM2.

Bibliografia

- Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A et al. Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 364:829-841, 2011.
- Folsom AR, Rasmussen ML, Chambless LE et al. Prospective associations of fasting insulin, body fat distribution, and diabetes with risk of ischemic stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Diabetes Care* 22:1077-83, 1999.
- Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 332:73-8, 2006.
- Gregg EW, Li Y, Wang J et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. *N Engl J Med* 370:1514-1523, 2014.
- Danaei G, Lawes CM, Vander Hoorn S et al. Global and regional mortality from ischaemic heart disease and stroke attributable to higher-than-optimum blood glucose concentration: comparative risk assessment. *Lancet* 368:1651-9, 2006.
- International Diabetes Federation. Diabetes and cardiovascular disease. www.idf.org/cvd.
- WHO - Global Atlas on Cardiovascular Diseases Prevention and Control. http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/atlas_cvd/en/.
- GBD 2013 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 386:2287-323, 2015.
- Ballotari P, Venturelli F, Greci M et al. Sex Differences in the Effect of Type 2 Diabetes on Major Cardiovascular Diseases: Results from a Population-Based Study in Italy. *Intern J of Endocrinol*. Article ID 6039356: 9-18, 2017.
- Penno G, Solini A, Bonora E et al. Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) study, group. Gender differences in cardiovascular disease risk factors, treatments and complications in patients with type 2 diabetes: the RIACE Italian multicentre study. *J Intern Med* 274:176-91, 2013.
- ISTAT cause di morte. <https://www.istat.it/it/files//2017/05/Report-cause-di-morte-2003-14.pdf>
- Pagano E, De Rosa M, Rossi E et al. The relative burden of diabetes complications on healthcare costs: The population-based CINECA-SID ARNO Diabetes Observatory. *NutrMetabCardio-vascDis*. 26:944-50, 2016.
- ARNO Diabete, rapporto 2015. http://www.siditalia.it/images/Documenti/NEWS/Rapporto_Arno_Diabete_2015.pdf
- De Berardis G, D'Etorre A, Graziano G, et al. DADA (Diabetes Administrative Data Analysis) Study Group. The burden of hospitalization related to diabetes mellitus: a population-based study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 22:605-12, 2012.
- Scalone L, Cesana G, Furneri G et al. Burden of diabetes mellitus estimated with a longitudinal population-based study using administrative databases. *PLoS One* 9:e113741, 2014.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 373: 2117-2128, 2015.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 375:311-322, 2016.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 377:644-657, 2017.
- Marso SP, Bain SC, Consoli A et al. SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 375: 1834-1844, 2016.
- Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ et al. CVD-REAL Investigators and Study Group. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on SGLT-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: The CVD-REAL study. *Circulation* 136:249-259, 2017.
- Schnell O, Rydén L, Standl E et al. D&CVD EASD Study Group. Updates on cardiovascular outcome trials in diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 16:128, 2017.
- International Diabetes Federation. Diabetes and cardiovascular disease. Executive summary <https://www.idf.org/our-activities/care-prevention/cardiovascular-disease/cvd-report/9-diabetes-and-cardiovascular-disease-executive-summary.html>.
- Le Monografie Degli Annali AMD 2017. Focus su: Full Data Circle. http://aemmedi.it/wp-content/uploads/2018/06/Monografia_AMD-x-stampa_9_2018-prot.pdf
- Lapolla A, Berra C, Boemi M et al. NN2211-4118 Study Group. Long-Term Effectiveness of Liraglutide for Treatment of Type 2 Diabetes in a Real-Life Setting: A 24-Month, Multicenter, Non-interventional, Retrospective Study. *AdvTher* 35:243-253, 2018.
- Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K et al. LEADER Steering Committee and Investigators. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 377:839-848, 2017.
- Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J et al. "Management of hyperglycemia in type 2 diabetes. A consensus report by ADA and EASD. *Diabetes Care* dci180033, 2018.
- Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. [Epub ahead of print], 2018.
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. "Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 diabetes". *N Engl J Med* 380:347-357, 2019.
- Wanner Ch, Inzucchi SE, Zinman B. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 375:1801-2, 2016.
- Muskiet MHA, Tonneijck L, Smits MM et al. GLP-1 and the kidney: from physiology to pharmacology and outcomes in diabetes. *Nat Rev Nephrol* 13:605-628, 2017.
- Arnold SV, Inzucchi SE, Tang F et al. Real-world use and modeled impact of glucose-lowering therapies evaluated in recent cardiovascular outcomes trials: An NCDR® Research to Practice project. *Eur J Prev Cardiol* 24:1637-1645, 2017.

RESEARCH ARTICLE

Qualità della cura in base al genere nel diabete mellito tipo 2. Le monografie degli Annali AMD 2018

Type 2 diabetes therapy's quality based on gender. Monographs of AMD Annals 2018

¹L. Tonutti, ²G. Speroni, ³P. Li Volsi, ⁴E. Cimino, ⁵B. Brunato, ⁶A. Chiambretti, ⁷V. Manicardi, ⁸A. Napoli, ⁹M.C. Rossi, ¹⁰G. Russo, ¹¹C. Suraci

¹Gruppo Donna, Udine. ²Centro ambulatoriale di Diabetologia - Endocrinologia, Codogno. ³Coordinatore Gruppo Donna, Pordenone. ⁴UO Diabetologia, AO Spedali Civili di Brescia. ⁵Diabetologia, ASS2 Isontina, Monfalcone. ⁶Diabetologia e Malattie Metaboliche, ASLTO4, Chivasso. ⁷Coordinatore Gruppo Annali, Reggio Emilia. ⁸Medicina Clinica e M., Università Sapienza, Roma. ⁹MSC PharmChem CORE SEARCH, Pescara. ¹⁰SSD Medicina Interna, Università di Messina. ¹¹Diabetologia, Policlinico Casilino, Roma.

Corresponding author: pattyliv@yahoo.com



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation L. Tonutti, G. Speroni, P. Li Volsi, E. Cimino, B. Brunato, A. Chiambretti, V. Manicardi, A. Napoli, M.C. Rossi, G. Russo, C. Suraci (2019). Qualità della cura in base al genere nel diabete mellito tipo 2. Le monografie degli Annali AMD 2018. JAMD Vol. 22/4

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received October, 2019

Accepted October, 2019

Published November, 2019

Copyright © 2019 Tonutti et al. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding The Authors received no specific funding for this work.

Competing interest The Authors declare no competing interests.

Abstract

OBJECTIVE OF THE STUDY Evaluate the evolution of the therapy's quality by gender in type 2 diabetes (DM2) in Italy, from 2011 to 2016, considering the new AMD Indicators in a gender perspective and the possible disparity in the drug treatment.

DESIGN AND METHODS For the purpose of this analysis, data from the AMD Annals 2018 were used. They refer to patients with DM2, treated in 2016 in 222 diabetology services. This report is based on the analysis of the new 2015 AMD indicators (Audit 2, January 23rd, 2018). The characteristics of the study population and the analysis of the indicators are reported separately for men and women affected by DM2.

RESULTS The data of 242,422 men and 184,696 women with DM2 were evaluated. The patients were treated by 222 diabetology services in 2016. The distribution by gender shows the prevalence of males and the one by age shows a general aging of the population and an increased survival, mainly in women (3.6% of men and 6.6% of women with DM2 have an age >85 years). The average number of visits per treatment group was comparable between sexes. Compared to the 2011 evaluation, an improvement was achieved in all the process indicators in both genders, although still slightly better in males. In particular, the evaluation of metabolic control through the monitoring of glycated hemoglobin affects almost all male and female patients (96.9% vs 97%). The percentage of patients monitored for lipid profile, renal function, retinopathy and foot screening is lower. Some parameters were considered intermediate outcome indicators as they predict cardiovascular (CV) risk: the achievement of targets for the main CV risk factors is systematically unfavorable for women with DM2. In particular, women are more obese, have a worse diabetes compensation (especially a worse

lipid profile) and a greater frequency of glomerular-filtrate reduction. The average levels of glycosylated hemoglobin were slightly higher in women than in men ($7,3\% \pm 1,3$ vs $7,2\% \pm 1,2$), also the average levels of LDL cholesterol ($100,2 \text{ mg/dl} \pm 33,4$ vs $92,5 \text{ mg/dl} \pm 32,3$) and average BMI levels ($30,1 \text{ kg/m}^2 \pm 6,1$ vs $29,2 \text{ kg/m}^2 \pm 4,9$). In comparison with 2011 data, is noticeable a slight reduction in smokers among males and a slight increase among women ($20,5\%$ vs $21,5\%$ in men, $12,2\%$ vs $11,8\%$ in women). Overall, the quality of the therapy (assessed with Q score) has improved over the years, in a similar way for both sexes. About half of the patients, in both sexes, have a Q score >25 , therefore adequate levels of therapy. The use of drugs for the control of glycaemia in both genders is similar also for innovative drugs. The use of statins is high in both sexes, slightly in favor of women. The intensity of the therapy for hypertension has improved in both sexes. Hence, the available data does not highlight a problem of under-treatment of women, despite their worst results. Gender data related to micro and macroangiopathic complications show differences in the two sexes, but the quality of the data recording on final outcomes, especially cardiovascular, is still modest.

CONCLUSIONS Data analysis shows a significant improvement in the quality of specialistic health care, with greater attention in monitoring CV risk factors and complications, an increase in the percentage of subjects in target and a more intensive use of drugs in both sexes. However, some gaps are still present. The examined data confirm that the cardiovascular risk profile is decidedly unfavorable for women and that the main cardiovascular risk factors control, although improved over the years, remains sub-optimal in women and men. Greater efforts are needed to optimize CV risk factors management in both sexes and to reduce, or better eliminate, differences between genders. These data offer important insights for research, clinical practice and review of guidelines in a gender perspective, taking into account that various factors related to gender, such as genetic/biological aspects, lifestyle, adherence to therapies, psycho-social aspects, in addition to prescriptive differences, can affect the achievement of the various outcomes.

KEYWORDS gender; DM2; AMD indicators.

Riassunto

OBIETTIVO DELLO STUDIO Valutare l'evoluzione della qualità di cura per genere nel diabete tipo 2 (DM2),

in Italia, dal 2011 al 2016, considerando i nuovi Indicatori AMD in un'ottica di genere e la possibile disparità di genere nel trattamento farmacologico.

DISEGNO E METODI Per questa analisi sono stati utilizzati i dati degli Annali AMD 2018, riferiti a pazienti con DM2, seguiti nell'anno 2016 in 222 servizi di diabetologia. Questo rapporto è basato sull'analisi dei nuovi indicatori AMD 2015 - Revisione 2 del 23 gennaio 2018. Le caratteristiche della popolazione in studio e l'analisi degli indicatori sono riportati separatamente per gli uomini e le donne con DM2.

RISULTATI Si sono valutati i dati di 242.422 uomini e 184.696 donne con DM2 seguiti da 222 servizi di diabetologia nell'anno 2016. La distribuzione per sesso evidenzia una prevalenza del sesso maschile e quella per età mostra un generale invecchiamento della popolazione e un aumento della sopravvivenza, che interessa soprattutto le donne (il 3,6% degli uomini e il 6,6% delle donne con DM2 ha età > 85 anni). Il numero medio di visite per gruppo di trattamento è risultato sovrapponibile nei due sessi. Rispetto alla valutazione del 2009 (pubblicata nel 2011), si è ottenuto un miglioramento di tutti gli indicatori di processo in entrambi i generi, pur se ancora lievemente a vantaggio del genere maschile. In particolare la valutazione del controllo metabolico attraverso il monitoraggio dell'emoglobina glicata riguarda la quasi totalità dei pazienti maschi e femmine ($96,9\%$ vs $97,0\%$). Meno elevata la percentuale di pazienti monitorati per profilo lipidico, funzione renale, retinopatia e screening del piede. Sono stati considerati indicatori di esito intermedio alcuni parametri rilevanti in quanto predittivi di rischio cardiovascolare: il raggiungimento dei target per i principali fattori di rischio CV è sistematicamente sfavorevole nelle donne con DM2, in particolare le donne sono più obese, hanno un peggiore compenso del diabete, soprattutto un peggiore profilo lipidico, e una maggior frequenza di riduzione del filtrato. I livelli medi di emoglobina glicosilata sono risultati lievemente più elevati nelle donne che negli uomini ($7,3\% \pm 1,3$ vs $7,2\% \pm 1,2$) così anche i livelli medi di colesterolo LDL ($100,2 \text{ mg/dl} \pm 33,4$ vs $92,5 \text{ mg/dl} \pm 32,3$) e i livelli medi di BMI ($30,1 \text{ kg/m}^2 \pm 6,1$ vs $29,2 \text{ kg/m}^2 \pm 4,9$). Dal confronto con i dati del 2011 si nota lieve riduzione dei fumatori fra i maschi e lieve aumento fra le donne ($20,5\%$ vs $21,5\%$ negli uomini, $12,2\%$ vs $11,8\%$ nelle donne). Complessivamente negli anni è migliorata la qualità di cura, valutata con score Q, in maniera simile per entrambi i sessi. Circa la metà dei pazienti, in entrambi i sessi, presenta uno score Q >25 , quindi livelli adeguati di cura complessiva.

L'utilizzo dei farmaci per il controllo della glicemia nei due sessi risulta simile anche per quanto riguarda farmaci innovativi. L'uso di statine è elevato in entrambi i sessi, lievemente a favore delle donne. L'intensità di cura per l'ipertensione è risultata migliorata in entrambi i sessi. I dati disponibili quindi non evidenziano un problema di sotto-trattamento delle donne, nonostante gli esiti peggiori. I dati di genere relativi alle complicanze micro e macroangiopatiche mostrano differenze nei due sessi, ma la qualità della registrazione dei dati sugli esiti finali, soprattutto cardiovascolari, è ancora modesta.

CONCLUSIONI L'analisi dei dati evidenzia un sensibile miglioramento della qualità dell'assistenza specialistica, con maggiore attenzione al monitoraggio dei fattori di rischio e delle complicanze, una crescita della percentuale di soggetti a target ed un più intensivo utilizzo dei farmaci in entrambi i sessi. Permangono tuttavia alcuni gap da colmare. I dati esaminati confermano che il profilo di rischio cardiovascolare è decisamente sfavorevole per le donne e che il controllo dei principali fattori di rischio cardiovascolare, seppure migliorato negli anni, resta sub-ottimale in donne e uomini. Maggiori sforzi sono necessari per ottimizzare il controllo dei vari fattori di rischio CV in entrambi i sessi e per ridurre o meglio azzerare le differenze tra i sessi. Questi dati offrono spunti importanti per la ricerca, la pratica clinica e la revisione di linee guida in un'ottica di genere, tenendo conto che vari fattori legati al sesso/genere, quali aspetti genetici/biologici, stile di vita, aderenza alle terapie, aspetti psico-sociali, oltre alle eventuali differenze prescrittive, possono incidere sul raggiungimento dei vari outcomes.

PAROLE CHIAVE genere; DM2; indicatori AMD

Introduzione

Il diabete è una delle principali cause di morte a livello globale con una prevalenza in costante aumento. In Italia, i dati ISTAT mostrano un aumento della popolazione diabetica dal 3,8% nel 2000 al 5,7% nel 2017, per l'85-90% costituita da persone con DM2. La malattia cardiovascolare è la principale causa di morte in questi pazienti e per questo le raccomandazioni per la gestione del diabete tipo 2 includono un rigoroso controllo metabolico e dei vari fattori di rischio. Anche la morbilità cardiovascolare è molto più elevata rispetto alla popolazione non diabetica, con alti oneri personali e sociali oltre che sul sistema sanitario. Gruppi diversi di pazienti

sono, tuttavia, influenzati in modo non omogeneo dal DM2, con determinanti legati ad esempio a sesso, età ed etnia. In anni recenti, ampie metanalisi hanno dimostrato che le donne con DM2 presentano un alto rischio relativo di eventi coronarici, anche fatali e di stroke rispetto alla controparte maschile. Le ragioni non sono ancora completamente chiarite. Molti studi hanno suggerito un peggiore profilo di rischio cardiovascolare e un eccesso ponderale accompagnato da alti livelli di biomarkers di disfunzione endoteliale, infiammazione e stato procoagulante⁽¹⁾. Il sesso maschile è un importante fattore di rischio indipendente di declino di funzione renale nel DM2, con presentazione clinica differente rispetto alle donne⁽²⁾. Un recente studio svedese su un campione di popolazione simile a quello degli Annali, ha evidenziato come anche le disuguaglianze socio-economiche e il livello di istruzione sono riflesse nella cura del diabete e sono spesso associate a differenze in indicatori di processo, di cura e risultati di salute, con livelli di rischio differenti relativamente alle complicanze microvascolari e macrovascolari⁽³⁾. Già nel 1998 la World Health Organization lanciava un allarme sulle differenze di genere mettendo in evidenza trascuratezze biologiche, scientifiche e cliniche legate fondamentalmente al mondo femminile. Questo allarme mondiale ha dato avvio ad una nuova cultura medica che ha approfondito gli studi e le ricerche sulle influenze del sesso (aspetto biologico) e del genere (aspetto sociale) sulla fisiologia, fisiopatologia e clinica di tutte le malattie per giungere a decisioni terapeutiche basate sull'evidenza sia nell'uomo che nella donna.

Gli Standard di cura del diabete AMD-SID e la recente Consensus ADA-EASD pongono la prevenzione delle complicanze croniche e la preservazione della qualità della vita come obiettivi centrali della cura della malattia diabetica, obiettivi da ottenere personalizzando la terapia in modo sartoriale sul paziente. Identificare ed affrontare dal punto di vista epidemiologico e clinico-terapeutico le differenze di genere è la prima basilare forma di personalizzazione della cura del diabete.

Materiale e metodi

In questo studio sono stati utilizzati i dati degli Annali 2018, riferiti ai pazienti attivi nell'anno 2016. Il database utilizza i dati raccolti nel corso della normale pratica clinica da 222 servizi di diabetologia diffusi sul territorio italiano, che hanno ottenuto la autorizzazione dei Comitati Etici

delle Aziende Sanitarie di appartenenza. I centri partecipanti dovevano essere dotati di sistemi informatici (cartella clinica informatizzata) in grado di garantire, oltre alla normale gestione dei pazienti in carico, l'estrazione standardizzata delle informazioni necessarie alla costituzione del File Dati AMD. Quest'ultimo rappresenta lo strumento conoscitivo di base, poiché fornisce tutte le informazioni necessarie per la descrizione delle caratteristiche socio-demografiche e cliniche considerate.

Questa analisi riguarda i pazienti con DM2 "attivi" nell'anno indice 2016, vale a dire tutti i pazienti con almeno una prescrizione di farmaci per il diabete nell'anno 2016 e almeno un altro tra i seguenti parametri: peso e/o pressione arteriosa. I dati analizzati riguardano caratteristiche socio-demografiche (età, sesso), e parametri clinici (durata del diabete, valori medi di BMI, HbA1c, pressione arteriosa, profilo lipidico, albuminuria, filtrato glomerulare).

Se non riportati sulla cartella clinica, i valori di LDL sono stati calcolati utilizzando la formula di Friedewald. Il filtrato glomerulare (GFR) è stato calcolato con la formula CKD-EPI.

I farmaci anti-iperglicemizzanti, anti-ipertensivi, ipolipemizzanti ed antiaggreganti sono stati classificati attraverso i codici ATC. Le caratteristiche della popolazione in studio sono riportate separatamente per gli uomini e le donne con DM2. La descrizione dei risultati derivati dall'analisi dei singoli indicatori è stata effettuata separatamente nei due sessi: indicatori descrittivi generali e di volume di attività, di processo, di outcome intermedio, di intensità/appropriatezza del trattamento farmacologico, di outcome finale, di qualità di cura complessiva. Nell'analisi dei dati degli Annali nel 2018 sono stati introdotti alcuni nuovi indicatori: gli indicatori compositi di processo e di esito intermedio per il raggiungimento degli obiettivi di cura e gli indicatori di intensità/appropriatezza del trattamento farmacologico. L'indicatore composito di processo raggruppa alcuni parametri chiave per la cura del diabete (HbA1c, pressione arteriosa, profilo lipidico, microalbuminuria), quello di esito intermedio evidenzia il raggiungimento dei target per alcuni parametri (HbA1c, pressione arteriosa, LDL-colesterolo) correlati con il rischio cardiovascolare. Il terzo indicatore recentemente introdotto, indicatore di intensità/appropriatezza, valuta l'attitudine degli specialisti ad iniziare un trattamento farmacologico per i diversi parametri valutati.

Risultati

Sono stati analizzati i dati di 427.124 pazienti affetti da DM2 visitati nel corso del 2016 in 222 Servizi di Diabetologia (91% del carico assistenziale come nel 2012).

INDICATORI DESCRITTIVI GENERALI E DI VOLUME DI ATTIVITÀ

Per quanto riguarda il genere si conferma una lieve predominanza di quello maschile. La distribuzione per età mostra un generale invecchiamento della popolazione e un aumento della sopravvivenza, che soprattutto nelle donne mostra un 36,2% di età superiore a 75 anni rispetto al 27,5% dei maschi. Al di sopra degli 85 anni la quota femminile è quasi doppia rispetto a quella maschile. Nell'anno 2016 si assiste a una riduzione della percentuale di primi accessi rispetto ai dati del 2012 (9% vs 12%), simile nei due sessi. In relazione alle classi di trattamento, la frequenza delle visite è uguale in maschi e femmine: i pazienti in sola dieta sono visti con una frequenza di circa 1,8 volte l'anno e i pazienti più complessi, quelli in terapia con insulina + farmaci orali, o in sola terapia insulinica 2,5 volte l'anno.

INDICATORI DI PROCESSO

Nell'anno 2016, circa il 97% di uomini e donne ha effettuato almeno una determinazione dell'HbA1c con un ulteriore incremento rispetto al 92% registrato nella monografia del 2011 senza differenze di genere.

La percentuale annuale di pazienti monitorati per il profilo lipidico è stata pari al 72,5% negli uomini e al 72,1% nelle donne, con una lieve riduzione negli uomini rispetto al 74% del 2011.

La pressione arteriosa è stata valutata almeno una volta nel 90% dei soggetti di entrambi i generi con un netto miglioramento di questo importante indicatore che, nella precedente analisi, risultava nel 78,4% delle donne e nel 79,1% degli uomini.

Si è osservato anche un aumento percentuale significativo della valutazione dell'albuminuria sempre a favore del genere maschile (56,4% vs 54,4%), dal momento che nel 2011 la microalbuminuria veniva registrata nel 40,1% delle donne e nel 42,4% dei maschi.

È significativo il dato che la determinazione della creatinina sia presente nell'81,6% degli uomini e nell'80,8% delle donne con DM2, anche per la sua utilità nel calcolo del filtrato glomerulare. Lo screening del piede, pur se incrementato rispetto al 2011, rimane ancora ampiamente insufficiente dal momento che riguarda solo circa il 20% dei pazienti ed è più frequente nel genere maschile. Il fundus oculi è stato esaminato nel 38,2% dei maschi e nel 33,6%

delle donne, con un aumento della disuguaglianza tra i sessi rispetto ai dati del 2009 (-4,6% vs - 3,6%). Infine la valutazione concomitante dei quattro parametri chiave per la cura del diabete (HbA_{1c}, profilo lipidico, microalbuminuria e pressione arteriosa) ha interessato oltre il 50% dei pazienti di entrambi i sessi (Figura 1).

INDICATORI DI ESITO INTERMEDIO

Sono stati considerati indicatori di esito intermedio alcuni parametri ritenuti rilevanti, in quanto predittivi di rischio cardiovascolare: HbA_{1c}, lipidi, pressione arteriosa, BMI, fumo, microalbuminuria e filtrato glomerulare.

HBA1C

I livelli medi di emoglobina glicosilata sono risultati lievemente più elevati nelle donne (7,3% ± 1,3) che negli uomini (7,2% ± 1,2), con deviazione standard più ampia, segno di maggiore variabilità dei valori glicemici. Per livelli di HbA_{1c} > 8 % (64 mmol/mol) o > 9% (75 mmol/mol), la quota di soggetti scompensati è a svantaggio delle donne, mentre nei maschi è leggermente più elevata la quota di pazienti con HbA_{1c} <6,5% (<48 mmol/mol). Parallelamente il 21% delle donne e il 18,7% degli uomini ha valori di HbA_{1c} > 8% (> 64 mmol/mol). Rispetto alle valutazioni del 2011, i dati risultano migliori sia nei maschi che nelle femmine. Si evidenzia infatti una riduzione dei livelli medi di HbA_{1c} (nei maschi 7,2 ± 1,2 vs 7,4 ± 1,5, nelle femmine 7,3 ± 1,3 vs 7,5 ± 1,5) e un aumento della percentuale di soggetti, maschi e femmine, che raggiungano il target di HbA_{1c} raccomandato dalle linee guida (nei maschi 52,6% vs 45,5%, nelle femmine 48,8% vs 41,7%), ma resta sempre una differenza significativa di soggetti a target a sfavore delle donne.

COLESTEROLO LDL

I risultati dell'analisi mostrano valori medi superiori nelle donne rispetto agli uomini sia di colesterolo totale (180,4 ± 38,8mg/dl vs 165,6 ± 38,1mg/dl) che di colesterolo LDL (100,2 ± 32,2mg/dl vs 98,5 ± 32,3mg/dl) (Tabella 1). Per quanto riguarda i livelli di colesterolo LDL c'è una minore percentuale di pazienti a target nel sesso femminile (53,9%) rispetto al sesso maschile (62,7%) (Figura 2). Il sesso femminile è anche più rappresentato nella fascia di colesterolo LDL >130 mg/dl e a sfavore delle donne sono le percentuali di pazienti con livelli di colesterolo LDL < 70 mg/dl e > 100 mg/dl. Rispetto ai dati del 2011 si evidenzia una riduzione dei livelli medi di colesterolo LDL ed un aumento della popolazione sia maschile che femminile a target (62,7% vs 44,6 nei maschi; 53,9% vs 38,4% nelle donne), ma anche la persistenza di differenza di genere a sfavore delle donne (-8.8% a sfavore delle donne nel 2016).

PRESSIONE ARTERIOSA

I livelli medi di pressione arteriosa sistolica e diastolica mostrano profili simili nei due sessi. Sul totale dei monitorati nell'anno 2016, il 52,1% degli uomini ed il 52,6% delle donne mostra valori pressori a target sia per la pressione arteriosa sistolica che diastolica. L'andamento della pressione arteriosa diastolica è decisamente buono in entrambi i sessi, con oltre l'80% dei pazienti con valori inferiori a 80 mmHg. In entrambi i sessi c'è una quota rilevante di pazienti in cui la pressione sistolica va migliorata. Rispetto ai dati del 2009, in entrambi i sessi si ha un incremento di circa il 10% dei soggetti con valori pressori < 140/90 mmHg (52,1 vs 43,8 mmHg nei maschi; 52,6 vs 41,9 mmHg nelle femmine); parallelamente risulta una



Figura 1 | Soggetti con colesterolo LDL < 100mg/dl.

Tabella 1 | Livelli medi dei parametri del profilo lipidico.

	Uomini Media ± ds	Donne Media ± ds
Colesterolo totale	165,6 ± 38,1	180,4 ± 38,8
Colesterolo LDL	92,5 ± 32,3	100,2 ± 33,4
Colesterolo HDL	46,0 ± 12,3	53,1 ± 13,8
Trigliceridi	142,1 ± 97,1	139,8 ± 78,8

riduzione della percentuale dei soggetti con valori pressori ≥ 140/90 mm/Hg, che si registra in maniera più evidente con la riduzione della percentuale dei soggetti non a target nonostante il trattamento (59% vs 60,5% negli uomini, 49,9% vs 62,2% nelle donne), a conferma di una maggiore attenzione nella terapia.

INDICATORE COMPOSITO

In questa analisi dei dati è stato valutato un indicatore composito di raggiungimento dei target: HbA1c ≤ 7,0% (53 mmol/mol), colesterolo LDL < 100 mg/dl e pressione arteriosa (PAS) < 140/90 mmHg. L'indicatore multiplo che considera contemporaneamente tre parametri del rischio cardiovascolare a target (HbA1c + LDL-C + PAS) evidenzia che solo il 18,4% degli uomini ed il 14,9% delle donne raggiunge i valori raccomandati di HbA1c, pressione arteriosa e controllo lipidico, ancora una volta a sfavore del genere femminile (Figura 3).

BMI

I livelli medi di BMI sono piuttosto elevati in entrambi i sessi, con una differenza a sfavore delle donne

(30,1 ± 6,1 vs 29,2 ± 4,9). Complessivamente, il 38,0% degli uomini ed il 45,8% delle donne con DMT2 risulta obeso. Inoltre il 19% delle donne vs l'11,3% degli uomini presenta un BMI ≥ 35 Kg/m². Il confronto con i dati del 2011 evidenzia stazionarietà dei risultati.

FUMO

L'abitudine al fumo è maggiore nell'uomo rispetto alla donna. Circa un paziente su cinque tra gli uomini e uno su otto tra le donne risulta fumatore. Dal confronto con i dati del 2011 si nota lieve riduzione dei fumatori fra i maschi e lieve aumento fra le donne (20,5% vs 21,5% negli uomini, 12,2% vs 11,8% nelle donne).

FILTRATO GLOMERULARE E MICROALBUMINURIA

Rispetto agli uomini, nei quali è presente più frequentemente micro/macroalbuminuria, nelle donne si evidenzia più spesso una riduzione del filtrato glomerulare. La quota di pazienti con riduzione del filtrato glomerulare al di sotto di 60 ml/min*1.73m² è pari al 24,0% negli uomini e al 28,8% nelle donne. Il 3,5% dei maschi e il 4,3% delle donne presenta con riduzione severa del filtrato (< 30 ml/min*1.73m²). La micro/macroalbuminuria è risultata avere una prevalenza elevata in entrambi i sessi, soprattutto tra gli uomini (46,8% vs 34,1%). Rispetto ai dati precedenti (2011) si nota un trend in aumento di pazienti con riduzione del filtrato glomerulare e micro/macroalbuminuria in entrambi i sessi.

INDICATORI DI INTENSITÀ/APPROPRIATEZZA DEL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

La descrizione degli indicatori di intensità/appropriatezza del trattamento farmacologico compare per la prima volta nella valutazione dell'approccio



Figura 2 | Soggetti con colesterolo LDL < 100mg/dl.

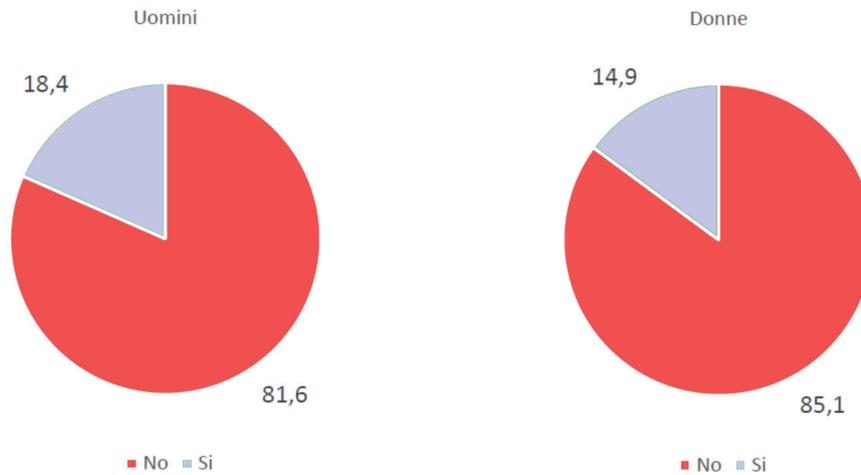


Figura 3 | Soggetti con HbA1c ≤ 7,0% (53 mmol/mol), colesterolo LDL < 100mg/dl e pressione arteriosa < 140/90 mmHg.

alla cura della persona con diabete, anche nell’ambito della specificità legata al genere. L’utilizzo dei farmaci per il controllo della glicemia nei due sessi è molto simile sia per quanto riguarda le classi di trattamento che dei singoli farmaci, in particolare per i farmaci innovativi (Figura 4). L’indicatore di inerzia terapeutica recentemente introdotto dimostra una buona performance ed una scarsa differenza nei due sessi (8% degli uomini vs il 9% delle donne) riguardo la percentuale di soggetti che non hanno iniziato una terapia farmacologica nonostante HbA1c >7%. Analogamente quasi tutti i pazienti con HbA1c >8% beneficiano di un qualche trattamento (99,7% degli uomini, 99,8% delle donne). In situazione di grave scompenso glicemico con HbA1c >9%, l’inerzia nell’iniziare un trattamento insulinico è maggiore negli uomini rispetto alle donne (30,1% vs 24,6%). In entrambi i sessi il dato è migliorato ne-

gli anni indicando una maggiore intensità nel trattamento. Analogamente è simile la percentuale di pazienti in terapia insulinica che rimangono scompensati (17,4% nei maschi, 19,9% nelle femmine), ma in netto calo rispetto ai dati della monografia di genere del 2011, senza differenze di genere. I soggetti trattati con ipolipidizzanti sono equamente distribuiti nei due sessi ed il dato è decisamente migliorato rispetto alla precedente analisi di circa il 14% (maschi 56,7% vs 41,2%; femmine 55,9% vs 41,2%). L’uso delle statine è elevato in entrambi i sessi e leggermente a favore delle donne (92,1% vs 90,8%); nei maschi sono utilizzati in maggior numero gli omega-3 (13,2% vs 8,5%) e questa tendenza non si è modificata nel tempo. In entrambi i sessi, oltre la metà dei pazienti con livelli di colesterolo-LDL superiore al target non risulta trattato con farmaci ipolipemizzanti (52,3% i maschi e 51,6% le

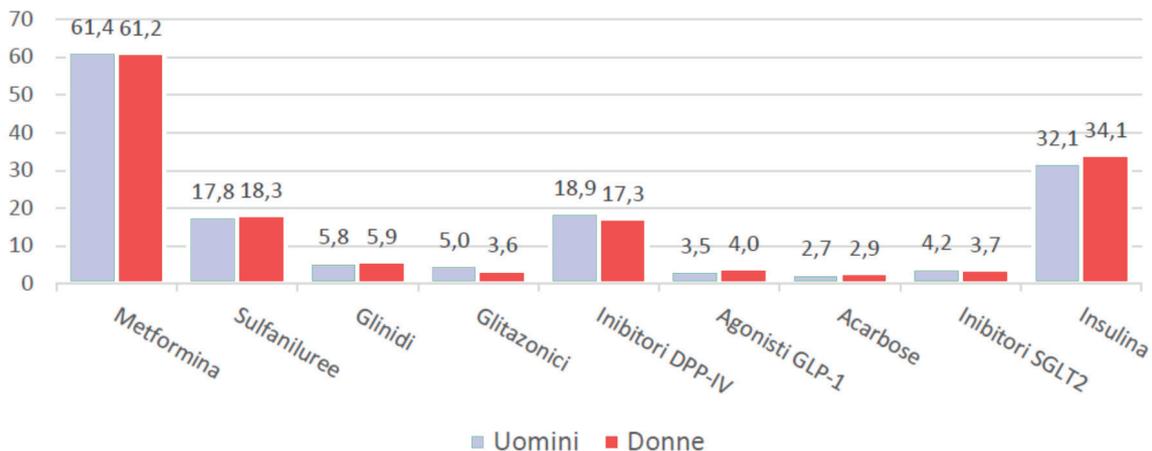


Figura 4 | Distribuzione dei pazienti con DM2 per classe di farmaco ipoglicemizzante (%).

femmine). Nel confronto con la Monografia del 2011 si evidenzia tuttavia un aumento significativo della percentuale dei soggetti a target in entrambi i sessi (62,7% vs 44,6% nei maschi; 53,9% vs 38,4% nelle femmine), anche se il dato è ancora sfavorevole per le donne e si è accentuato il divario tra i due sessi (-8,8% vs -6,2%) (Tabella 2). La percentuale di pazienti non a target nonostante il trattamento è diminuita di circa il 50% in entrambi i sessi rispetto ai dati del 2009 (10,1% vs 21,1% nei maschi; 14,3% vs 25,9% nelle femmine), ma rimane ancora leggermente a sfavore delle donne (Tabella 2).

In confronto con i dati del 2011, è aumentata la percentuale dei pazienti trattati con antipertensivi di circa il 10% in entrambi i sessi (67,5% vs 56,6% nei maschi; 71,3% vs 61% nelle femmine) e si mantiene la lieve differenza di trattamento nei due sessi a fa-

vore delle donne. Analogamente al 2009 i diuretici ed i sartanici sono più utilizzati nelle femmine, gli ACE-inibitori nei maschi, senza differenze per quanto riguarda l'uso dei beta-bloccanti e dei calcio-antagonisti. Complessivamente negli anni è migliorata l'intensità di cura dell'ipertensione arteriosa, in maniera simile per entrambi i sessi: è aumentata la percentuale dei pazienti trattati e specularmente è diminuita la quota dei soggetti non trattati con valori pressori $\geq 140/90$ mmHg (28,4 vs 34,2% nei maschi; 23,7% vs 29,8% nelle femmine) ed un maggior numero di soggetti è a target senza differenze tra i sessi (maschi 52,1% vs 43,8; femmine 52,6% vs 41,9%). Ciò controbilancia in parte il fatto che resti ancora significativa, anche se migliorata negli anni, la percentuale di pazienti in trattamento che non raggiungono il target pressorio $< 140/90$ mmHg (maschi 50%

Tabella 2 | Evoluzione dell'Assistenza alle persone con Diabete in Italia: confronto tra Annali di genere anni 2009-2016.

Indicatore	2009			2016		
	Maschi (M) (%)	Femmine (F) (%)	Delta F-M (%)	Maschi (M) (%)	Femmine (F) (%)	Delta F-M (%)
N	227.169	188.125		242.422	184.696	
Monitoraggio HbA1c	92,6	92,2	-0,4	96,9	97,0	+0,1
Monitoraggio profilo lipidico	74,1	72,4	-1,7	72,5	72,1	-0,4
Monitoraggio pressione arteriosa	79,1	78,4	-0,7	90,2	90,1	-0,1
Monitoraggio albuminuria	42,4	40,1	-2,3	56,4	54,4	-2,0
Monitoraggio retinopatia	34,3	30,7	-3,6	38,2	33,6	-4,6
Esame piede	14,0	12,1	-1,9	21,3	19,0	-2,3
HbA1c $\leq 7,0\%$	45,5	41,7	-3,8	52,6	48,8	-3,8
HbA1c $> 8,0\%$	26,9	29,1	+2,2	18,7	21,2	+2,5
HbA1c $> 9,0\%$ nonostante il trattamento con insulina	47,3	37,6	-9,7	17,4	19,9	+2,5
C-LDL < 100 mg/dl	44,6	38,4	-6,2	62,7	53,9	-8,8
C-LDL ≥ 130 mg/dl	23,6	28,9	+5,3	12,7	17,6	+4,9
C-LDL ≥ 130 mg/dl non trattati con statine	58,5	58,3	-0,2	52,3	51,6	-0,7
C-LDL ≥ 130 mg/dl nonostante terapia con statine	21,1	25,9	+4,8	10,1	14,3	+4,2
Pressione arteriosa $< 140/90$ mmHg	43,8	41,9	-1,9	52,1	52,6	+0,5
Pressione arteriosa $\geq 140/90$ mmHg	56,2	58,1	+1,9	47,9	47,4	-0,5
Pressione arteriosa $\geq 140/90$ mmHg non trattati	34,2	29,8	-4,4	28,4	23,7	-4,7
Pressione arteriosa $\geq 140/90$ mmHg nonostante il trattamento	60,5	62,2	+1,7	50,0	49,9	-0,1
Trattamento ipolipemizzante	41,2	41,2	0,0	56,7	55,9	-0,8
Trattamento antipertensivo	56,6	61,0	+4,4	67,5	71,3	+3,8
Score Q < 15	7,2	8,5	+1,3	4,6	5,4	+0,8
Score Q > 25	38,8	34,2	-4,6	52,7	50,0	-2,7
BMI ≥ 30 Kg/m ²	37,1	46,8	+9,7	38,0	45,8	+7,8
Fumatori	21,5	11,8	-9,7	20,5	12,2	-8,3

vs 60,5%; femmine 49,9% vs 62,2%), in modo analogo nei due sessi. La percentuale di donne con micro/macroalbuminuria che non utilizzano ACE inibitori/sartanici è leggermente più alta rispetto agli uomini (15,2% femmine vs 13,1% maschi). Infine, in prevenzione secondaria, la percentuale di donne in terapia antiaggregante piastrinica è leggermente inferiore rispetto agli uomini (73,4% vs 77,7%).

INDICATORI DI QUALITÀ DI CURA COMPLESSIVA

La qualità di cura complessiva erogata è stata misurata attraverso lo score Q. Il punteggio viene calcolato a partire da misure di processo ed esito intermedio, facilmente desumibili dal file Dati AMD, relative a HbA1c, pressione arteriosa, colesterolo LDL e microalbuminuria (misurazione negli ultimi 12 mesi, raggiungimento di specifici target e prescrizione di trattamenti adeguati) (Figura 5). Lo score Q medio è risultato pari a 27,2 ± 8,2 negli uomini ed a 26,7 ± 8,4 nelle donne. Circa la metà dei pazienti, in entrambi i sessi, presenta uno score Q >25, quindi con livelli adeguati di cura complessiva. In entrambi i sessi, circa il 5% presenta score Q <15 e oltre il 40% uno score Q compreso tra 15 e 25. Lo score Q ha mostrato in 6 anni un netto miglioramento sia nei maschi che nelle femmine, con un incremento percentuale dei diabetici con score Q > 25 di oltre 10 punti (Tabella 2). Anche la percentuale di pazienti con valori molto bassi di score Q (< 15%) è in calo rispetto a 6 anni fa in entrambi i generi, ma le donne mostrano una quota maggiore di qualità di cura bassa, ed una quota minore del 2,7% di qualità di cura ottimale.

INDICATORI DI ESITO FINALE

Gli indicatori di esito finale compaiono per la prima volta negli Annali 2018, relativi ai pazienti seguiti nell'anno 2016, quindi non ci permettono un confronto con la Monografia del 2011. Tra i dati relativi alla microangiopatia, "l'assenza di Retinopatia Diabetica" è lievemente a favore delle donne (+1,2%). Nonostante le donne mostrino una maggiore tendenza alla riduzione del filtrato glomerulare (GFR <60 ml/min nel 28,8% delle donne e nel 24,0% degli uomini), mentre gli uomini vadano più frequentemente incontro a micro/macroalbuminuria (46,8% vs 34,1%), non ci sono differenze di genere per i pazienti con DM2 entrati in dialisi. Per quanto riguarda le complicanze relative al piede, pur con numeri molto bassi, sia le ulcere verificatesi nel periodo che, soprattutto, le amputazioni sia minori che maggiori, prevalgono maggiormente negli uomini, con una prevalenza doppia rispetto alle donne.

Riguardo le malattie cardiovascolari, i soggetti con storia di infarto/ictus/rivascolarizzazione-riperfusion coronarica o periferica costituivano il 16,7% degli uomini ed il 7,8% delle donne visti nel 2016 (Figura 6). Più in particolare, l'infarto miocardico e, di conseguenza, la rivascolarizzazione coronarica, hanno una prevalenza di oltre 2 volte maggiore negli uomini rispetto alle donne con diabete (rispettivamente 5,5% e 7,2% uomini vs 2,1% e 2,9% donne), mentre tale gap è minore in caso di ictus (3,9% uomini vs 2,9% donne).

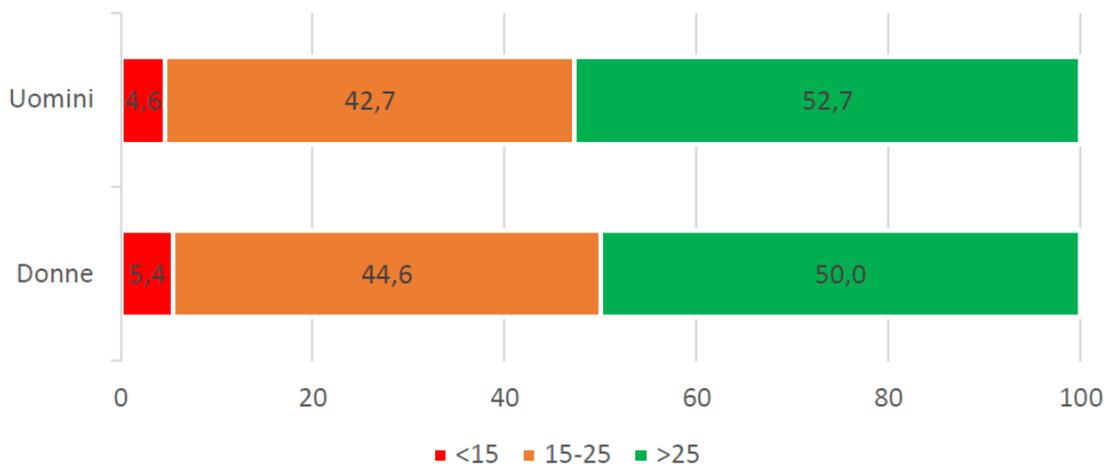


Figura 5 | Indicatori di qualità di cura complessiva.



Figura 6 | Soggetti con storia di malattia cardiovascolare (%).

Discussione

I dati dimostrano in generale un miglioramento della qualità assistenziale, ma anche la persistenza di differenze tra i due sessi in alcuni indicatori di processo e soprattutto negli esiti intermedi e finali, mettendo in risalto l'importanza anche di fattori diversi da quelli clinico-assistenziali sul controllo dei fattori di rischio cardiovascolare e sugli outcomes finali. La popolazione in studio risulta invecchiata, con una netta prevalenza del sesso femminile nelle fasce di età più avanzata, oltre i 75 anni. L'incremento del carico assistenziale, insieme alla burocrazia, potrebbe giustificare una ridotta capacità ricettiva da parte dei servizi di diabetologia, evidenziata dalla riduzione dei primi accessi. Un miglioramento dell'assetto organizzativo e l'implementazione di percorsi di presa in carico differenziati, con allineamento del numero di visite/anno alla complessità clinica, similmente ai centri del Full data Circle, permetterebbero probabilmente di migliorare la recettività dei servizi e di dedicare ai casi di DM2 a più elevata complessità una appropriata competenza specialistica. Alcuni indicatori di processo sono migliorati in entrambi i sessi, in particolare la determinazione della HbA1c, della microalbuminuria e della pressione arteriosa. La maggior attenzione dei diabetologi al controllo pressorio anche nelle donne, ha comportato un annullamento della precedente disparità tra i due sessi. Permane un'alta percentuale di soggetti (oltre il 27%) in cui non viene ancora valutato l'assetto lipidico, mentre la microalbuminuria è indagata in poco più della metà dei pazienti, ugualmente nei due sessi. Il dato della creatininemia, importante per la valutazione del volume del filtrato glomerulare, è presente in circa l'80% dei pazienti in entrambi i sessi. Il fondo dell'occhio viene valutato solo in un terzo dei pazienti e la valutazione del piede solo in

una percentuale intorno al 20%, in entrambi i casi a sfavore del sesso femminile. Gli standard di cura raccomandano lo screening ed il monitoraggio periodico delle complicanze dalla diagnosi del DM2. In particolare il dosaggio della albuminuria e la stima del filtrato glomerulare dovrebbero essere integrati stabilmente nello screening, poiché una quota rilevante di pazienti con DM2 va incontro a malattia renale cronica pur rimanendo normoalbuminurici, quota che è maggiore nelle donne.

Per quanto riguarda gli indicatori di esito intermedio, si ripropone la differenza di genere nel raggiungimento del compenso glicometabolico, a sfavore delle donne, già evidenziata negli Annali del 2011, nonostante in entrambi i sessi si sia evidenziato un miglioramento della HbA1c media e del numero dei pazienti a target. Considerando l'età più avanzata del sesso femminile, tale risultato potrebbe essere secondario ad un approccio terapeutico più prudente per quanto riguarda l'obiettivo glicemico desiderato. Questo dato potrà essere verificato con i nuovi indicatori del File Dati AMD, che terranno conto di target personalizzati di HbA1c. Anche il BMI risulta costantemente superiore nelle donne così come già evidenziato negli Annali 2011 e nello studio MIND⁽⁴⁾. L'obesità influenza negativamente il controllo glicometabolico e aggrava il rischio cardiovascolare nelle donne. Lo statement dell'AHA del 2016, evidenzia che l'obesità è il fattore di rischio più importante per l'infarto miocardico nelle donne giovani e che il DM2 moltiplica per 4 il rischio⁽⁵⁾. Anche per quanto riguarda l'assetto lipidico, la popolazione femminile dimostra un peggior controllo di questo fattore di rischio e, nonostante i valori medi di colesterolo-LDL siano diminuiti rispetto alla Monografia del 2011, persiste ed aumenta leggermente la differenza di genere a sfavore delle donne (-8,8% a sfavore delle donne nel 2016). La percentuale di pazienti a tar-

get è più bassa nel sesso femminile (53,9%) rispetto al sesso maschile (62,7%) ed a sfavore delle donne sono il numero di soggetti con colesterolo LDL >130 mg/dl e con livelli di colesterolo LDL < 70 mg/dl e > 100 mg/dl. Queste differenze non sono spiegabili con l'intensità e l'appropriatezza del trattamento, peraltro simile nei due sessi, piuttosto con un diverso effetto dei farmaci legato al genere, effetti collaterali delle statine più frequenti e marcati nel sesso femminile⁽⁶⁾ che possono condizionare il grado di aderenza alla terapia. È dimostrato che le donne presentano una non aderenza al trattamento con statine di circa il 10% maggiore rispetto agli uomini⁽⁷⁾. Resta comunque molto lavoro da fare per intensificare il trattamento e portare a target un maggior numero di pazienti, attualmente intorno al 50% in entrambi i sessi. Elisabeth Millet⁽⁷⁾, nella sua popolazione di soggetti diabetici, evidenzia che l'ipertensione arteriosa è tra i fattori principali implicati nell'eccesso di rischio di IMA nelle donne, in particolare con l'aumentare dell'età, già subito dopo i 50 anni. Anche il fumo ha un impatto peggiore sul rischio cardiovascolare nella donna rispetto all'uomo; infatti pur essendo associato ad un aumentato rischio di infarto miocardico sia nelle donne che negli uomini, il rischio relativo è doppio nelle donne⁽⁷⁾. È necessario attivare quindi strategie per la cessazione del fumo in una popolazione a così elevato rischio cardiovascolare. Rispetto ai dati precedenti (2011) si nota un trend in aumento di pazienti con riduzione del filtrato glomerulare e micro/macroalbuminuria in entrambi i sessi. Come nello studio RIACE, anche i dati raccolti in questa monografia legata al genere, confermano che nelle donne con diabete mellito di tipo 2 è più frequente, rispetto agli uomini, la presenza di un'insufficienza renale normoalbuminurica⁽⁸⁾. Inoltre da una analisi longitudinale sui dati degli Annali, il sesso femminile risulta un predittore della malattia renale⁽²⁾. La micro/macroalbuminuria è risultata avere una prevalenza elevata in entrambi i sessi, soprattutto tra gli uomini (46,8% vs 34,1%). L'insieme dei risultati sugli indicatori di esito intermedio confermano che il profilo di rischio cardiovascolare nelle donne con diabete è decisamente sfavorevole e questo può rendere ragione dell'aumentato rischio di eventi coronarici nel sesso femminile rispetto a quello maschile che non tende a diminuire^(7,9). Il controllo dei principali fattori di rischio cardiovascolare resta tuttavia sub-ottimale in donne e uomini. Maggiori sforzi sono necessari per ottimizzare il controllo dei vari fattori di rischio in entrambi i sessi e per ridurre o azzerare le differenze tra i sessi. L'indicatore composito di processo che raggruppa alcuni parametri chiave per la cura del diabete (HbA1c, pressione arteriosa, profilo lipidico, microalbuminuria)

evidenzia che in entrambi i sessi oltre il 50% dei pazienti controlla i principali parametri per la cura, dato che necessita di ulteriore implementazione per intensificare il monitoraggio della patologia. L'indicatore composito che raggruppa i fattori di rischio cardiovascolare contemporaneamente a target evidenzia che questo avviene in una percentuale molto bassa di soggetti, in particolare nel sesso femminile (18,4% degli uomini ed il 14,9% delle donne), a conferma, considerato il maggior rischio cardiovascolare nelle donne diabetiche, della necessità di superare l'inerzia e migliorare in appropriatezza nella gestione delle terapie. L'importanza del controllo contemporaneo dei vari fattori di rischio è stata ben dimostrata dallo studio Steno-2⁽¹⁰⁾ e, più recentemente, in uno studio su tre grandi coorti prospettiche statunitensi di persone affette da diabete si è confermato che le persone a target contemporaneamente per HbA1c, pressione arteriosa e colesterolo-LDL hanno un rischio significativamente più basso (~60%) per malattie cardiovascolari rispetto a quelle non a target⁽¹¹⁾. Dall'analisi dei dati del 2016 non si evidenziano differenze di genere nell'utilizzo delle varie classi di farmaci per il controllo della glicemia, in particolare dei farmaci innovativi, che, benché di provata efficacia su outcomes intermedi e per alcune classi, sulla mortalità cardiovascolare, sono ancora ampiamente sottoutilizzati⁽¹²⁾. In entrambi i sessi risulta aumentata l'intensità di trattamento e ridotta l'inerzia terapeutica, tuttavia le donne, rispetto agli uomini, mostrano maggiore difficoltà a raggiungere gli obiettivi. Anche per quanto riguarda il trattamento con farmaci ipolipidemizzanti, si è assistito ad un miglioramento della intensità di cura e della appropriatezza terapeutica in entrambi i sessi con aumento del numero dei soggetti trattati e dei soggetti in trattamento a target rispetto alla Monografia del 2011. La maggior attenzione al controllo della pressione arteriosa ha portato ad un miglioramento di intensità e appropriatezza di trattamento in entrambi i sessi (aumento percentuale dei soggetti trattati, dei soggetti a target e riduzione della percentuale di soggetti non a target nonostante il trattamento) con l'annullamento delle disuguaglianze tra i sessi. Le donne con micro/macroalbuminuria risultano leggermente più sfavorite nel trattamento con ACE-inibitori/ sartani. Sarebbe opportuno intensificare il trattamento in entrambi i sessi, poiché la MA è un fattore indipendente di rischio cardiovascolare⁽¹³⁾, con maggior attenzione nel sesso femminile, di per sé predittore di malattia renale⁽²⁾. Analogamente in entrambi i sessi sarebbe auspicabile una maggior intensificazione del trattamento con antiaggreganti piastrinici in prevenzione secondaria. Lo score Q fotografa il miglioramento della assistenza for-

nita alle persone con DM2 in Italia nel corso degli anni, ma evidenzia anche la necessità di un ulteriore impegno per migliorare la qualità di cura complessiva in entrambi i sessi. Come la qualità dell'assistenza possa poi tradursi nella riduzione delle complicanze micro e macrovascolari del diabete, lo potremmo vedere da qui in avanti, dal momento che gli indicatori di esito finale compaiono per la prima volta negli Annali 2018, relativi ai pazienti seguiti nell'anno 2016. L'outcome "assenza di Retinopatia Diabetica" è lievemente a favore delle donne (+1,2%), ma il monitoraggio di questa complicanza è basso, soprattutto nelle donne. Non ci sono sostanziali differenze di distribuzione per genere nei gradi più severi di retinopatia. L'assenza di evidenti differenze di genere in questa complicanza non sembra solo imputabile alla qualità e "quantità" del dato, dal momento che anche nello studio RIA-CE⁽¹⁴⁾, così come nella letteratura internazionale non emergono differenze significative. Nonostante le donne mostrino una maggiore tendenza alla riduzione del filtrato glomerulare (eGFR<60 ml/min nel 28,8% delle donne e 24,0% negli uomini), mentre gli uomini vadano più frequentemente incontro a micro/macroalbuminuria (46,8% vs 34,1%), non ci sono differenze di genere per i pazienti con Diabete Tipo 2 entrati in dialisi. Per quanto riguarda le complicanze relative al piede, pur con numeri molto bassi, sia le ulcere che le amputazioni minori e maggiori presentano prevalenza doppia nei maschi rispetto alle femmine, un dato in linea con la letteratura. Infatti, i dati di una meta-analisi del 2014 mostrano come gli uomini abbiano circa il doppio del rischio di amputazione alle estremità rispetto alle donne⁽¹⁵⁾, che però sembrano avere un rischio maggiore di mortalità legata alle amputazioni⁽¹⁶⁾. Le basi di queste differenze di genere sono molteplici, includendo fattori genetici, legati allo stile di vita, alla compliance al trattamento e/o alle co-morbilità. Riguardo allo stile di vita, il fumo ha ovviamente un forte impatto sulla patologia agli arti inferiori. Purtroppo, nel corso degli anni, è rimasta imm modificata la percentuale di pazienti con DM2 fumatori, mentre si è ridotto il *gap* di genere per un lieve incremento della quota di fumatori tra le donne. Come atteso ed in linea con la letteratura nazionale ed internazionale, anche le complicanze cardio-vascolari – registrate in cartella – prevalgono nel sesso maschile, seppure l'entità del *gap* sia diverso a seconda del distretto vascolare analizzato. In generale la malattia cardiovascolare, così come l'infarto miocardico e, di conseguenza, la rivascolarizzazione coronarica, hanno una prevalenza di oltre 2 volte maggiore negli uomini rispetto alle donne con diabete, mentre tale *gap* è minore in caso di ictus (3,9% uomini vs 2,9% donne). Nello studio DAI, la pre-

valenza di infarto del miocardio da solo o con intervento di rivascolarizzazione era del 10,8% negli uomini e del 3,9% nelle donne⁽¹⁷⁾, ed anche nello studio RIA-CE⁽¹⁴⁾, le differenze di genere erano più marcate nella patologia coronarica e vascolare periferica (circa 2 volte maggiore negli uomini) rispetto alla patologia cerebrovascolare (solo del 20-35% più frequente negli uomini). A fronte di questo maggior rischio, in termini assoluti, di eventi cardiovascolari, è necessario ricordare come nelle donne con diabete il rischio relativo di eventi cardiovascolari superi di gran lunga quello riscontrato negli uomini e come, nonostante i nostri sforzi, ancora oggi non si riescano a colmare le differenze di genere nel raggiungimento dei target per i principali fattori di rischio cardiovascolare.

Infine, va comunque ricordato che, ancora oggi, tutte queste complicanze cardio-vascolari sono troppo poco registrate in cartella, come dimostrano i dati molto più consistenti dei centri che sono entrati nel Full Data Circle, e che sono caratterizzati dalle migliori performance nella compilazione informatizzata. Occorrerà un lavoro intenso di miglioramento su questo punto, per ottenere una fotografia sempre più affidabile della assistenza alle persone con diabete in Italia.

Punti chiave

- Miglioramento della qualità dell'assistenza specialistica, con maggiore attenzione al monitoraggio dei fattori di rischio e delle complicanze, crescita della percentuale di soggetti a target ed un più intensivo utilizzo dei farmaci in entrambi i sessi.
- Peggior profilo di rischio cardiovascolare nelle donne rispetto agli uomini: peggiore controllo glicemico, peggiore controllo lipidico e BMI medio più elevato. Incremento delle donne fumatrici negli anni.
- Non differenze fra i due sessi sia per quanto riguarda l'approccio terapeutico, con miglioramento degli indici di intensità/appropriatezza sia per il controllo glicemico, che per quello lipidico e pressorio.
- Non evidenza di sotto-trattamento delle donne, ma per entrambi i sessi è auspicabile una maggiore intensità e appropriatezza di cura.
- Differenze nei due sessi per quel che riguarda gli esiti finali, ma qualità di registrazione ancora modesta. Necessità di un ulteriore sforzo per registrare in modo più efficace le informazioni cliniche.

Bibliografia

1. Al-Salameh A, et al. Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes: A Review of Sex-Related Differences in Predisposition and Prevention, *Mayo Clin Proc.*94(2):287-308, 2019.
2. De Cosmo S, Viazzi F, Pacilliet A, et al. Predictors of chronic kidney disease in type 2 diabetes: A longitudinal study from the AMD Annals initiative. *Medicine* 95:27, 2016.
3. Julin B, Willers C, Leksell J, et al. Association between socio-demographic determinants and health outcomes in individuals with type 2 diabetes in Sweden. *Diabetes Metab Res Rev.* 34:e2984, 2018.
4. Franzini L, et al. Women show worse control of type 2 diabetes and cardiovascular disease risk factors than men: Results from the MIND.IT Study Group of the Italian Society of Diabetology. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 23:235-241, 2013.
5. Mehta LS, Backie TM, De Von HA, Grines CL, et al. and on behalf of the American Heart Association Cardiovascular Disease in Women. Acute Myocardial Infarction in Women. A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation* 133:916-947, 2016.
6. American Heart Association, Statement *Circulation*. 132:00-00. DOI: 10.1161/2015.
7. Millett ERC, et al. Sex differences in risk factors for myocardial infarction: cohort study of UK Biobank participants. *BMJ* 363:k4247, 2018.
8. Penno G, et al. Clinical significance of nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetes. *J Hypertens* 29:1802-9, 2011.
9. Madonna R, Balestrieri CR, et al. Impact of Sex Differences and Diabetes on Coronary Atherosclerosis and Ischemic Heart Disease. *J Clin Med* 8: 98, 2019.
10. Gaede P, et al. Effect of a Multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 358:580-591, 2008.
11. Wong ND, et al. Cardiovascular Risk Factor Targets and Cardiovascular Disease Event Risk in Diabetes: A Pooling Project of the Atherosclerosis Risk in Communities Study, Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, and Jackson Heart Study. *Diabetes Care* 39:668-76, 2016.
12. Lewey J, et al. Gender and racial disparities in adherence to statin therapy: a meta-analysis. *American Heart Journal* 165:665-78, 678 e1, 2013.
13. Klausen K. Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. *Circulation* 110:32-35, 2004.
14. Penno G, Solini A, Bonora E, et al. Gender differences in cardiovascular disease risk factors, treatments and complications in patients with type 2 diabetes: the RIACE Italian multicentre study. *Journal of Internal Medicine* 274:176-191, 2013.
15. Tang ZQ, Chen HL, Zhao FF. Gender differences of lower extremity amputation risk in patients with diabetic foot: a meta-analysis. *Int J Low Extrem Wounds* 13:197-204. 8, 2014.
16. Bruun C, Siersma V, Guassora AD, Holstein P, de Fine Olivarius N. Amputations and foot ulcers in patients newly diagnosed with type 2 diabetes mellitus and observed for 19 years. The role of age, gender and co-morbidity. *Diabet Med* 30:964-972, 2013.
17. Avogaro A, Giorda C, Maggini M, et al. Incidence of coronary heart disease in type 2 diabetic men and women: impact of microvascular complications, treatment, and geographic location. *Diabetes Care* 30:1241-7, 2007.

RESEARCH ARTICLE

Inerzia terapeutica del Diabetologo: dall'algoritmo clinico all'algoritmo mentale. Progetto DIADEMA-AMD

Therapeutic inertia of the Diabetologist: from the clinical algorithm to the mental algorithm. DIADEMA-AMD project

M.A. Pellegrini¹, A. Ercoli², N. Musacchio³, R. Zilich⁴, D. Mannino⁵

¹CdA Fondazione AMD - New Coram, Udine. ²Chief Happiness Officer - ComeaFormed, Udine. ³Presidente Fondazione AMD. ⁴Consulente Knowledge Management & Intelligenza Artificiale - Mix-x, Milano. ⁵Presidente AMD, Direttore UOC Diabetologia/Endocrinologia, Azienda Ospedaliera Bianchi-Melacrino-Morelli, Reggio Calabria.

Corresponding author: antonpe55@gmail.com



Abstract

Several type 2 diabetic patients never reach the recommended metabolic goals because the proper therapy is not prescribed or modified. The problem is known as “therapeutic inertia.” In the literature, there is a wide range of available methodologies suited to analyze the problem. Almost in all instances, however, this problem is attributed to external factors – organizational issues, time constraints, financial restrictions and patient resistance – while the diabetologist’s mental process, well-being and emotions are often ignored. Acknowledging the issue is the first step to overcome the impasse of therapeutic inertia. Often diabetologists lack self-awareness of their own mistakes. The goal of the Diadema project is to analyze and understand the processes that are responsible for the actions and facilitate a real change.

KEY WORDS therapeutic inertia; emotions; change; communication; relationship; awareness.

Riassunto

Molti pazienti diabetici di tipo 2 non raggiungono i corretti obiettivi metabolici perché non viene loro prescritta o intensificata la terapia. Il problema è noto come “inerzia terapeutica”. In letteratura si trova un’ampia scelta di metodologie atte ad analizzare il problema, ma, quasi sempre esso viene ricondotto a cause e fattori legati al contesto “esterno” del Diabetologo (es. problemi organizzativi, limitazioni di tempo e budget, resistenza del paziente) mentre il processo mentale profondo della Persona Diabetologo, le sue emozioni e il suo benessere vengono troppo spesso ignorati. Prendere coscienza del problema è il primo passo per uscire dall’impasse dell’inerzia terapeutica. Spesso, infatti, gli stessi diabetologi non sono consapevoli dei propri errori. Scopo del progetto DIADEMA è quello di approfondire i processi che sottendono le

Citation M.A. Pellegrini, A. Ercoli, N. Musacchio, R. Zilich, D. Mannino (2019). Inerzia terapeutica del Diabetologo: dall'algoritmo clinico all'algoritmo mentale. Progetto DIADEMA-AMD. JAMD Vol. 22/4

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received October, 2019

Accepted October, 2019

Published November, 2019

Copyright © 2019 Pellegrini et al. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding The Authors received no specific funding for this work.

Competing interest The Authors declare no competing interests.

decisioni per promuoverne un reale cambiamento. **Parole chiave** inerzia terapeutica; emozioni; cambiamento; comunicazione; relazione; consapevolezza.

Premessa

Molti pazienti diabetici di tipo 2 non raggiungono i corretti obiettivi metabolici perché non viene loro prescritta o intensificata la terapia. Il problema, noto come “inerzia terapeutica”, spesso si associa anche all’impiego di farmaci ormai obsoleti e all’incapacità da parte dei medici di prendere coscienza del problema e di attivarsi per risolverlo. Da molti anni AMD (Associazione Medici Diabetologi) è impegnata anche con attività formative e divulgative a cercare di comprendere le cause che sottendono questi comportamenti e ad offrire ai propri soci strumenti per riconoscerli, affrontarli, superarli. In letteratura si trova un’ampia scelta di metodologie atte ad analizzare il problema, ma, quasi sempre esso viene ricondotto a cause e fattori legati al contesto esterno del Diabetologo (es. problemi organizzativi, limitazioni di tempo e budget, resistenza del paziente)⁽¹⁾ mentre il processo mentale profondo della Persona Diabetologo, le sue emozioni, il suo benessere vengono troppo spesso ignorati.⁽²⁾

AMD, alla luce dei dati preoccupanti sull’inerzia terapeutica evidenziati dagli Annali AMD (una pubblicazione periodica che ha permesso di valutare i profili assistenziali delle Persone con diabete seguite presso i servizi di diabetologia italiani),⁽³⁾ ha prodotto documenti e progetti volti ad affrontare questo fenomeno.

Capofila di tali attività è stato Brain&Dia⁽⁴⁾, un progetto di analisi basato sulle neuroscienze, che ha permesso di analizzare le ragioni alla base dell’inerzia insulinica. Successivamente è stato realizzato il PROGETTO DIABETES INTELLIGENCE (DIA&INT: Focus on: Inappropriatezza terapeutica. Il gap fra real life e real thinking. Time for change)⁽⁵⁾ che ha utilizzato per le attività didattico/formative gli strumenti della finanza comportamentale (Behavioral Economics o economia del comportamento), una scienza che esplora le motivazioni per cui gli individui prendono decisioni irrazionali, e come mai il loro modo di agire non segua le previsioni dei modelli economici classici.

Infine, nel 2018, sono stati realizzati il progetto RADAR, basato sulla proposta di una applicazione che, utilizzando i dati della cartella clinica informatica permette l’identificazione rapida di pazienti con indicazione all’uso dei farmaci innovativi (SGLT-2i e

GLP-1Rai) e il progetto formativo INTENDI 2 (INsulinierzia TERAPEUTICA IN DIABETOLOGIA) sempre con l’obiettivo di indagare i motivi alla base dell’inerzia terapeutica e, nello specifico, dell’utilizzo della terapia insulinica per accendere i riflettori sui possibili bias che intervengono nei processi decisionali dei diabetologi italiani. Paradossalmente anche in questo progetto, come accaduto in Brain&dia, è emerso che il Diabetologo vive sentimenti contrastanti e “paure” inconsapevoli che lo frenano, al di là di qualsiasi fattore legato al contesto esterno, nella prescrizione della terapia insulinica.

Per affrontare tutto questo è auspicabile che l’operatore sanitario venga messo in grado di mettere in discussione le proprie convinzioni per sviluppare uno stato mentale che possa attivare un’attenzione consapevole.⁽⁶⁾

Prendere coscienza del problema è il primo passo per uscire dall’impasse dell’inerzia terapeutica. Spesso, infatti, i diabetologi stessi non sono consapevoli dei propri errori. Scopo del progetto DIADEMA è quello di approfondire i processi che sottendono le decisioni per promuoverne un reale cambiamento.

Materiale e metodi

Per realizzare l’attività formativa sono stati utilizzati diversi strumenti didattici.

Relazioni Frontali: relazioni sui dati degli Annali AMD, aggiornamento sui benefici delle nuove terapie per la cura del diabete tipo 2 e sul raggiungimento dei target metabolici)

Le Mappe mentali di Tony Buzan: queste sono una rappresentazione grafica del nostro pensiero che stimola la memoria e l’apprendimento. Servono ad aiutare la mente a digerire concetti complessi in modo creativo e personalizzato. Nascono allo scopo di elaborare e assimilare informazioni in modo efficace e innovativo. Rispetto alle tradizionali tecniche per “prendere nota”, le mappe mentali seguono il funzionamento del cervello e fanno lavorare in simbiosi la parte analitica (cervello sinistro) insieme al lato più artistico (cervello destro).⁽⁷⁾

Questionario: è stato creato un questionario ad hoc sul percepito rispetto al problema dell’inerzia terapeutica in Diabetologia che analizza il processo mentale “razionale”

MixCovey90%®: questa metodologia ha le sue radici culturali nella neuroscienza, e si basa su interviste che hanno l’obiettivo di trasferire stati inconsape-

voli a un livello adeguato di coscienza, chiedendo all'intervistato di rappresentare le proprie sensazioni attraverso l'uso di metafore.

Nello specifico, nel progetto DIADEMA l'obiettivo era far emergere le barriere inconscie all'adozione delle nuove terapie. L'integrazione delle metafore visive, scelte da ogni diabetologo, ha permesso che ognuno portasse a galla il proprio vissuto, e ha consentito di far emergere i pensieri e le convinzioni profonde che riguardano l'esperienza analizzata: aggressività terapeutica vs inerzia. L'utilizzo di questo strumento ci ha permesso di:

- delineare, attraverso immagini, storie e metafore, *le mappe mentali* dei diabetologi intervistati riguardo alle nuove terapie. Le mappe mentali descrivono il 'processo del pensare', non solo il suo risultato visibile, rappresentato dal comportamento finale – es. scelta terapeutica – o da un'opinione espressa;
- Individuare i *temi chiave* che, agli snodi decisionali, fanno prendere una certa direzione nel percorso decisionale: perché a un certo punto un diabetologo decide di intervenire con una maggiore aggressività terapeutica o decide di non intervenire e privilegiare un atteggiamento più inerte?

Il metodo 4Colors-Know-Futures^{®(8)}: questa metodologia che trae i suoi riferimenti scientifici dalla psicologia Jungiana può essere applicata utilmente nella psicologia relazionale e comportamentale. Il metodo permette al professionista di riconoscere i diversi comportamenti e stili di relazione delle persone che incontra all'interno dei suoi contesti professionali, per attivare uno stile di leadership fatto di comportamenti funzionali e di una comunicazione che influenzi efficacemente i pazienti e le loro famiglie, grazie alla relazione che svilupperà nel tempo.

Problem solving su casi clinici: con questa metodologia si sono affrontati alcuni aspetti dei processi decisionali del Diabetologo utilizzando anche il metodo 4Colors e le mappe mentali di Buzan.

Role playing: è stato utilizzato per rappresentare e discutere alcuni casi clinici.

Metodi

È stato progettato un percorso formativo residenziale attivo/interattivo capillarizzato su tutto il territorio nazionale dal titolo: "Progetto DIADEMA, DIAbetologo Diabete E MAPpe mentali: dall'algoritmo clinico all'algoritmo mentale".

Il percorso formativo ha come obiettivi generali:

- identificare i meccanismi determinanti l'inerzia terapeutica rispetto alla corretta prescrizione dei farmaci;
- far emergere il parziale raggiungimento dei target clinici tenendo conto delle complessità del paziente metabolico;
- innescare percorsi di miglioramento;
- analisi delle applicazioni delle mappe mentali in ambito sanitario;
- la responsabilità medico-legale alla luce del decreto Gelli;

e come obiettivi specifici:

- conoscenza degli ultimi dati degli annali AMD su prescrizione farmaci e target clinici;
- analisi della survey nazionale su Inerzia: individuazione dei profili di prassi quotidiana;
- risultati dei colloqui di analisi dei processi mentali relativi ai problemi dell'inerzia;
- addestramento alla costruzione di mappe mentali;
- riconoscere i contenuti emozionali delle mappe mentali;
- applicare le mappe mentali in ambito medico.

Risultati e discussione

Analisi dei questionari

È stata lanciata una survey AMD online a cui hanno risposto 119 Diabetologi italiani.

L'analisi dei questionari ha evidenziato come il Diabetologo tenda a massimizzare l'influenza negativa del contesto lavorativo nelle scelte e a valorizzare molto i timori dei pazienti per "giustificare" l'inerzia emersa nella prescrizione/intensificazione della terapia insulinica.

Alla domanda che chiedeva di analizzare le cause del mancato raggiungimento dei principali target metabolici (HbA1c, COL LDL e valori pressori) la maggior parte dei medici ha attribuito la responsabilità alla scarsa attenzione del medico di famiglia a questi problemi e alla scarsa aderenza dei pazienti alle terapie.

Più eterogenee le risposte relative al persistere dell'utilizzo delle sulfaniluree da parte dei Diabetologi. Qui iniziano a delinearsi precise responsabilità del medico ma analizzate sempre da un punto di vista puramente razionale. (emisfero sinistro).

Le domande che riguardavano lo scarso utilizzo dei DPP4i, GLP1 agonisti, SGLT2i hanno dato risultati eterogenei che spaziavano dal problema burocrati-

co (piano terapeutico) al timore del medico per gli effetti collaterali, a dubbi sui meccanismi di azione ma, alcuni Diabetologi (in uno spazio che veniva lasciato aperto per ogni domanda) hanno segnalato la scarsa propensione di molti diabetologi alle innovazioni terapeutiche nonostante le evidenze scientifiche di beneficio e nonostante una adeguata formazione in merito.

Utilizzo mappe mentali

Le mappe mentali funzionano come il cervello umano, imitando il modo in cui si formano nuovi circuiti neurali o si consolidano quelli già esistenti quando le informazioni transitano tra i neuroni, coinvolgendo entrambi gli emisferi. Esse hanno la capacità di stimolare il pensiero radiante, ossia operando in modo sinergico anziché lineare. Quindi una mappa mentale esalta le funzioni naturali del cervello, rendendolo più forte, più creativo ed efficiente. Inoltre, è un ottimo strumento per generare nuovi stati di consapevolezza. Una mappa mentale necessita di un foglio di carta bianca, una selezione di pennarelli o matite colorate, una mente aperta, un'immaginazione viva e un argomento che si vuole analizzare. Una mappa mentale presenta tre caratteristiche fondamentali: un tema centrale e grossi rami che si irradiano a partire dall'immagine centrale: questi rami rappresentano gli argomenti principali, corre-

lati all'argomento centrale, e ciascuno è rappresentato da un colore diverso. A loro volta, dai rami principali si dipartono rami secondari che si collegano ad altri temi associati a quello centrale. Infine, una singola immagine o parola chiave viene collegata su ciascun ramo. (Figura 1)⁽⁷⁾.

Le mappe mentali, elaborate nel percorso formativo, hanno dato una serie di vantaggi ai partecipanti al corso, che apprendendo questo strumento hanno potuto pensare in modo nuovo, infatti sono giunti a fare emergere e strutturare collegamenti mentali che conducono a determinate scelte terapeutiche. Sono riusciti ad apprendere un nuovo modo per riorganizzare i propri punti di vista, rispetto all'argomento trattato. Concentrandosi sul compito stabilito, hanno riflettuto sulle azioni a cui portare attenzione, per operare con migliori risultati nella prassi quotidiana. Inoltre, hanno ragionato su come organizzarsi per mettere in atto nuovi comportamenti terapeutici con i pazienti. Con la realizzazione di queste mappe anche la comunicazione si è rivelata più fluida e chiara, i partecipanti hanno sottolineato i punti essenziali per comprendere lo stato dell'arte dei propri comportamenti prescrittivi. Realizzare le mappe mentali, attraverso un lavoro di gruppo, ha favorito la comunicazione e i rapporti tra persone, con risultati di efficacia ed efficienza rispetto agli obiettivi posti.

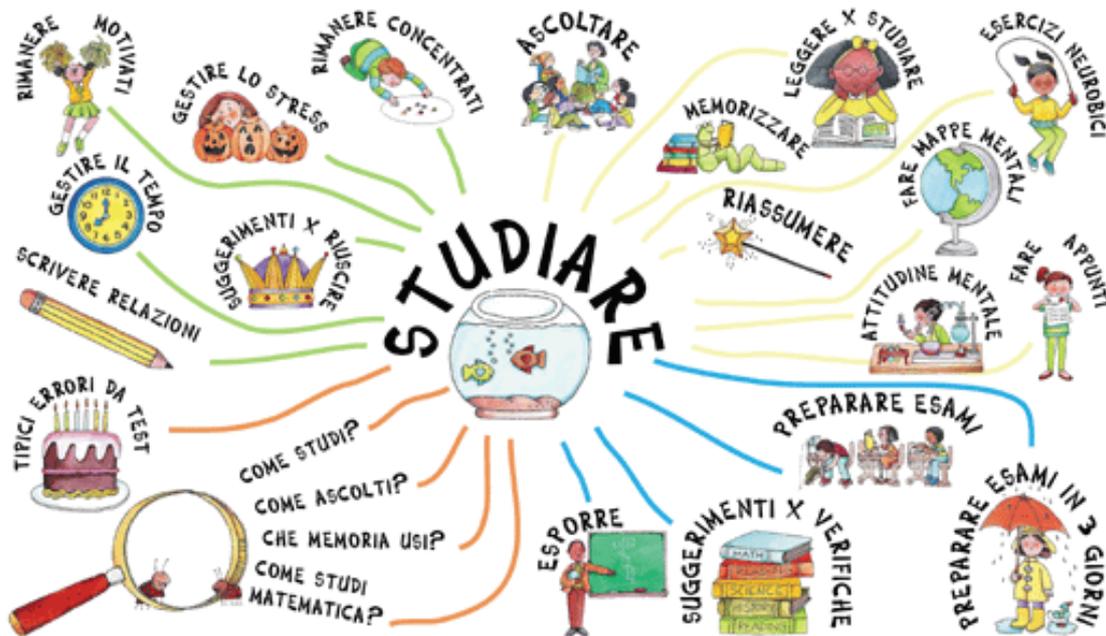


Figura 1 | Esempio di mappa mentale. Da: ref. 7.

MixCovery90%®

Il Sistema ha permesso di catalogare nel database 1.429 “affermazioni” relative alla attitudine o meno degli intervistati a modificare le proprie scelte terapeutiche e ad individuare le eventuali barriere/ostacoli al cambiamento.

I temi che hanno totalizzato il più alto numero di affermazioni sono:

1. *Come il medico vive il cambiamento* (289 affermazioni, di cui 118 specificamente riferite a barriere all'utilizzo dei nuovi farmaci).
2. *L'approccio terapeutico del medico* (243 affermazioni, di cui 122 specificamente riferite a barriere all'utilizzo dei nuovi farmaci).
3. *La relazione medico paziente* (194 affermazioni, di cui 76 specificamente riferite a barriere all'utilizzo dei nuovi farmaci).

Utilizzando questa metodologia crescono le considerazioni che esulano dal contesto esterno e/o dal paziente e compaiono invece motivazioni relative alla Persona diabetologo stesso e alle sue convinzioni.

Le informazioni raccolte hanno permesso di fenotipizzare due tipi di Diabetologo, uno spinto dalla “curiosità” e dalla voglia di “esplorare”, l'altro radica-

to nelle “certezze acquisite” e “meno predisposto ai cambiamenti” (Tabelle 1, 2).

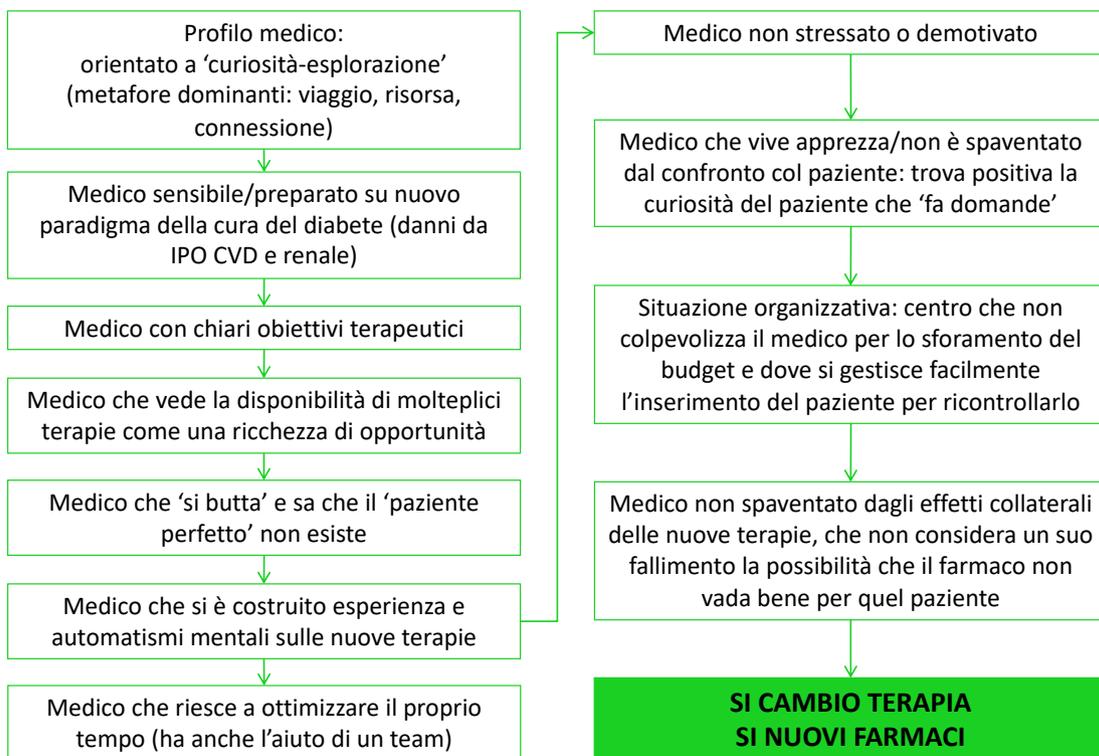
Mapa mentale del diabetologo

I collegamenti mentali espressi dai diabetologi in relazione all'orientamento – o meno – verso le nuove opportunità terapeutiche sono stati sintetizzati in una mappa mentale. I rami principali delle mappe mentali del realizzate riguardano:

1. Questi risultati vengono discussi collegialmente e, a seconda del fenotipo di medico, I nuovi farmaci (aspetti negativi e positivi)
2. I vecchi farmaci (aspetti negativi e positivi)
3. La scienza, le pubblicazioni e la formazione
4. Il paziente (fenotipo clinico-psicologico-sociale, relazione medico-paziente)
5. Gli aspetti organizzativi.

Questi risultati vengono discussi collegialmente e, a seconda del fenotipo di medico, ‘curiosità esplorazione’ o ‘certezze acquisite’, i concetti indicati sulla mappa mentale sono stati filtrati in base alla personalità del diabetologo (Figura 2).

Tabella 1 | Il profilo del Diabetologo “esploratore-non inerte”. Da originale prodotto dal Gruppo Progetto “Diadema”.



Il metodo 4Colors-Know-Futures®

Tra i risultati dell'analisi effettuata, nel progetto DIADEMA, per individuare i processi mentali relativi all'inerzia terapeutica sui nuovi farmaci, la relazione medico-paziente si è ritrovata al terzo posto, tra i quattordici macro-temi individuati dalla nostra ricerca.

Il rapporto con i pazienti è sempre stato un tema importante per i medici che si occupano di diabete, perché la persona affetta da cronicità deve sentirsi coinvolta, sviluppando motivazione, coscienza, consapevolezza per aderire e persistere nel tempo nella gestione della sua malattia, rallentando i processi legati alle complicanze.⁽¹⁰⁾

Di conseguenza, visti i sempre più veloci cambiamenti organizzativi dei contesti sanitari che condizionano la comunicazione e le relazioni in modo rilevante e attraverso l'uso delle tecnologie hanno modificato i tempi di visita, ogni operatore ha bisogno di nuovi codici, semplici, intuitivi e veloci per decifrare comportamenti e stili di relazioni che possano agevolare la sua operatività nella prassi quotidiana.

4Colors-Know-Futures® è stato ideato dalla pedagogista francese Brigitte Boussuat, trova le sue radici in: Teoria Spettro dei colori (I. Newton)⁽¹¹⁾, Psicoana-

lisi legata al pensiero (C.G.Jung)⁽¹²⁾, Teoria comportamentale del DISC - Dominante, Influyente, Stabile, Coscienzioso o Cauto (W.M. Marston)⁽¹³⁾, Programmazione Neurolinguistica (J. Grinder e R. Bandler)⁽¹⁴⁾, Sinergologia (Linguaggio del corpo) (R. Birdwhistell)⁽¹⁵⁾ Neuroscienze⁽¹⁶⁾ e Neurobiologia in relazione all'evoluzione del movimento e dell'apprendimento.

In questo specifico metodo sono stati identificati 4 colori: Blu, Rosso, Giallo e Verde.

Ogni colore mette in evidenza specifici comportamenti e stili di relazione, pur sottolineando che ogni essere umano non è identificabile con un solo colore, ma è la somma di queste quattro energie che con frequenza e intensità disuguali, attraverso la predominanza di un colore rispetto ad un altro palesano il modo in cui una persona ragiona, sente e si comporta.⁽¹⁷⁾

È importante sottolineare che 4Colors-Know-Futures® descrive solo i comportamenti e gli stili di relazione, i test messi a disposizione non misurano l'intelligenza, non informano sui valori e l'educazione ricevuta, non indicano le formazioni o le esperienze avute, non informano sulle competenze tecniche.

La mappa permette di comprendere in modo semplice la teoria che si trova dietro a questo metodo (Figura 3).

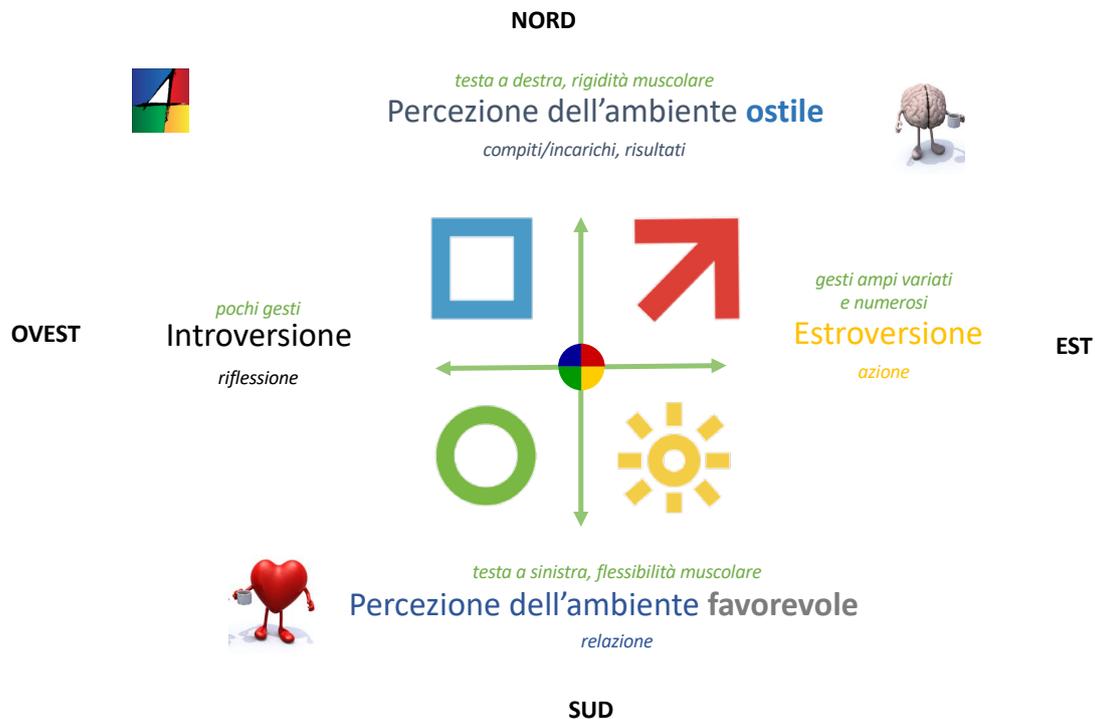


Figura 3 | L. Giovannini, N. Riva – I quattro colori della personalità. Da: ref. 17.

A nord troviamo i colori Blu e Rosso, con essi si identificano comportamenti mirati ai compiti, agli incarichi, ai risultati, le persone con questo tipo di energia avvertono l'ambiente ostile, utilizzano atteggiamenti formali e si fidano delle persone solo dopo un'attenta valutazione.

Alcune caratteristiche comportamentali del blu: preciso, riservato, organizzato, prudente, riflessivo, distante, perfezionista, distaccato. Talento riconosciuto: ama la conoscenza ed è attento ai processi.

Caratteristiche del rosso: intraprendente, energico, diretto, deciso, competitivo, indipendente, esigente, impaziente, intransigente. Talento riconosciuto: decisioni rapide.

Ad est troviamo i colori/comportamenti Rosso e Giallo, queste persone con questa tipologia di energia sono estroversi, portati all'azione, ai gesti ampi, amano differenziarsi e sentirsi al centro dell'attenzione, con stili diversi perché il rosso ama il palcoscenico per sé stesso, il giallo nasconde questo perché coinvolge anche gli altri. Entrambi hanno energie che possono influenzare in modo incisivo gli altri.

A sud troviamo il Giallo e Verde, le persone con questa tipologia di colore si identificano con comportamenti portati alla relazione, vivono l'ambiente in modo favorevole fidandosi delle persone.

Caratteristiche del giallo: ottimista, gioioso, comunicativo, entusiasta, socievole, fiducioso, disorganizzato, carismatico, affascinante. Talento riconosciuto: capacità di persuadere.

Caratteristiche del verde: calmo, attento, paziente, modesto, affidabile, cooperativo, lento, discreto, prevedibile, paziente, statico. Talento riconosciuto: capacità di ascoltare.

A ovest troviamo i colori/comportamenti Verde e Blu, le persone con questa tipologia di energia sono definiti introversi, portati alla riflessione, hanno bisogno di tempo prima di entrare in azione, tendono ad essere riservati, meno socievoli anche se il verde è caratterizzato da uno stile accogliente, mentre il blu tiene a distanza.

In un contesto organizzativo in cui la comunicazione e la relazione vengono considerati aspetti soft, ma assieme ai comportamenti concorrono in modo significativo al successo delle attività professionali, è importante conoscere e interiorizzare nuovi strumenti, agili, che aiutano a stare in un rinnovato rapporto terapeutico.

Imparare nuovi metodi di comunicazione e relazione offre la possibilità di mettere in discussione vecchie certezze, a favore di nuove convinzioni, che rinnovano le intenzioni che insieme alla funzione

psichica della volontà, possono incidere profondamente sui processi decisionali, portando così nella prassi quotidiana una rinnovata attenzione, attivando la motivazione, supportando i comportamenti più idonei alle diverse situazioni attraverso una comunicazione garante di risultati.

Conclusioni

Negli ultimi decenni nella gestione della malattia cronica si è molto lavorato su come valorizzare la comunicazione e la relazione col paziente, sull'ascolto attivo, sulla fenotipizzazione del paziente, sui programmi di educazione terapeutica, sui processi di empowerment. Il Diabetologo, come evidenziato anche nella raccolta dati del progetto DIA&INT⁽⁶⁾, e come declinato nel Core Competence Curriculum⁽¹⁸⁻¹⁹⁾, ha ben chiaro quale ruolo e quale valore dare a questi aspetti nel processo di cura.

È stato pertanto fatto molto nella sanità per avvicinarsi al paziente, comprenderlo come individuo con il suo vissuto e non solo per la malattia che porta con sé. Uno sforzo che ha finito col trascurare l'altra faccia della medaglia, l'operatore sanitario, cui oggi vengono richieste diverse competenze, non solo tecniche e relazionali, ma anche gestionali, dovendo ottimizzare risorse e tempi all'interno di spazi organizzativi sempre più ristretti.⁽¹⁰⁾

Per questo negli ultimi anni l'attenzione di AMD si è volutamente rivolta all'operatore, al Medico-Persona, alle sue fragilità, al burnout crescente e, in particolare, in questo percorso, a come tutto ciò impatti negativamente anche nelle scelte terapeutiche del Diabetologo, creando spesso inerzia e scarsa appropriatezza.

I risultati di questo progetto suggeriscono che nell'ambito dell'inerzia esistono barriere mentali di difficile abbattimento, costruite spesso per creare una corazza di certezze e per ridurre lo stress lavorativo, evitando e limitando la relazione col paziente.

Le informazioni raccolte con la metodologia MIXCovery^{90%} ci hanno inoltre suggerito che, a volte, l'inerzia terapeutica può essere determinata dalla poca confidenza o dalla mancanza di esperienza del diabetologo nell'uso dei nuovi farmaci, e che potrebbero essere utili quegli interventi atti a innescare un circolo virtuoso che aiuti a creare degli automatismi mentali e aumenti la dimestichezza sull'uso delle nuove terapie.

Come espressamente dichiarato dagli intervistati, per aiutare i diabetologi "delle certezze acquisite" a

diventare “audaci esploratori” sono state proposte le seguenti soluzioni.

1. **Organizzare dei meeting informali fra pari**, che sono ritenuti più utili della partecipazione ai congressi o della formazione in aula. Questo primo punto potrebbe anche essere un fattore chiave per favorire il successo dei successivi punti 2-3-4.
2. **Diffondere fra i diabetologi la consapevolezza che ‘il medico convinto, convince il paziente’**. Quando il medico non è intimamente convinto di ciò che propone al paziente, come dichiarato dagli intervistati: *‘il paziente se ne accorge’*.
3. **Trovare nuove strategie di comunicazione** che rendano la relazione medico-paziente più efficace, coinvolgente e persuasiva. Sapendo che per ottenere tutto questo, il medico non può trascurare se stesso, il suo benessere per non cadere in stress e burnout.
4. **Creare programmi specifici che aiutino a invertire il circolo vizioso della ‘mancanza di dimestichezza e automatismi’** sui nuovi farmaci, dovuta alla poca esperienza di real life personale del medico. In questo quadro, la fase iniziale e la gradualità nell’approccio giocano un ruolo molto importante: se con un medico poco esperto si determinano precocemente situazioni d’insuccesso o di gestione problematica della terapia, si può minare alla base la predisposizione di quel medico verso le nuove terapie.
5. **Diffondere la cultura della ‘fenotipizzazione del paziente’ e della necessità di estrema chiarezza sugli obiettivi terapeutici del medico**. Questo, oltre ad aiutare il medico a districarsi nel labirinto della complessità data dalle molteplici opzioni terapeutiche, può aiutare anche nelle situazioni in cui il paziente presenti delle resistenze al cambio di terapia.

Bibliografia

1. Nicolucci A, et al. Italian Journal of Primary Care. 8, 2018.
2. Pellegrini MA. Presentazione Congresso Nazionale AMD, Genova. Dal progetto Brian&Dia al ruolo dell’emozioni in Diabetologia, https://aemmedi.it/files/Congressi/amd_2015/15_maggio/48_Pellegrini.pdf.
3. <https://aemmedi.it/annali-amd/>.
4. Musacchio N, Zilich R per Gruppo Brian&Dia e Gruppo MixCovery MIX-X. Brain&Dia: la ricerca emozionale di AMD. Il giornale di AMD 16:254-264, 2013.
5. Musacchio R, Zilich R, Candido A, et al. Il progetto Diabetes Intelligence DIA&INT. <http://www.jamd.it/2017/10/25/volume-20-numero-2-supplemento/>.
6. Ercoli A, Manicardi E, Chiavetta A, et al. Ri-trovare il “senso” della professione di diabetologo J AMD | VOL. 20 | N. 1, 2017.
7. Buzan T. Le leggi delle mappe mentali. Hoepli Editore
8. Bossuat B, Lefebvre J. Former avec le Funny learning: Quand les neurosciences réinventent vos formations (Formation Pro) (French Edition).
9. Ercoli A, Cortese V. Tutta un’altra vita nella sanità. Il ben-Essere degli operatori sanitari. Idelson Gnocchi, Napoli 2015.
11. Giudice F. Lo spettro di Newton. La rivelazione della luce e dei colori. Donzelli, 2009.
12. Jung CG. Tipi Psicologici. Bollati Boringhieri, 2011.
13. Marston WM. Emotions Of Normal People. Ulan Press, 2012
14. Dilts R, Grinder J, Bandler R. Programmazione Neuro Linguistica. Astrolabio Ubaldini, 1982.
15. Birdwhistell RL. Introduction to Kinesics: An Annotation System for Analysis of Body Motion and Gesture. Department of State, Foreign Service Institute Washington, DC, 1952.
16. Medina J. Il cervello istruzione per l’uso. Bollati Boringhieri, 2014.
17. Giovannini L, Riva N. I 4 colori della personalità. Sperling & Kupfer
18. Musacchio N, Zilich R, Candido R, et al. Core Competence Curriculum del diabetologo: Position Statement AMD 2017. J AMD - The Journal of AMD 20(s2):15-32.
19. Musacchio N, Candido R, Cimino A et al. Diabetologist’s core competence curriculum: A position statement of the AMD (Italian association of medical diabetologists). Diabetes Management 9:87-95, 2019.

RESEARCH ARTICLE

Scompenso cardiaco nel paziente con diabete in Campania (SCO.DIA.C.)

Heart failure in patients with diabetes in Campania

A. Botta¹, V. Carbone², G. Carella^{2,3}, A. Del Buono⁴, M. De Luca⁵, G. Di Giovanni⁶, V. Guardasole⁵, F. Guarnaccia⁷, E. Lapice^{2,8}, E. Martedì⁹, G. Memoli¹⁰, D. Oliva¹¹, U. Oliviero⁵, G. Romano¹²

¹AORN S.G. Moscati, Avellino. ²ASL Salerno. ³ASL NA3 sud, Napoli. ⁴DS 14 - Centro Diabetologico di Cellole, ASL Caserta. ⁵Dipartimento di Medicina Interna, Immunologia Clinica, Patologia Clinica e Malattie Infettive, AOU "Federico II", Napoli. ⁶Loreto Crispi, DSB 24, ASL NA1. ⁷Centro Angiocard, ASL NA2 Nord, Napoli. ⁸Asl Caserta. ⁹Centro AID-Portici (NA). ¹⁰Centro Antidiabete S. Luca, Ariano Irpino (AV). ¹¹Centro Conti, Cava dei Tirreni (SA). ¹²Diabetologia, Distretto Sanitario di Acerra, ASL NA2 Nord, Napoli.

Corresponding author: ugo.oliviero@unina.it

Abstract

Heart Failure (HF) and Type 2 Diabetes Mellitus (T2D) are important clinical conditions that often coexist, mutually influencing intra- and extra-hospital morbidity and mortality. In order to characterize the diagnostic and therapeutic management of patients with HF and T2D, a retrospective observational study was conducted on database of the last 12 months in 8 Campania Diabetology Centers. 164 patients were affected by HF and T2D. Among them, 123 patients had a medical record with reproducible data and were recruited for the study. Diabetic patients were divided into three groups: group A included patients with preserved ejection fraction (EF) (> 50 %), group B patients with mid-range EF (40-49%) and the group C patients with reduced EF (< 40%). All patients had performed ECG and echocardiography, repeated every 6 months; 41 patients (33% of the sample) also performed a cardiac Holter. The most frequent causes of HF were ischemic heart disease and hypertension. After a 12 months follow up, the clinical and laboratory parameters and the treatments adopted were re-evaluated. The antidiabetic drugs resulted modified with a reduction in the use of metformin, sulfonylureas, glinids and pioglitazone; at the same time a greater use of gliptins, gliflozines and GLP1 AR and a lower use of insulin therapy was observed. Cardiological therapy was modified with a greater use of diuretics and nitrates and a reduction of ACEI and ARB, probably due to the use of sacubitril/valsartan association in the group of patients with reduced EF. According to the recent guidelines, antidiabetic therapy must be tailored to the characteristics of the patients with diabetes and heart failure, preferring the use of molecules that have shown a cardiovascular protection effect or, secondarily, those with cardiovascular neutrality. Similarly, cardiological therapies have to consider the type of antidiabetic agents used and benefit from molecules that impact clinical symptoms and natural history. Finally, the approach to the patients with both the pathologies must necessarily



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation A. Botta, V. Carbone, G. Carella, A. Del Buono, M. De Luca, G. Di Giovanni, V. Guardasole, F. Guarnaccia, E. Lapice, E. Martedì, G. Memoli, D. Oliva, U. Oliviero, G. Romano (2019). Scompenso cardiaco nel paziente con diabete in Campania (SCO.DIA.C.). JAMD Vol. 22/4

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received July, 2019

Accepted October, 2019

Published November, 2019

Copyright © 2019 Botta et al. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Competing interest The Authors declare no competing interests.

take place in the healthcare districts and absolutely be multidisciplinary and integrated, involving firstly Diabetologists and Cardiologists, but also other professional roles (nurses, psychologists, physiotherapists, caregivers) operating in the territorial healthcare services.

KEY WORDS diabetes mellitus; heart failure; ejection fraction.

Riassunto

Scenpenso Cardiaco (SC) e Diabete Mellito di tipo 2 (DMT2) sono importanti condizioni cliniche che molto spesso coesistono, influenzando reciprocamente morbilità e mortalità intra- ed extraospedaliera. Allo scopo di caratterizzare il percorso diagnostico-terapeutico correntemente utilizzato nella pratica clinica ambulatoriale in pazienti con SC e DMT2, è stato condotto uno studio osservazionale retrospettivo sul database degli ultimi 12 mesi in 8 Centri di Diabetologia della Campania. Sono stati individuati 164 pazienti affetti da SC e DMT2. Tra essi, 123 pazienti avevano una cartella clinica con dati riproducibili e sono stati reclutati per lo studio. I pazienti sono stati suddivisi in tre gruppi: il gruppo A includeva pazienti con SC a frazione di eiezione (F.E.) conservata (>50%), il gruppo B pazienti con F.E. mid-range (F.E.40-49%) ed il gruppo C pazienti con F.E. ridotta (<40%). Tutti i pazienti avevano eseguito nell'ultimo anno ECG ed Ecodopplergrafia cardiaca, che mediamente venivano ripetuti ogni 6 mesi; 41 pazienti (33% del campione) aveva eseguito anche un Holter cardiaco. Le cause più frequenti di SC sono risultate la cardiopatia ischemica e l'ipertensione arteriosa. Dopo un anno di follow up sono stati rivalutati i parametri clinici e laboratoristici della popolazione studiata e le modifiche terapeutiche.

La terapia ipoglicemizzante è risultata modificata rispetto all'arruolamento con una riduzione dell'uso di metformina, sulfaniluree, glinidi e pioglitazone; contemporaneamente si è osservato un maggior uso di gliptine, gliflozine e GLP1 AR, che coincideva con un minor ricorso a terapia insulinica.

La terapia cardiologica è risultata modificata con un maggior uso di diuretici, nitrati ed una contemporanea riduzione di ACEI e ARB, probabilmente determinata dall'utilizzo dell'associazione sacubitril/valsartan nel gruppo di pazienti a FE ridotta.

In conclusione, un approccio multidisciplinare ed integrato, che coinvolga in prima istanza Diabetologi e Cardiologi Ambulatoriali, ma anche altre figure professionali (operatori sanitari, psicologi, fisiotera-

pisti, caregivers) operanti sul territorio, consente di migliorare l'aderenza alle linee guida nei pazienti con diabete e scenpenso cardiaco, con le relative implicazioni su storia naturale prognosi.

PAROLE CHIAVE scenpenso cardiaco; diabete mellito; frazione di eiezione.

Premessa

Pur essendo una malattia cronica e invalidante, rappresentando la prima causa di ricovero tra gli ultra 65enni e la prima causa di morte in Italia tra le patologie cardiovascolari, lo Scenpenso Cardiaco (SC) rimane una patologia cui non si dedica abbastanza attenzione. In Italia ne è affetto l'1,7% della popolazione, ovvero circa 1 milione di persone [fino a 3 milioni se consideriamo le forme latenti e misconosciute⁽¹⁾], con un'incidenza di 200.000 nuovi casi all'anno, dati peraltro in crescita per via del miglioramento dei protocolli di trattamento delle patologie acute, ad esempio l'infarto miocardico, e croniche come l'ipertensione. La prevalenza cresce in maniera esponenziale con l'età: lo SC è più frequente negli anziani e raddoppia per ogni decade di età dopo i 45 anni passando dal 2% tra i 40 e i 59 anni, al 5% tra i 60 ed i 69 anni, ad oltre il 10% dopo i 70 anni, fino al 20% dopo gli 80 anni. La mortalità nello scenpenso cardiaco è molto alta: circa il 50% dei pazienti con SC muore dopo 4-5 anni dalla diagnosi⁽²⁾. Le prime cause di scenpenso sono la cardiopatia ischemica e la cardiopatia ipertensiva, mentre sono in diminuzione le cardiopatie valvolari, la cui incidenza si è ridotta grazie a un sapiente uso delle terapie antibiotiche. La spesa ospedaliera annua in Italia per tale patologia è pari a 570 milioni di euro (165 mila ricoveri ogni anno, 500 al giorno, con una mortalità a un anno dalla dimissione del 20-30%), mentre quella complessiva (comprensiva di quella extraospedaliera) è pari a 780 milioni di euro (1,4% della spesa sanitaria complessiva). L'impatto socio-economico della patologia è determinato anche dal significativo decadimento della qualità di vita, che limita progressivamente le attività quotidiane fino a costringere i pazienti più gravi in poltrona o a letto. Come lo Scenpenso Cardiaco anche il diabete mellito di tipo 2 (DMT2) è un importante problema di salute pubblica, soprattutto per quanto attiene l'incremento progressivo di prevalenza ed incidenza. Le due patologie molto spesso coesistono, influenzando reciprocamente morbilità e mortalità intra- ed extraospedaliera. La probabilità di SC è doppia nei maschi e quintuplicata nelle donne con DMT2, come

si evince dallo studio Framingham, indipendentemente dalla presenza di coronaropatia o ipertensione arteriosa⁽³⁾. Dati italiani dimostrano che il 12% dei pazienti con DMT2 è affetto da SC e il 30% dei ricoverati per SC è diabetico⁽⁴⁾. Analogamente, un'analisi post-hoc dello studio CHARM (Candesartan Heart Failure Assessment of Reduction), dimostra che il numero delle ospedalizzazioni per SC è doppio nei pazienti diabetici rispetto ai non diabetici⁽⁵⁾, dato confermato anche nello studio SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction)⁽⁶⁾. Se da una parte vi è la condivisione di alcune condizioni di rischio (ipertensione arteriosa, coronaropatia, disfunzione renale, obesità) dall'altra il DMT2 può contribuire con meccanismi indipendenti alla comparsa di SC attraverso quella patologia cardiaca identificata come cardiomiopatia diabetica.

È fondamentale condividere i principi di una corretta prevenzione, che può essere eseguita formulando una diagnosi precoce dello scompenso cardiaco nel paziente diabetico ed eseguendo un trattamento tempestivo ed adeguato, che abbia come obiettivo il controllo del peso corporeo, dei valori pressori, della prevenzione e trattamento della cardiopatia ischemica. Scopo del nostro studio è stato verificare il percorso diagnostico terapeutico utilizzato correntemente nella pratica clinica ambulatoriale nel paziente con diabete e scompenso cardiaco, l'appropriatezza gestionale e terapeutica e l'approccio multidisciplinare adottato.

Materiale e metodi

È stato condotto uno studio osservazionale retrospettivo in 8 Centri di Diabetologia della Regione Campania, selezionando 164 pazienti affetti da scompenso cardiaco e diabete mellito di tipo 2 afferiti agli ambulatori di diabetologia negli ultimi due anni e seguiti per almeno un anno. 41 pazienti che avevano una cartella clinica con dati non riproducibili sono stati esclusi dallo studio. I pazienti sono stati suddivisi in tre gruppi: il gruppo A includeva 33 pazienti con frazione di eiezione (FE) conservata (>50%), il gruppo B 39 pazienti con FE mid-range (FE40-49%) ed il gruppo C 51 pazienti con FE ridotta (<40%), così come prevedono le correnti Linee Guida Europee⁽⁷⁾. I pazienti hanno eseguito periodiche visite cardiologiche (in maggior numero nel gruppo con FE ridotta) e diabetologiche (3 volte l'anno in tutti i 3 gruppi considerati), nel corso delle quali si è ricercato un target di HbA1c di 53 mmol/L nel gruppo A, di 55 mmol/L nel gruppo B e di 56 mmol/L nel

gruppo C, formato da pazienti più fragili e con una durata e gravità maggiore di malattia cardiologica. L'ecocardiografia è stata eseguita almeno due volte l'anno, 41 pazienti hanno eseguito anche Holter cardiaco. Sono stati raccolti parametri clinici e laboratoristici, durata di malattia, numero di accessi ambulatoriali, comorbidità e complicanze, patogenesi dello scompenso, terapia in corso. I dati relativi alla prima visita, che coincideva con l'arruolamento, ed al termine dello studio, dopo dodici mesi di follow up, sono stati analizzati.

I test statistici utilizzati per valutare le differenze fra i tre gruppi sono stati il test T di Student e il test del chi quadro. Un valore di $P < 0.05$ è stato considerato statisticamente significativo.

Risultati

In tabella 1 sono riportati parametri clinici e laboratoristici della popolazione studiata, durata di malattia e numero di accessi in un anno agli ambulatori di diabetologia e cardiologia. I 123 pazienti ammessi allo studio (63 di sesso maschile e 60 di sesso femminile) avevano un'età media di 70 ± 9 anni, durata della malattia diabetica 17 ± 10 anni; durata dello scompenso cardiaco 28 ± 6 mesi. I pazienti con FE ridotta mostravano la maggior durata dello scompenso cardiaco e valori di BNP significativamente più alti rispetto a quelli con FE preservata o Mid Range ($p < 0.05$). Il target di HbA1c era diverso nei 3 gruppi considerati: nel gruppo a FE ridotta si è osservata la minore discrepanza tra i valori di HbA1c desiderabili e quelli effettivamente raggiunti (56 ± 2 vs 57 ± 5 mmol/L), con differenze non significative rispetto agli altri 2 gruppi.

In tabella 2 è mostrata la presenza di comorbidità (ipertensione arteriosa, pregresso ictus cerebri, pregresso IMA) e complicanze (arteriopatia obliterante periferica, nefropatia diabetica, retinopatia diabetica, piede diabetico). La comorbidità più frequente nell'intera popolazione di pazienti è risultata l'ipertensione arteriosa (71%) laddove, nel sottogruppo a FE ridotta, la comorbidità più frequente è risultata la cardiopatia ischemica (presente nel 73% dei pazienti, percentuale significativamente maggiore rispetto ai gruppi A e B, $p < 0.05$). Tra le complicanze, la più frequente era la nefropatia diabetica (45 pazienti su 123, 37% dell'intero campione), seguita dalla retinopatia diabetica (26/123 pazienti, pari al 21% dell'intero campione) e dall'arteriopatia obliterante periferica (25/123 pazienti, pari al 20% dell'intero campione). Meno frequente il piede diabetico, osservato in 8 pazienti (7% della popolazione).

Tabella 1 | Parametri clinici e laboratoristici di 123 pazienti con diabete mellito e insufficienza cardiaca.

	Gruppo A+B+C N=123	Gruppo A (FE conservata) N=33	Gruppo B (FE mid-range) N=39	Gruppo C (FE ridotta) N=51	P
Sesso (M/F)	63/60	15/18	20/19	28/23	NS
Età (anni)	70 ± 9	75 ± 6	69 ± 8	68 ± 8	NS
BMI (kg/m ²)	31 ± 5	33 ± 4	30 ± 6	30 ± 6	NS
Pressione Arteriosa Sistolica/Diastolica	138 ± 12/81 ± 10	145 ± 7/85 ± 6	141 ± 10/79 ± 9	136 ± 10/76 ± 7	NS
Durata diabete (anni)	17 ± 10	20 ± 7	16 ± 9	16 ± 11	NS
Glicemia (mg/dl)	164 ± 73	161 ± 90	154 ± 72	173 ± 61	NS
HbA1c (mmol/L)	60 ± 6	66 ± 3	59 ± 6	57 ± 5	NS
HbA1c target (mmol/L)	55 ± 3	53 ± 3	55 ± 3	56 ± 2	NS
Durata scompenso cardiaco (mesi)	28 ± 6	14 ± 5 *	27 ± 5 *	37 ± 4 *	<0.05 *
Frazione di eiezione (%)	43 ± 13	54 ± 5 *	47 ± 3 *	34 ± 4 *	<0.05 *
BNP (pmol/ml)	610 ± 388	235 ± 182 *	413 ± 214 *	928 ± 119 *	<0.05 *
Colesterolo totale (mg/dl)	157 ± 49	157 ± 46	152 ± 48	161 ± 55	NS
Colesterolo LDL (mg/dl)	88 ± 33	99 ± 27	84 ± 26	85 ± 27	NS
Colesterolo HDL (mg/dl)	42 ± 9	45 ± 5	43 ± 7	40 ± 8	NS
Trigliceridi (mg/dl)	154 ± 65	141 ± 43	141 ± 63	172 ± 50	NS
Creatininemia (mg/dl)	1,5 ± 0,3	1,4 ± 0,3	1,2 ± 0,4	1,7 ± 0,2	NS
N° di accessi	4 ± 3	5 ± 2	3 ± 1	7 ± 2	NS

Dati espressi come media ± DS.

Dati comparati con il test T-Student. P value <0.05 è considerato statisticamente significativo.

Tabella 2 | Comorbidità e complicanze in 123 pazienti affetti da diabete mellito e insufficienza cardiaca.

	Gruppo A + B + C N = 123	Gruppo A (FE conservata) N = 33	Gruppo B (FE mid-range) N = 39	Gruppo C (FE ridotta) N = 51	P
Iperensione arteriosa	88 (71%)	26 (79%)	27 (69%)	35 (67%)	NS
Progresso Ictus	15 (12%)	2 (6%)	5 (13%)	8 (17%)	NS
Cardiopatía ischemica: progresso IMA	71 (58%)	13 (43%) *	21 (54%) *	37 (73%) *	<0,05 *
Bypass post-IMA	18 (15%)	3 (9%)	6 (15%)	9 (18%)	NS
PTCA post-IMA	47 (38%)	9 (27%)	15 (38%)	23 (45%)	NS
Arteriopatía obliterante periferica	25 (20%)	6 (18%)	7 (18%)	12 (24%)	NS
A.O.P. in bypass	8 (7%)	2 (6%)	4 (10%)	2 (4%)	NS
A.O.P. in PTA	11 (9%)	3 (9%)	3 (8%)	5 (10%)	NS
Nefropatia diabetica	45 (37%)	13 (39%)	12 (31%)	20 (39%)	NS
Retinopatía diabetica	26 (21%)	5 (15%)	7 (18%)	14 (27%)	NS
Piede diabetico	8 (7%)	1 (3%)	3 (8%)	4 (8%)	NS

* Dati comparati con il test del chi quadro. P value <0.05 è considerato statisticamente significativo.

In tabella 3 è riportata la patogenesi dello scompenso (cardiopatía ischemica, ipertensione arteriosa cardiomiopatie, valvulopatie). La cardiopatía ischemica, diagnosi presente in 47 pazienti (58% della popolazione studiata) è risultata la causa più frequente, seguita dall'ipertensione arteriosa (38 pazienti, pari al 31% del cam-

pione), dalle cardiomiopatie (15 pazienti, pari al 12%) e dalle valvulopatie (12 pazienti, pari al 10%). Analizzando in dettaglio i 3 gruppi studiati, si è osservata una prevalente patogenesi ischemica nel gruppo C (34/51 pazienti, pari al 66%) e nel gruppo B (16/39 pazienti, pari al 41%), con differenze significative rispetto al gruppo A

Tabella 3 | Patogenesi dello scompenso cardiaco in 123 pazienti con diabete mellito.

	Gruppo A+B+C N=123	Gruppo A (FE conservata) N= 33	Gruppo B (FE mid-range) N= 39	Gruppo C (FE ridotta) N= 51	P
Cardiopatia ischemica	58 (47%)	8 (24%)*	16 (41%)*	34 (66%)*	<0.05*
Ipertensione arteriosa	38 (31%)	18 (55%)*	13 (34%)*	7 (14%)*	< 0.05*
Cardiomiopatie	15 (12%)	4 (12%)	6 (15%)	5 (10%)	NS
Valvulopatie	12 (10%)	3 (9%)	4 (10%)	5 (10%)	NS

Dati comparati con test del chi quadro. P value <0.05 è considerato statisticamente significativo.

Tabella 4 | Parametri clinici e laboratoristici in 123 pazienti con diabete e scompenso cardiaco all'arruolamento e dopo 12 mesi di follow up.

	Gruppo A+B+C N=123			Gruppo A (FE conservata) N=33			Gruppo B (FE mid-range) N=39			Gruppo C (FE ridotta) N=51		
	Arruolamento	Dopo 12 mesi	P	Arruolamento	Dopo 12 mesi	P	Arruolamento	Dopo 12 mesi	P	Arruolamento	Dopo 12 mesi	P
BMI (kg/ m ²)	31 ± 5	30 ± 6	NS	33 ± 4	32 ± 4	NS	30 ± 6	28 ± 4	NS	30 ± 6	31,5 ± 6	NS
PA Sistolica/ Diastolica	138 ± 12 81 ± 10	141 ± 10 82 ± 11	NS	145 ± 7 85 ± 6	148 ± 9 84 ± 6	NS	141 ± 10 79 ± 9	145 ± 10 83 ± 11	NS	136 ± 10 76 ± 7	140 ± 9 81 ± 6	NS
Glicemia (mg/dl)	164 ± 73	163 ± 66	NS	161 ± 90	153 ± 79	NS	154 ± 72	141 ± 58	NS	173 ± 61	188 ± 58	NS
HbA1c (mmo l/L)	60 ± 6	58 ± 9	NS	66 ± 3	59 ± 5	NS	59 ± 6	52 ± 4	NS	57 ± 5	63 ± 4	NS
Frazione di eiezione (%)	43 ± 13	41 ± 16	NS	54 ± 5	52 ± 4	NS	47 ± 3	44 ± 5	NS	34 ± 4	31 ± 8	NS
BNP (pmo l/ml)	610 ± 388*	390 ± 301*	<0.05	235 ± 182*	401 ± 155*	<0.05	413 ± 214*	79 ± 41*	<0.05	928 ± 119*	622 ± 88*	<0.05
Colesterolo totale (mg/dL)	157 ± 49	139 ± 60	NS	157 ± 46	138 ± 41	NS	152 ± 48	134 ± 43	NS	161 ± 55	145 ± 58	NS
Colesterolo LDL (mg/dl)	88 ± 33	75 ± 33	NS	99 ± 27	73 ± 16	NS	84 ± 26	69 ± 28	NS	85 ± 27	78 ± 31	NS
Colesterolo HDL (mg/dl)	42 ± 9	40 ± 10	NS	45 ± 5	43 ± 4	NS	43 ± 7	41 ± 6	NS	40 ± 8	38 ± 9	NS
Trigliceridi (mg/di)	154 ± 65	135 ± 47	NS	141 ± 43	115 ± 33	NS	141 ± 63	123 ± 55	NS	172 ± 50	158 ± 35	NS
Creatininemia (mg/di)	1,5 ± 0,3	1,5 ± 0,7	NS	1,4 ± 0,3	1,3 ± 0,6	NS	1,2 ± 0,4	1,3 ± 0,4	NS	1,7 ± 0,2	1,9 ± 0,3	NS
N° di accessi	4 ± 3	4 ± 3	NS	5 ± 2	5 ± 2	NS	3 ± 1	3 ± 1	NS	7 ± 2	7 ± 2	NS

Dati espressi come media ± DS e comparati con il test T-Student. P value <0.05 è considerato statisticamente significativo.

(8/33 pazienti, pari al 24%, $p < 0.05$); nel gruppo A, invece, era prevalente la patogenesi ipertensiva (18/33 pari al 55% dei pazienti nel gruppo A; 13/39 pari al 34% nel gruppo B; 7/51 pari al 14% nel gruppo C; $p < 0.05$).

La tabella 4 mostra le modifiche relative ai parametri clinici e laboratoristici all'arruolamento e dopo un anno di follow up. Alla fine del periodo di osservazione il BNP risultava significativamente ridotto nell'intero campione di pazienti (da 610 ± 388 a 390 ± 301 $p < 0.05$), con variazioni differenti nei 3 gruppi: nel gruppo a FE conservata risultava aumentato (da 235 ± 182 a 401 ± 155 , $p < 0.05$) mentre risultava ridotto nel Mid range (da 413 ± 214 a 79 ± 41 , $p < 0.05$) e nel gruppo a FE ridotta (da 928 ± 119 a 622 ± 88 , $p < 0.05$). I restanti parametri non risultavano modificati in maniera significativa, tuttavia, nei gruppi A

e B si osservava una lieve riduzione del BMI, che aumentava nei pazienti del gruppo C, gravati da una sedentarietà maggiore. Un andamento simile si osservava per i valori di HbA1c, che nei pazienti con FE ridotta passava da 57 ± 5 mmol/L a 63 ± 4 mmol/L (differenze non significative). Tutti i pazienti mostravano una riduzione non significativa di colesterolemia totale, delle frazioni HDL ed LDL e della trigliceridemia, mentre la creatininemia risultava lievemente aumentata nei gruppi B e C.

Alla fine del periodo di follow up sono state valutate, inoltre, le modifiche della terapia ipoglicemizzante rispetto all'arruolamento (Figura 1). Dopo 12 mesi di follow up si osservava una riduzione significativa dell'utilizzo di metformina (dal 52% al 27% dei pazienti, $p < 0.05$), delle sulfaniluree, delle glinidi e del pioglitazone-

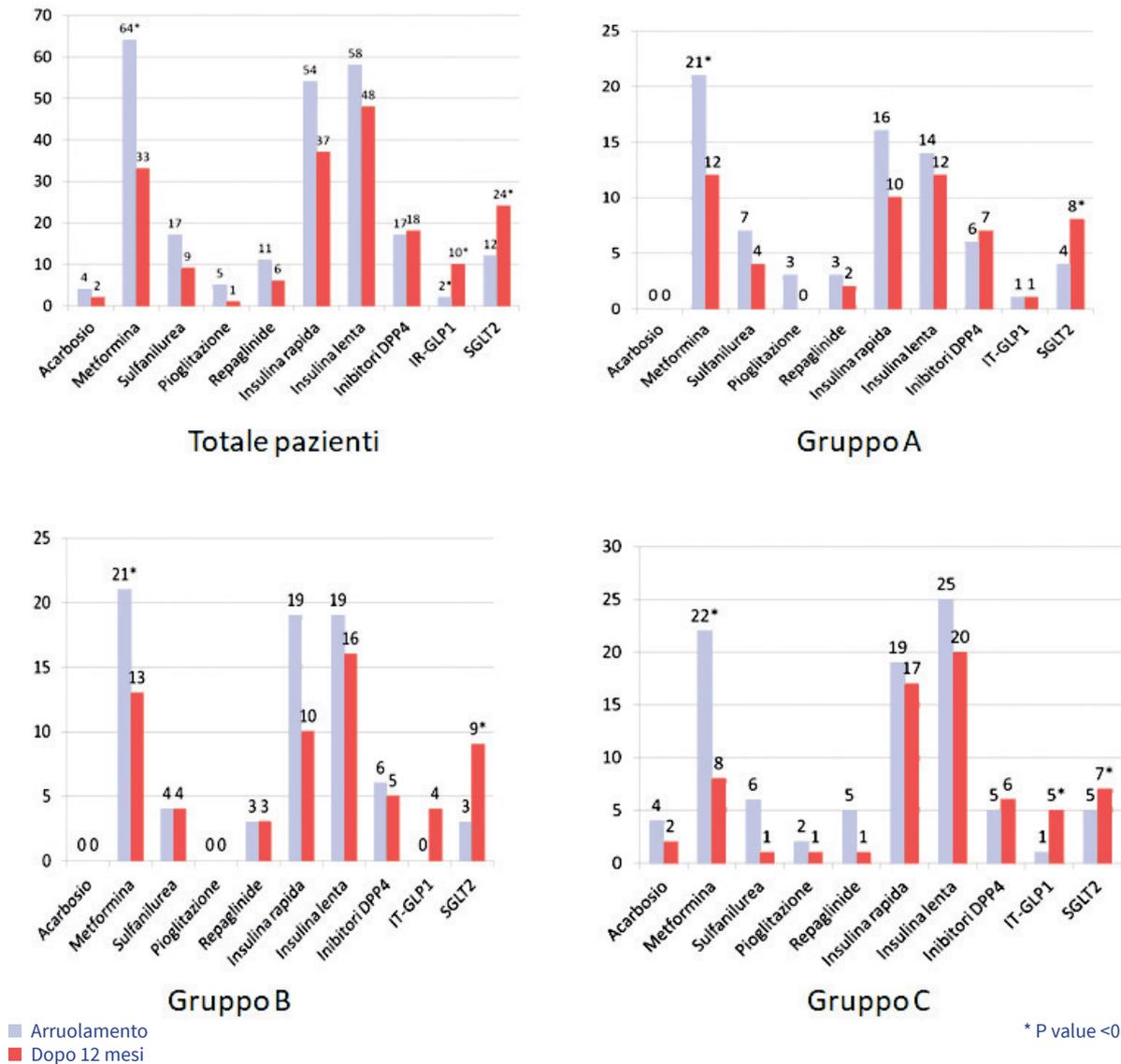


Figura 1 | Terapia ipoglicemizzante all'arruolamento e dopo un anno di follow up nel totale dei pazienti con diabete e scompenso cardiaco e nei pazienti del gruppo A, B e C. * P value < 0.05

ne e, allo stesso modo, si osservava un minor ricorso alla terapia insulinica (47% dei pazienti in terapia con insulina lenta al baseline; 39% al controllo annuale). Alla fine del follow up, invece, si evidenziava maggior uso di gliptine, di gliflozine e di GLP1 AR: in particolare, l'aumento più significativo riguardava l'uso delle gliflozine (10% dei pazienti all'arruolamento; 20% ad un anno di follow up, $p < 0.05$) e degli analoghi incretinici (2% all'arruolamento, 8% ad un anno, $p < 0.05$), farmaci di cui è comprovato l'impatto positivo sugli outcomes cardiovascolari. Le variazioni dello schema terapeutico osservate nella popolazione generale si riflettono nei dati analizzati nei singoli gruppi. Tuttavia, nel gruppo A, l'approccio terapeutico è risultato evidentemente più conservativo, con modifiche terapeutiche in un minor numero di pazienti. Analogamente, al termine del periodo di follow up sono state valutate le modifiche della terapia car-

diologica nei 123 pazienti studiati e nei tre gruppi a diversa FE (Figura 2). L'uso di Ace-Inibitori (dal 49% al 36%) e, in misura minore, di ARB (dal 39% al 33%), risultava ridotto nell'intero campione di pazienti studiati, con differenze non significative. Analizzando le modifiche terapeutiche a carico dei singoli gruppi a diversa FE si osserva che la riduzione dell'utilizzo di ACE-inibitori e di ARB osservata nel totale della popolazione studiata è in realtà fortemente influenzata dalla significativa riduzione che coinvolge i pazienti con scompenso cardiaco a FE ridotta (dal 51% al 31% per gli Ace-Inibitori e dal 43% al 27% per i sartani, $p < 0.05$), mentre nei gruppi A e B l'utilizzo di ACE-inibitori ed ARB, seppure minimamente, aumentava. Il dato va interpretato alla luce dell'incremento di utilizzo dell'associazione sacubitril/valsartan (dal 6% al 29%, $p < 0.05$) nei pazienti con FE ridotta, i soli candidabili a tale terapia. La percentuale di pazien-

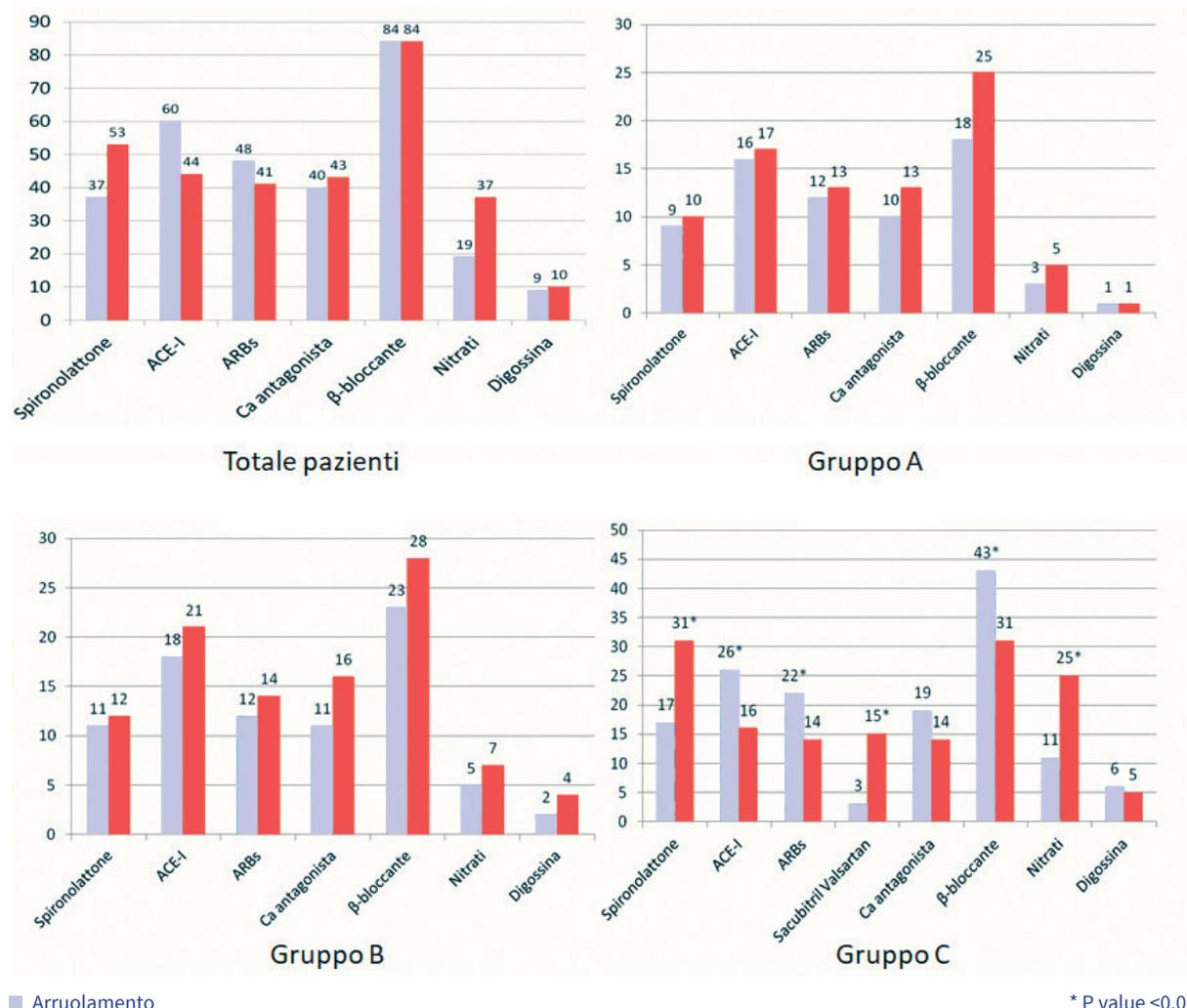


Figura 2 | Terapia cardiologica all'arruolamento e dopo un anno di follow up nel totale dei pazienti con diabete e scompenso cardiaco e nei pazienti del gruppo A, B e C.

ti che assumeva β -bloccanti, inoltre, che risultava pressoché imm modificata nella totalità del campione, era in realtà aumentata nei gruppi A e B, e ridotta nel gruppo C (dall'84% al 61%, $p < 0.05$). Per quanto riguarda le restanti terapie, nell'intero campione ed in tutti i gruppi a diversa FE si osservava un aumento della percentuale di pazienti in terapia con spironolattone e nitrati, più marcato nei pazienti con FE ridotta (dal 33% al 60%, $p < 0.05$ per quanto riguarda lo spironolattone, dal 21% al 49%, $p < 0.05$ per quanto riguarda i nitrati).

Discussione

Il DMT2 è uno dei maggiori fattori di rischio per la malattia coronarica aterosclerotica che, a sua volta, rappresenta la principale causa di SC per le importanti alterazioni strutturali cardiache indotte⁽⁸⁾. Nei diabetici lo SC riduce ulteriormente qualità e aspettativa di vita, amplia e complica la terapia farmacologica rendendo più difficoltoso il management del paziente e provocando un aumento notevole dei costi⁽⁸⁾. È quindi necessaria una rivalutazione clinica del paziente ad ogni controllo per intraprendere ed eventualmente modificare un trattamento farmacologico personalizzato che tenga conto degli aspetti patogenetici peculiari ed abbia un impatto positivo su entrambe le patologie. Il miglioramento dell'assetto glicometabolico nel diabetico riduce il rischio di SC; nell'UKPDS, ad esempio, la riduzione dell'1% di HbA1c era associata a una riduzione del 16% del rischio di comparsa di SC⁽⁹⁾. Tuttavia, un controllo molto stringente della glicemia in pazienti anziani si associa ad un aumento della mortalità (studi ACCORD, VADT, ADVANCE,⁽¹⁰⁻¹²⁾). In presenza di comorbidità e bassa aspettativa di vita appare pertanto più corretto perseguire un controllo meno stringente: il target glicemico va "personalizzato", tenendo conto dell'età e della fragilità del paziente. In linea con queste osservazioni i pazienti arruolati nello studio avevano un target glicemico diverso in funzione della frazione di eiezione e quindi più alto nel gruppo C, che includeva pazienti più fragili, con maggiore durata di malattia e più alti livelli di BNP all'atto del reclutamento. Il gruppo C, a frazione di eiezione ridotta, comprendeva anche un più alto numero di pazienti con diagnosi di cardiopatia ischemica (presente nel 73% dei casi) che rappresenta la patogenesi più frequente di scompenso nell'intera popolazione, anche se nei pazienti con FE preservata prevale la patogenesi ipertensiva.

Al termine del periodo di follow up, oltre ai dati clinico-laboratoristici, sono state valutate le modifiche terapeutiche nella popolazione in esame, osservan-

dosi una riduzione dell'utilizzo di insulina, metformina, sulfaniluree e tiazolidinedioni e un aumento dell'uso di farmaci che agiscono sull'asse incretinico e di gliflozine. Tuttavia, nel gruppo A il ricorso alle terapie innovative è risultato meno marcato rispetto agli altri gruppi, probabilmente perché i pazienti con FE preservata vengono considerati a rischio cardiovascolare minore.

Una revisione sistematica ha dimostrato che la metformina è un farmaco sicuro nel paziente con scompenso cardiaco⁽¹³⁾, laddove i dati sono contraddittori riguardo l'uso delle sulfaniluree e delle glinidi^(14,15). Vi sono poi evidenze che controindicano l'utilizzo dei tiazolidinedioni nel paziente con SC, a causa della ritenzione idrosalina indotta da questi farmaci⁽¹⁶⁾ e dati contrastanti per quanto riguarda le incretine, inibitori del DPP-4^(17,18,19), che tuttavia, in uno studio Italiano osservazionale, retrospettivo, basato su Data Base dell'AIFA sono risultate associate ad una significativa riduzione del rischio di ricovero per insufficienza cardiaca in pazienti diabetici rispetto alle sulfaniluree⁽²⁰⁾. Gli agonisti del recettore del GLP1-RA hanno potenziali effetti favorevoli nell'insufficienza cardiaca⁽²¹⁾: la liraglutide, agonista del recettore GLP-1, nello studio LEADER ha dimostrato, in pazienti con elevato rischio cardiovascolare, di ridurre del 22% la mortalità cardiovascolare e del 15% la mortalità per tutte le cause⁽²²⁾, e la dulaglutide ha mostrato gli stessi effetti anche in una popolazione di diabetici a basso rischio cardiovascolare⁽²³⁾. Tra i farmaci recentemente entrati nell'armamentario terapeutico del DMT2, empagliflozin, inibitore del cotrasportatore renale di sodio-glucosio che, come gli altri farmaci del gruppo (SGLT-2inibitori), promuove l'escrezione renale di glucosio causando una diuresi osmotica, si è dimostrato capace di ridurre del 35% la morte cardiovascolare e quella per tutte le cause e l'ospedalizzazione per SC in una popolazione di diabetici ad elevato rischio cardiovascolare⁽²⁴⁾. I dati ottenuti con empagliflozin sono stati successivamente confermati in uno studio osservazionale di real-life, CVD-REAL⁽²⁵⁾ condotto in una popolazione di oltre 150.000 soggetti in USA, Norvegia, Danimarca, Svezia, Germania e Regno Unito, dallo studio CANVAS con il canagliflozin⁽²⁶⁾, dallo studio DECLARE con dapagliflozin⁽²⁷⁾ e, recentissimamente, dal DAPA-HF, il primo studio clinico che ha valutato gli effetti di quest'ultimo farmaco nel trattamento dello scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta, in pazienti con e senza diabete di tipo 2⁽²⁸⁾. Numerosi pazienti con diabete e SC, tuttavia, necessitano di terapia insulinica, da sola o in combinazione con ipoglicemizzanti orali, per raggiungere un adeguato controllo glico-meta-

bolico. Nello studio ORIGIN, l'insulina glargine si è dimostrata sicura e non associata a un aumento del rischio di ospedalizzazione per SC e di eventi cardiovascolari⁽²⁹⁾.

Le recenti Linee Guida cardiologiche europee⁽³⁰⁾ e le linee guida americane⁽³¹⁾, raccomandano specifici approcci terapeutici nel paziente diabetico con SC rispetto al non diabetico, indicando in maniera esplicita l'utilizzo dei SGLT2 inibitori empagliflozin, canagliflozin e dapagliflozin nella terapia dello scompenso cardiaco per ridurre il rischio di ospedalizzazioni.

Anche la terapia cardiologica è risultata modificata nel corso di un anno di follow up. In particolare, nel gruppo con SC a frazione di eiezione ridotta, in cui le linee guida sono meglio definite e condivise, si è osservato un significativo aumento dell'utilizzo di sacubitril-valsartan ed antagonisti dell'aldosterone e ad una riduzione dell'uso di beta bloccanti.

In un nostro precedente lavoro⁽³²⁾, abbiamo osservato scarsa aderenza alla terapia indicata secondo linee guida in una popolazione di 528 pazienti con età maggiore di 65 anni, classe NYHA III e FE ridotta, soprattutto per quanto riguarda l'utilizzo di antialdosteronici, la terapia anticoagulante in presenza di fibrillazione atriale, l'impianto di device quando indicato. Nel corso del follow up di 3 anni di 496 di questi pazienti, si assisteva ad un numero marcatamente basso di eventi e ad un significativo aumento dell'aderenza alle linee guida per tutti gli indicatori selezionati, consentendoci di speculare che uno stretto follow up, eseguito dai propri Cardiologi nei Distretti Sanitari di pertinenza, potrebbe essere associato ad un miglioramento della storia naturale dei pazienti con SC, probabilmente ottenuto attraverso un progressivo incremento dell'aderenza alle linee guida⁽³³⁾.

È verosimile pertanto, che anche il miglioramento dell'aderenza alle linee guida registrato nei pazienti a FE ridotta (aumento significativo dell'uso di spironolattone, introduzione in terapia del sacubitril-valsartan) sia correlato ad un più stretto follow up dei pazienti, seguiti dai Diabetologi-Cardiologi di riferimento.

Conclusioni

Nei pazienti con Diabete e Scompenso Cardiaco la terapia ipoglicemizzante e cardiologica, alla luce dei nuovi farmaci recentemente introdotti in commercio, dovrà essere scelta personalizzando l'intervento alle caratteristiche del paziente e prediligendo da

un lato l'utilizzo di molecole che hanno dimostrato un effetto di protezione cardiovascolare e, dall'altro, molecole che impattano su sintomatologia clinica, storia naturale e prognosi modificando e rendendo più agevoli gli schemi terapeutici classici.

Allo stesso tempo è ben chiara la necessità di migliorare il processo di management diagnostico e terapeutico del paziente con malattie cardiometaboliche attraverso la precocità della diagnosi ed una rivalutazione clinica periodica a seconda del grado di scompenso. Questo approccio va perseguito più attentamente nei pazienti a rischio (pregressi accidenti cerebrovascolari, anziani fragili) in cui è necessaria ed opportuna una rivalutazione clinica e terapeutica ad ogni visita pur in presenza di una normale HbA1c, in vista dell'istituzione ed eventuale variazione di un trattamento farmacologico che deve essere al più possibile sartoriale. Un simile approccio deve necessariamente avvenire sul territorio, per garantire un rapido accesso alle cure e la personalizzazione delle stesse, e deve assolutamente essere multidisciplinare ed integrato, coinvolgendo in prima istanza Diabetologi e Cardiologi Ambulatoriali, ma anche le altre figure professionali (operatori sanitari, psicologi, fisioterapisti, caregivers) implicate nell'erogazione dei servizi sanitari ai pazienti affetti. Solo così sarà possibile migliorare storia naturale e sopravvivenza dei pazienti con diabete mellito e scompenso cardiaco, impattando sulla qualità della vita ed allo stesso tempo riducendo i relativi costi sociali.

Si ringrazia la NOVARTIS, per il contributo non condizionante al Progetto.

Bibliografia

1. Report Istat, Il Diabete in Italia, www.istat.it, 2017.
2. Johansson I et al. Type 2 diabetes and heart failure: Characteristics and prognosis in preserved, mid-range and reduced ventricular function. *Diabetes & Vascular Disease Research* 15:494-503, 2018.
3. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* 34:29-34, 1974.
4. Tarantini L, Di Lenarda A, Velussi M, Faggiano P, Comaschi M, Faglia E, Maggioni AP. Diabetes mellitus, left ventricular dysfunction and congestive heart failure. *Ital Heart J Suppl* 5: 605-615, 2004.
5. MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F et al. CHARM Investigators. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Canesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality

- and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J* 29:1377–13857, 2008.
6. Shindler DM, Kostis JB, Yusuf S et al. Diabetes mellitus, a predictor of morbidity and mortality in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Trials and Registry. *Am J Cardiol* 77:1017–1020, 1996.
 7. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 37:2129–200, 2016.
 8. Fontanella et al. Progetto RIPARTO Raccomandazioni Intersocietarie per il Paziente diabetico con Multimobilità Cardiovascolare e scompenso cardiaco. *Il Diabetologo*, 2018.
 9. Stratton IM, Adler AI, Neil HA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 321:405–412, 2000.
 10. ADVANCE Management Committee. Study rationale and design of ADVANCE: Action in Diabetes and Vascular Disease—Preterax and Damicron MR Controlled Evaluation. *Diabetologia* 44, 2001.
 11. Gerstein HC, Miller ME, Ismail-Beigi F, Largay J, McDonald C, Lochnan HA, Gillian L. Booth for the ACCORD Study Group Effects of intensive glycaemic control on ischemic heart disease: analysis of data from the randomised, controlled ACCORD trial. *Lancet* 384:1936–41, 2014.
 12. Hayward RA, Reaven PD, Emanuele NV. VADT Investigators. Follow-up of Glycemic Control and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*.
 13. Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Johnson JA, Tjosvold L, Vanderloo SE, McAlister FA. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34,000 patients. *Circ Heart Fail* 6:395–402, 2013.
 14. Pantalone KM, Kattan MW, Yu C, Wells BJ, Arrigain S, Jain A, Atreja A, Zimmerman RS. The risk of developing coronary artery disease or congestive heart failure, and overall mortality, in type 2 diabetic patients receiving rosiglitazone, pioglitazone, metformin, or sulfonylureas: a retrospective analysis. *Acta Diabetol* 46:145–154, 2009.
 15. Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V, Little MP, Millett CJ, Ng A, Hughes RI, Khunti K, Wilkins MR, Majeed A, Elliott P. Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database. *BMJ* 339: b4731, 2009.
 16. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefebvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Koranyi L, Laakso M, Mokan M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Scherthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J. PROactive Trial Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomized controlled trial. *Lancet* 366:1279–1289, 2005.
 17. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederich R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mosenzon O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. *N Engl J Med* 369: 1317–1326, 2013.
 18. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, Wilson C, Cushman WC, Zannad F. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 369:1327–1335, 2013.
 19. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S, Lachin JM, McGuire DK, Pencina MJ, Standl E, Stein PP, Suryawanshi S, Van de Werf F, Peterson ED, Holman RR. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 37:232–242, 2015.
 20. Fadini GP, Avogaro A, Degli Esposti L, Russo P, Saragoni S, Buda S, Rosano G, Pecorelli S, Pani L. OsMed Health-DB Network. Risk of hospitalization for heart failure in patients with type 2 diabetes newly treated with DPP-4 inhibitors or other oral glucose lowering medications: a retrospective registry study on 127,555 patients from the Nationwide OsMed Health-DB Database. *Eur Heart J* 36:2454–2462, 2015.
 21. Margulies KB, Anstrom KJ, Hernandez AF, Redfield MM, Shah MR, Braunwald E, Cappola TP. Heart Failure Clinical Research Network. GLP-1 agonist therapy for advanced heart failure with reduced ejection fraction: design and rationale for the functional impact of GLP-1 for heart failure treatment study. *Circ Heart Fail* 7:673–679, 2014.
 22. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB. LEADER Steering Committee and Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 375:311–322, 2016.
 23. Gerstein HC et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*, 2019.
 24. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE, EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 373:2117–2128, 2015.
 25. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ et al, on behalf of the CVD-REAL Investigators and Study Group. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on SGLT-2 inhibitors versus other glucose lowering drugs: The CVD-REAL Study. *Circulation* 136:249–259, 2017.
 26. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 377:644–657, 2017.
 27. Furtado RHM, Bonaca MP, Raz I et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and prior myocardial infarction - a sub-analysis from DECLARE TIMI-58 trial. *Circulation*.

28. McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE et al. on behalf of the DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*, 2019.
29. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Diaz R, Jung H, Maggioni AP, Pogue J, Probstfield J, Ramachandran A, Riddle MC, Ryden LE, Yusuf S. ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 367:319–328, 2012.
30. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD *European Heart Journal*, 2019.
31. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation* 136:e137–e161. DOI:10.1161, 2017.
32. Guarnaccia F, Fimiani B, Zito GB, De Simone A, Stabile G, Bossone E, Volpe E, Bosso G, Saccà L. Ugo Oliviero and the ALERT-HF Investigators. ALERT-HF: adherence to guidelines in the treatment of patients with chronic heart failure. *Journal of Cardiovascular Medicine* 15: 491–497, 2014.
33. Giorgio Bosso et al. ALERT HF Follow up, in press.

CASE REPORT

Utilizzo di cellule mononucleate autologhe da sangue periferico in un caso di piede diabetico

Use of autologous peripheral blood mononuclear cells in a case of diabetic foot

G. Di Vieste¹, I. Formenti¹, S. Lodigiani¹, G. Balduzzi¹, B. Masserini¹, R De Giglio¹

¹ Unità Operativa Piede Diabetico, Ospedale C. Cantù, Abbiategrasso (MI)

Corresponding author: giacoma.divieste@asst-ovestmi.it

Abstract

The implantation of peripheral blood mononuclear cells (PBMNC), an autologous concentrate with high angiogenic and regenerative capability is an innovative therapeutic approach in the treatment of peripheral arteriopathies of patients with critical limb ischemia. We describe the case of a 59-year-old patient with type 2 diabetes mellitus who had a gangrene of the right toe. The critical limb ischemia required an angioplasty that was ineffective due to the widespread, obstructive, intractable and calcific disease of the distal tibial vessels and of the foot vessels. Because of the therapeutic failure, being the patient otherwise candidate for major amputation, it was decided to use a PBMNC therapy. This approach consists in the inoculation in the perilesional area and along the vascular axes of the affected lower limb of a concentrate of mononuclear cells taken from peripheral blood by using a selective filtration separation system. The patient underwent to amputation of the first necrotic toe and three PBMNC treatment sessions with complete surgical wound healing and limb rescue.

KEYWORDS diabetes mellitus; critical limb ischemia; mononuclear cells therapy.

Riassunto

Un innovativo approccio terapeutico nel trattamento delle arteriopatie periferiche è rappresentato dall'impianto di cellule mononucleate da sangue periferico (PBMNC, Peripheral Blood MonoNuclear Cells), un concentrato cellulare autologo ad alta capacità angiogenica e rigenerativa utilizzato nel trattamento di pazienti con ischemia critica dell'arto. Descriviamo il caso di un paziente di 59 anni, affetto da diabete mellito tipo 2, giunto alla nostra osservazione per gangrena del I dito del piede destro. Il quadro di ischemia critica d'arto ha reso necessario un tentativo di angioplastica risultato tuttavia inefficace a causa della malattia diffusa, ostruttiva, intrattabile e calcifica dei vasi tibiali distali e dei vasi del piede. Visto il fallimento terapeutico, in paziente altrimenti candidato ad amputazione maggiore, si



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation G. Di Vieste, I. Formenti, S. Lodigiani, G. Balduzzi, B. Masserini, R De Giglio (2019). Utilizzo di cellule mononucleate autologhe da sangue periferico in un caso di piede diabetico. JAMD Vol. 22/4

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received September, 2019

Accepted October, 2019

Published November, 2019

Copyright © 2019 Di Vieste et al. This is an open access article edited by AMD, published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding The Authors received no specific funding for this work.

Competing interest The Authors declare no competing interests.

optava per l'utilizzo di PBMNC. Tale approccio prevede l'inoculazione in sede perilesionale e lungo gli assi vascolari dell'arto inferiore interessato di un concentrato di cellule mononucleate prelevate da sangue periferico, utilizzando un sistema di separazione a filtrazione selettiva. Il paziente veniva pertanto sottoposto ad amputazione del I dito, in gangrena, del piede destro ed a tre sedute di trattamento con PBMNC con completa guarigione della ferita chirurgica e salvataggio d'arto.

PAROLE CHIAVE Diabete mellito; ischemia critica arti inferiori; terapia con cellule mononucleate.

Descrizione del caso clinico

Il Signor F.C. di 59 anni giungeva alla nostra osservazione presso l'ambulatorio del Piede Diabetico dell'Ospedale C. Cantù di Abbiategrasso (MI) in settembre 2018 per lesione ulcerativa post-traumatica al I dito del piede destro, evoluta nell'arco di 10 giorni in gangrena digitale. Il paziente, non fumatore, era affetto da diabete mellito di tipo 2 diagnosticato 11 anni addietro, da sempre in terapia con sola metformina al dosaggio di 2 gr/die e storicamente in scarso compenso glicemico (ultima emoglobina

glicata pari a 10.0% (86 mmol/mol)). Non effettuava tuttavia valutazioni diabetologiche da diversi anni. Dalla raccolta anamnestica si evinceva che il paziente era affetto da ipertensione arteriosa in terapia con sartano; i recenti esami di laboratorio evidenziavano un'insufficienza renale di grado moderato, misconosciuta. Non erano riferite altre complicanze legate al diabete. In anamnesi farmacologica si segnalava collateralmente allergia ad acido acetil salicilico.

Alla valutazione clinica si rilevavano un peso corporeo di 115 kg, BMI 38.9 kg/m², pressione arteriosa 140/85 mmHg. Al piede destro si evidenziava necrosi secca del primo dito con area umida alla base. La lesione si presentava maleodorante con lieve flogosi perilesionale. Il paziente era apiretico.

Il test con monofilamento di Semmes-Weinstein risultava patologico bilateralmente evidenziando perdita della sensibilità protettiva. L'Ankle Brachial Index (ABI) calcolato era 0,4. Visto l'edema del piede non era stato possibile valutare la misura dell'ossigeno transcutaneo (TcPO₂, Transcutaneous Oxygen Pressure).

Si richiedeva valutazione da parte del chirurgo vascolare che, dopo studio ecocolordoppler, concludeva per un'arteriopatia obliterante cronica periferica al IV sta-

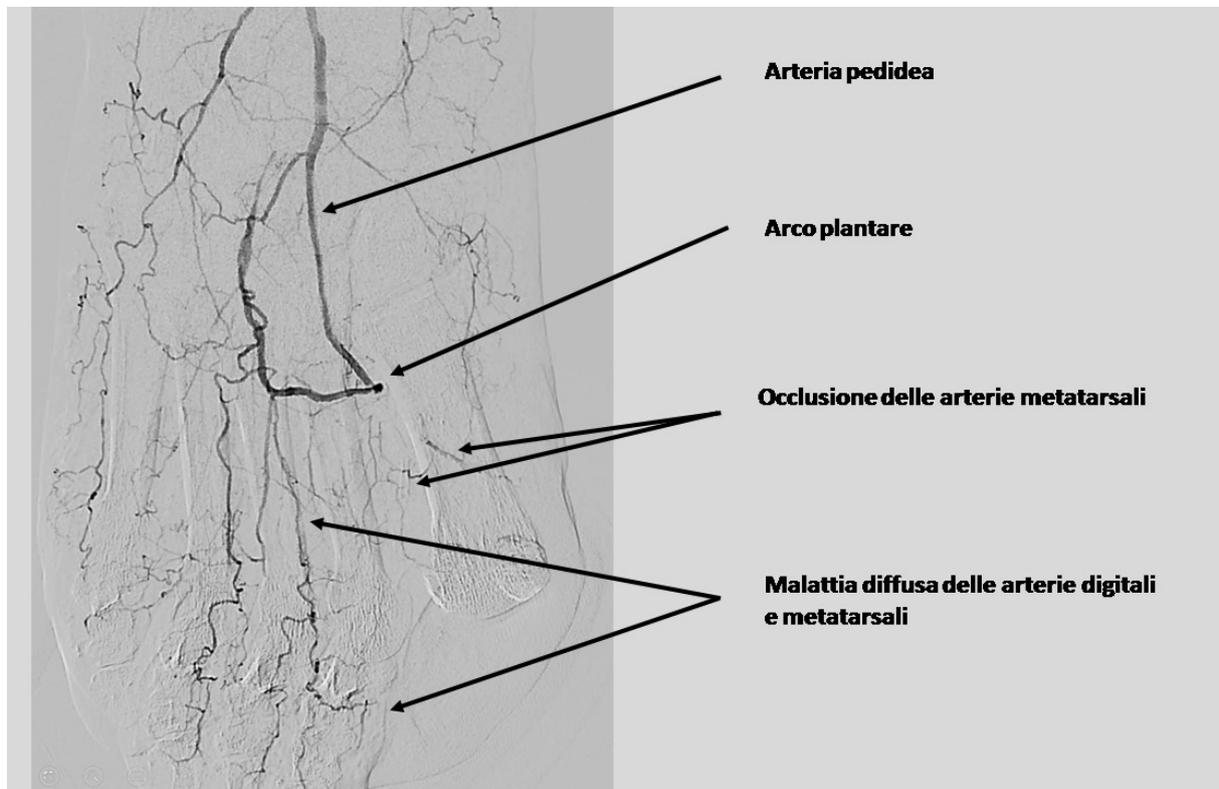


Figura 1 | Spiegazione nel testo. Si ringrazia il Dottor Roberto Ferraresi per l'immagine fornita.

dio di Leriche-Fontaine. La lesione veniva classificata ad alto rischio di amputazione secondo il sistema Wifl (Wound Ischemia and foot Infection)⁽¹⁾.

Il paziente, ricoverato presso la nostra Unità Operativa, veniva trattato con terapia antibiotica empirica, insulina con schema basal-bolus e terapia antiaggregante con clopidogrel in attesa di studio angiografico e contestuale procedura di rivascolarizzazione dell'arto inferiore destro.

Gli esami pre-operatori mostravano una lieve leucocitosi neutrofila, ed un lieve incremento della PCR (2,5 mg/d) oltre ad una anemia microcitica (Hb 9,4 gr/dl, MCV 80 fl) ed un GFR di 41 ml/min.

Allo studio radiografico del piede destro si evidenziava "rimaneggiamento strutturale a prevalente componente litica, della falange ungueale del I dito compatibile con infezione osteomielitica."

L' esame angiografico evidenziava stenosi severa dell'arteria tibiale anteriore, occlusione completa dell'arteria tibiale posteriore, occlusione delle arterie plantari, interessate da malattia calcifica diffusa severa coinvolgente altresì l'arcata plantare, le arterie metatarsali e digitali, determinando una pressoché desertificazione del circolo dell'avampiede.

I tentativi di angioplastica distale (PTA, Percutaneous Transluminal Angioplasty) fallivano a causa della malattia diffusa, ostruttiva, intrattabile e calcifica dei vasi tibiali distali e dei vasi propri del piede (Figura 1).

A distanza di due giorni il paziente veniva sottoposto ad amputazione aperta del I dito del piede destro. L'esame colturale del tessuto osseo rimosso evidenziava positività per *Pseudomonas Aeruginosa*. Dopo studio ecocardiografico, che non mostrava patologie di rilievo, veniva avviata terapia medica con prostanoidi, effettuando al termine del ciclo di infusione valutazione della TcPO₂ al piede destro che mostrava valori non soddisfacenti (9 mmHg lungo la prima linea metatarsale dorsalmente e 23 mmHg in sede perimalleolare interna). Clinicamente al piede si evidenziava una iniziale evoluzione ischemica della testa del I metatarso che appariva brunastra. Vista la scarsa efficacia del trattamento effettuato, in paziente altrimenti necessariamente candidato ad amputazione maggiore, si optava per un approccio terapeutico innovativo mediante l'utilizzo di una terapia cellulare ad alta capacità angiogenica e rigenerativa. Tale approccio prevede l'inoculazione in sede perilesionale e lungo gli assi vascolari dell'arto inferiore interessato di un concentrato di cellule mononucleate (monociti, macrofagi, linfociti) prelevate dal sangue periferico del paziente (cellule autologhe). Per ottenere il pool cellulare è stato utilizzato un sistema di separazione a filtrazione selettiva (Kit Athena Monocells Solution), che permette in

tempi rapidi la concentrazione di cellule mononucleate a partire da bassi volumi di sangue periferico (200 milioni di cellule mononucleate ogni 120 ml di sangue processato). Il trattamento prevede due successive inoculazioni di cellule mononucleate a distanza di uno e due mesi dal primo impianto.

In occasione del secondo impianto di cellule mononucleate, il paziente veniva sottoposto contestualmente a bonifica della testa ischemica del I raggio metatarsale. Ai successivi controlli post dimissione si evidenziava una diastasi parziale della ferita chirurgica che tuttavia presentava tessuto di fondo deterso e con iniziale tessuto di granulazione, senza segni di flogosi.

In dicembre 2018 si effettuava terzo ed ultimo ricovero per couretage e chiusura di diastasi di ferita e contestualmente ultima inoculazione di cellule mononucleate autologhe. Il paziente veniva infine dimesso con sutura in ordine.

Si constatava guarigione completa in Marzo 2019. In tale occasione venivano prescritte al paziente calzature di prevenzione a suola rigida e plantari su calco e programmate visite periodiche di controllo.

Discussione

Sebbene la terapia chirurgica ed endovascolare abbia ridotto l'incidenza di amputazioni degli arti inferiori, la percentuale delle stesse nei casi di ischemia critica rimane purtroppo elevata. Un innovativo approccio terapeutico nel trattamento delle arteriopatie periferiche è rappresentato dall'impianto di cellule mononucleate da sangue periferico (PBMNC, Peripheral Blood MonoNuclear Cells), un concentrato cellulare autologo di ultima generazione ad alta capacità angiogenica e rigenerativa, utilizzato nel trattamento di pazienti con ischemia critica dell'arto non rivascolarizzabili o sottoposti a rivascolarizzazione efficace ma con lesioni che non guariscono.

È noto che i pazienti affetti da arteriopatía periferica tendono spontaneamente a sviluppare vasi collaterali bypassando l'occlusione. La terapia cellulare con PBMNC fonda il proprio razionale sull'imitazione della risposta fisiologica di queste cellule al danno ischemico, aumentandone velocità ed intensità di azione attraverso l'impianto nel tessuto danneggiato/ischemico. L'effetto angiogenico è legato principalmente ad un effetto paracrino di rilascio da parte dei monociti di citochine angiogeniche (in particolare VEGF e bFGF) e fattori di crescita⁽²⁻³⁾. Oltre alla capacità angiogenetica è stato inoltre dimostrato che monociti e linfociti giocano un ruolo fondamentale nella guarigione dell'ulcera⁽⁴⁻⁵⁾. Nel caso clinico

presentato, l'impianto di PBMNC è stato effettuato in un quadro di gangrena digitale ed arteriopatia periferica. La procedura di PTA dell'arto inferiore effettuata si era mostrata scarsamente efficace, come confermato dai bassi valori di TcPO₂ post-procedura e dall'evoluzione negativa del quadro clinico locale (necrosi della testa del primo raggio metatarsale). D'altra parte, l'impianto di cellule mononucleate ha fortemente contribuito, alla fine dei tre cicli terapeutici, alla guarigione della diastasi di ferita evitando la ventilata amputazione maggiore.

Il concentrato cellulare è stato prodotto durante seduta operatoria prelevando 100-120 cc di sangue periferico del paziente, subito sottoposto a filtrazione selettiva con sistema PallCeleris (sistema monouso sterile⁽⁶⁾). La filtrazione selettiva rappresenta una tecnologia avanzata nell'isolamento e concentrazione delle cellule, permettendo la separazione delle stesse in base alla carica elettrica di membrana, con una minima contaminazione del concentrato da parte di globuli rossi e neutrofilii. Il sistema inoltre preserva l'integrità di membrana cellulare ed impedisce il rilascio di molecole attive e l'attivazione precoce delle cellule. Le popolazioni cellulari presenti alla fine nel concentrato sono rappresentate da monociti (tra i quali le Endothelial Progenitors cells), linfociti B, T e Natural Killer (con capacità angiogenetica sinergica a quella dei monociti), piastrine, cellule staminali ematopoietiche CD34+, cellule staminali KDR+ e progenitori endoteliali.

Le PBMNC ottenute vengono immediatamente impiantate a livello intramuscolare senza alcuna manipolazione ed in condizioni di sterilità. Le cellule vengono inoculate, tramite multiple iniezioni di 0,25 ml, lungo l'asse vascolare ed in sede perilesionale. Il ciclo terapeutico prevede l'impianto cellulare ripetuto per tre volte a distanza di 30/40 giorni.

Recenti studi indicano che in pazienti non rivascolarizzabili il trattamento dell'ischemia critica con terapia cellulare autologa angiogenica è efficace e sicura, permettendo una riduzione delle amputazioni maggiori, una maggiore e più veloce guarigione delle lesioni trofiche, riduzione o scomparsa del dolore ed un miglioramento della TcPO₂⁽⁷⁾.

È stato inoltre proposto l'utilizzo della terapia con PBMNC non solo nei pazienti non rivascolarizzabili ma anche come terapia adiuvante in pazienti rivascolarizzabili nei quali le sole metodiche di rivascolarizzazione potrebbero non garantire un risultato soddisfacente in termini di guarigione dell'eventuale lesione trofica o limitazione del livello di amputazione⁽⁸⁾.

In conclusione, l'utilizzo di PBMNC risulta essere un'innovativa e sicura opzione terapeutica per la gestione delle lesioni ulcerative e delle ischemie degli arti inferiori. Tale procedura appare facilmente applicabile e ripetibile senza necessità di utilizzo di apparecchiature sofisticate o impegnativi training degli operatori.

Bibliografia

1. Mills JL Sr, Conte MS, Armstrong DG, Pomposelli FB, Schanzer A, Sidawy AN, Andros G. The Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Limb Classification System: risk stratification based on wound, ischemia, and foot infection (WIFI). Society for Vascular Surgery Lower Extremity Guidelines Committee. *J Vasc Surg* 59:220-34, 2014.
2. Gurevich DB, Severn CE, Twomey C, Greenhough A, Cash J, Toye AM, Mellor H, Martin P. Live imaging of wound angiogenesis reveals macrophage orchestrated vessel sprouting and regression. *EMBO J* 37(13), 2018.
3. Rehman J, Li J, Orschell CM, March KL. Peripheral blood "endothelial progenitor cells" are derived from monocyte/macrophages and secrete angiogenic growth factors. *Circulation* 107:1164-9, 2003.
4. Brancato, S. K. & Albina, J. E. Wound Macrophages as Key Regulators of Repair. *Am J Pathol* 178:19-25, 2011.
5. Novak, M. L. & Koh, T. J. Macrophage phenotypes during tissue repair. *J Leukoc Biol* 93(6):875-81, 2013.
6. Spaltro G, Straino S, Gambini E, Bassetti B, Persico L, Zoli S, Zanobini M, Capogrossi MC, Spirito R, Quarti C, Pompilio G. Characterization of the Pall Celeris system as a point-of-care device for therapeutic angiogenesis. *Cytotherapy* 17:1302-13, 2015.
7. Rigato M, Monami M, Fadini GP. Autologous Cell Therapy for Peripheral Arterial Disease: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Nonrandomized, and Noncontrolled Studies. *P Circ Res* 120 1326-1340, 2017.
8. Persiani F, Paolini A, Camilli D, Mascellari L, Platone A, Magenta A, Furgiuele S. Peripheral Blood Mononuclear Cells Therapy for Treatment of Lower Limb Ischemia in Diabetic Patients: A Single-Center Experience. *Ann Vasc Surg* 53:190-196, 2018.

Gestione della glicemia nei pazienti oncologici da sottoporre a FDG PET/TC

Management of blood glucose levels in oncological patients scheduled for FDG PET/CT examination

L. Evangelista¹, G. Rubini² (AIMN), M. Gallo³ (AMD), S. Gori⁴ (AIOM) a nome del Gruppo di Studio Intersocietario⁵ “Diabete e Tumori” AMD-AIOM

¹Unità di Medicina Nucleare, Istituto Oncologico Veneto IOV-IRCCS, Padova. ²Unità di Medicina Nucleare, Università di Bari “Aldo Moro”, Bari. ³SCU Endocrinologia Oncologica, Università di Torino; AOU Città della Salute e della Scienza di Torino – Molinette. ⁴Dipartimento di Oncologia, IRCCS Sacro Cuore Don Calabria, Negrar, Verona. ⁵S. Acquati, G. Clemente, R. Danesi, S. D’Oronzo, L. Evangelista, D. Farci, P. Ferrari, M. Gallo, M. Giorgini, V. Napoli, G. Piscitelli, A. Russo, M. Salgarello.



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation L. Evangelista, G. Rubini (AIMN), M. Gallo (AMD), S. Gori (AIOM) (2019). Gestione della glicemia nei pazienti oncologici da sottoporre a FDG PET/TC. JAMD Vol. 22/4

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received September, 2019

Accepted October, 2019

Published November, 2019

Copyright © 2019 Evangelista et al. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding The Authors received no specific funding for this work.

Competing interest The Authors declare no competing interests.

La tomografia a emissione di positroni (PET) è un’indagine diagnostica di impiego routinario in oncologia per confermare una diagnosi di tumore, verificare la presenza di metastasi o valutare la risposta ai trattamenti. Quella di utilizzo più comune è la PET con fluorodesossiglucosio (FDG), i cui esiti possono risultare falsamente alterati in presenza di valori glicemici elevati, come nei soggetti con diabete con compenso glicemico inadeguato. Scopo di questo documento intersocietario è fornire indicazioni pratiche per la gestione della glicemia nei soggetti affetti da patologie tumorali da sottoporre a PET con glucosio, al fine di ottimizzare la preparazione all’esame e aumentarne l’attendibilità dei risultati.

I valori di glicemia precedenti l’esecuzione di una FDG PET influenzano la captazione tissutale del tracciante; in particolare, l’iperglicemia durante esecuzione di FDG PET può ridurre la sensibilità nell’identificazione di tessuti neoplastici⁽¹⁾. Incrociando su PubMed i termini “FDG PET” e “blood glucose levels”, sono stati identificati oltre 200 articoli; la maggior parte di questi, tuttavia, non riguarda la gestione della glicemia nei pazienti oncologici. Molti, inoltre, sono stati pubblicati oltre 15 anni fa. Pertanto, allo scopo di fornire informazioni aggiornate in merito alla gestione dei pazienti oncologici con iperglicemia precedente l’esecuzione di un’indagine PET/TC, sono stati presi in considerazione solamente alcuni studi, i più rilevanti dei quali sono indicati nella tabella 1.

Sono state inoltre analizzate le raccomandazioni fornite dalle più diffuse linee guida di pratica clinica in medicina nucleare, vale a dire quelle della società americana⁽¹¹⁾ e di quella europea⁽¹²⁾. Le linee guida della SNMMI (Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging)⁽¹¹⁾ raccomandano di riprogrammare l’indagine nel caso la glicemia sia superiore a un range di 150–200 mg/dl. Quelle dell’EANM (European Association of Nuclear Medicine)⁽¹²⁾ suggeriscono di rimandare l’indagine FDG PET/TC se la glicemia è maggiore o uguale a 200 mg/dl. Le linee guida

Tabella 1 | Studi selezionati sulla relazione tra iperglicemia e indagine FDG PET/TC.

Autori, rif.	Anno di pubbl.	Tipo di articolo	N. pz.	Outcome d'interesse
Kaneta e coll. (2)	2006	Original article	159	Captazione di FDG da parte del miocardio
Janseen e coll. (3)	2010	Original article	30	Impatto della glicemia sulla predittività della risposta al trattamento basata sulla PET nel carcinoma del retto
Kubota e coll. (4)	2011	Original article	70	Effetti della glicemia sulla captazione epatica di FDG
Lindholm e coll. (5)	2013	Original article	500	Influenza della glicemia sulla captazione di FDG da parte degli organi sani
Niccoli-Asabella e coll. (6)	2013	Review	13,063	Lo screening durante la visita iniziale ed una buona preparazione del paziente possono ridurre le condizioni di iperglicemia
Khandani e coll. (7)	2016	Original article	117	Prevalenza di valori di glicemia >150 mg/dl in soggetti non affetti da diabete
Sprintz e coll. (8)	2017	Review	2714	Influenza della glicemia sulla captazione di FDG da parte degli organi sani
Sprintz e coll. (9)	2018	Original article	5623	Influenza della glicemia sulla captazione di FDG da parte degli organi sani
Eskian e coll. (10)	2019	Review	20.807	Valutare gli effetti della glicemia sul SUV (Standardized Uptake Value)

EANM raccomandano come accettabili valori glicemici massimi più bassi prima di indagini per scopi di ricerca (compresi cioè tra 126 e 150 mg/dl). Entrambe le linee guida suggeriscono la possibilità di somministrare insulina rapida per correggere valori glicemici pre-esame elevati. Tuttavia, le linee guida EANM prendono in considerazione anche l'impatto di insuline ad azione più prolungata, raccomandando degli intervalli temporali specifici come accettabili in seguito alla somministrazione di diversi tipi di insulina prima della PET⁽¹²⁾. Le discordanze tra le diverse linee guida, derivanti dall'assenza di evidenze solide e credibili, ha generato dei range glicemici accettabili differenti prima di una PET da eseguire per scopi clinici. In un'indagine condotta sul web rivolta agli esecutori di indagini PET/TC, specialisti di 128 centri PET operanti nelle Americhe, in Europa, nelle Isole del Pacifico e in Medio Oriente hanno risposto alla domanda relativa ai cut-off glicemici utilizzati nei loro istituti prima di effettuare l'esame⁽¹³⁾; i valori di cut-off variavano tra 150 e 250 mg/dl (8,3–13,9 mmol/l), mentre il 7% dei centri non utilizzava alcun valore soglia. Sulla base di recenti risultati pubblicati in una revisione sistematica e metanalisi condotta da Eskian e coll.⁽¹⁰⁾, i pazienti con livelli glicemici ancora elevati dopo almeno 4 ore di digiuno mostrerebbero una captazione muscolare e cerebrale di FDG significativamente inferiore, con una captazione significativamente maggiore del tracciante a livello epatico e nel pool ematico mediastinico in

confronto a soggetti euglicemici. Peraltro, risultati cumulativi hanno documentato l'assenza di un ruolo significativo evidente della glicemia sulla captazione di FDG da parte dei tumori. Di conseguenza, sembra che il rapporto di captazione dell'FDG tra tumore e fondo (rappresentato dai tessuti normali nei quali esso è localizzato) non si riduca in caso di iperglicemia. Considerando l'assenza di una correlazione significativa tra glicemia e captazione di FDG da parte dei tumori, Eskian e coll. non raccomandano alcun intervento per i soggetti con livelli glicemici elevati programmati per eseguire una PET, con l'eccezione di due situazioni: se la glicemia è >200 mg/dl o se il fegato è l'area d'interesse dell'esame⁽¹⁰⁾. In quest'ultima situazione la captazione di FDG aumenta significativamente in caso di iperglicemia, per cui andrebbe mantenuta l'euglicemia dei pazienti (glicemia ≤110 mg/dl) in caso di necessità d'indagare il fegato, per prevenire l'attenuazione del rapporto di captazione tessuto tumorale/fondo. Vi sono numerosi aspetti da prendere in considerazione nella gestione dei soggetti con diabete da sottoporre a indagine con PET/TC per motivi oncologici.

1) Quali sono i livelli glicemici accettabili per l'esecuzione di una FDG PET/TC?

Le attuali raccomandazioni in merito all'esecuzione di FDG PET/TC encefaliche sono di riservare la somministrazione di ¹⁸F-FDG ai soggetti con livelli pla-

smatici di glucosio <160 mg/dl⁽¹⁴⁾. È stato dimostrato che l'imaging cerebrale in volontari sani con iperglicemia potrebbe rivelare dei pattern di captazione analoghi a quelli riscontrabili nelle patologie neurodegenerative⁽¹⁵⁾; quindi, relativamente alla glicemia, va considerata l'indicazione clinica. In caso di esecuzione di una FDG PET/TC total body, la glicemia dovrebbe essere inferiore a 200 mg/dl; se superiore l'indagine va riprogrammata, o possono essere attuati interventi specifici (vedi oltre).

2) Qual è la corretta preparazione prima dell'esecuzione di una FDG PET/TC, in soggetti con diabete in terapia con antidiabetici non insulinici?

È importante un'adeguata pre-idratazione per garantire una concentrazione urinaria di FDG sufficientemente bassa (riduzione degli artefatti) e per motivi di radioprotezione. È suggeribile l'assunzione di 1 litro di acqua nelle 2 ore precedenti la somministrazione di FDG. Questi accorgimenti sono indicati in tutti i casi, indipendentemente dalla presenza o meno di diabete. Nei soggetti con diabete tipo 2 trattati con antidiabetici orali, la PET/TC con FDG andrebbe eseguita preferibilmente in tarda mattinata. Inoltre, allo scopo di ridurre la cross-reazione tra il mezzo di contrasto endovenoso e la captazione fisiologica di FDG nelle anse intestinali, la metformina andrebbe sospesa almeno 48 ore prima dell'esecuzione della procedura⁽¹⁶⁾. Non esistono evidenze relative a sulfoniluree, glinidi, inibitori dell'alfa-glicosidasi, della DPP-4, dell'SGLT2 e agli agonisti recettoriali del GLP-1, mentre evidenze preliminari indicano che il pioglitazone può incrementare la captazione di 18F-FDG da parte delle lesioni maligne.

3) Qual è la corretta preparazione prima di un'indagine FDG PET/TC nei soggetti con diabete in trattamento insulinico?

In caso di diabete tipo 1 o di diabete tipo 2 in terapia insulinica, l'indagine PET/TC con FDG può essere programmata in momenti diversi della giornata, con differenti approcci suggeriti per la preparazione all'esame.

- a. La mattina presto, prestando particolare attenzione al tipo di insulina. Nel caso di un'insulina lenta somministrata la sera prima dell'esame, potrebbe esserci una lieve interferenza con l'indagine PET/TC. Pertanto, se questo è lo schema più appropriato, è raccomandato l'uso di un'insulina a durata d'azione intermedia (con durata di efficacia di 12-18 ore), piuttosto che un'insulina a più lunga durata di azione. Quindi, il paziente deve consumare una normale colazione

dopo l'esecuzione della PET/TC e somministrarsi la quantità prevista di insulina.

- b. In tarda mattinata o a mezzogiorno, occorre suggerire al paziente di assumere una normale colazione la mattina presto (verso le h 7.00) e di somministrarsi la quantità prevista di insulina. L'FDG andrebbe iniettato almeno 4 ore dopo l'iniezione di insulina rapida short-acting sottocute o 6 ore dopo l'iniezione di una formulazione rapida regolare. La somministrazione di FDG non è raccomandata nella stessa giornata dell'iniezione di un'insulina ad azione intermedia e/o a lunga durata.

4) Quale gestione nei pazienti trattati con infusione continua di insulina (i.v. o con microinfusore)?

Nei soggetti in infusione insulinica continua, la PET/TC con FDG deve essere programmata la mattina presto. Nei pazienti ospedalizzati in infusione continua di insulina i.v. è preferibile rimandare la PET con FDG fino a quando non sia più necessaria tale terapia infusione, se l'indagine può essere rinviata. Se urgente, l'infusione di insulina i.v. va interrotta almeno 90-120 minuti prima dell'indagine, una volta raggiunto l'obiettivo glicemico appropriato^(17,18). È consigliabile la consulenza con il team diabetologico locale per casi specifici.

I soggetti con diabete tipo 1 in infusione insulinica continua sottocute possono effettuare l'indagine mantenendo l'infusione basale di insulina con il microinfusore, per conservare l'euglicemia. Il microinfusore non deve comunque essere spento per più di 1 ora complessivamente, per evitare il rischio di chetoacidosi⁽¹⁹⁾. Il paziente può assumere la colazione dopo la PET/TC con FDG, riavviando immediatamente l'infusione in continuo dell'insulina qualora il microinfusore fosse stato spento.

5) Qual è la corretta preparazione prima di un'indagine FDG PET/TC nei soggetti con diabete in nutrizione artificiale?

La nutrizione parenterale e l'infusione di liquidi i.v. contenenti glucosio andrebbero sospese almeno 4 ore prima dell'iniezione di FDG. Inoltre, l'infusione utilizzata per la pre-idratazione i.v. non deve contenere glucosio.

6) Quale gestione nei pazienti con diabete e glicemia >200 mg/dl?

Può essere presa in considerazione la riduzione dei livelli glicemici attraverso la somministrazione di insulina rapida, o in alternativa di rimandare l'esecuzione dell'indagine PET/TC con FDG, a seconda del tipo e della via di somministrazione insulinica.

Gli interventi non necessari volti a ridurre i livelli glicemici (come la somministrazione di insulina) possono risultare dispendiosi dal punto di vista dei tempi e delle risorse, e possono ridurre la sensibilità della PET per una più avida captazione muscolare dell'FDG⁽¹⁾. Pertanto, laddove possibile, l'indagine andrebbe rimandata.

Sono tuttavia adottabili alcune procedure:

- Chiedere al paziente di idratarsi e di camminare, controllando periodicamente la glicemia fino al raggiungimento di livelli accettabili;
- Somministrare insulina; in questo caso, la via preferenziale di somministrazione è quella per via sottocutanea e l'insulina da utilizzare è quella ad azione rapida, mentre quella regolare, ad azione intermedia o prolungata non sono raccomandate.

7) Quale gestione dei pazienti con iperglicemia indotta da farmaci o legata al tumore?

L'iperglicemia in queste condizioni va gestita come precedentemente riportato, ossia riprogrammando l'esame o somministrando insulina ad azione rapida. La sospensione dei trattamenti (es., corticosteroidi o chemioterapia) va evitata, ed è fortemente raccomandata la discussione del caso con l'oncologo e il diabetologo.

KEY WORDS diabetes mellitus; cancer; fluoro-deoxyglucose F18; radionuclide imaging; positron-emission tomography.

PAROLE CHIAVE diabete mellito; neoplasie; F18 Fluorodesossiglucosio; imaging con radionuclidi; tomografia a emissione di positroni.

Bibliografia

1. Zhao S, Kuge Y, Tsukamoto E, Mochizuki T, Kato T, Hikosaka K et al. Effects of insulin and glucose loading on FDG uptake in experimental malignant tumours and inflammatory lesions. *Eur J Nucl Med* 28:730-5, 2001.
2. Kaneta T, Hakamatsuka T, Takanami K, Yamada T, Takase K, Sato A et al. Evaluation of the relationship between physiological FDG uptake in the heart and age, blood glucose level, fasting period, and hospitalization. *Ann Nucl Med* 3:203-208, 2006.
3. Janssen MHM, Öllers MC, van Stiphout RGPM, Riedl RG, van den Bogaard J, et al. Blood glucose level normalization and accurate timing improves the accuracy of PET-based treatment response predictions in rectal cancer. *Radiotherapy and Oncology* 95:203-208, 2010.
4. Kubota K, Watanabec H, Muratac Y, Yukihiro M, Itoa K, Morooka M et al. Effects of blood glucose level on FDG uptake by liver: a FDG-PET/CT study. *Nuclear Medicine and Biology* 38:347-351, 2011.
5. Lindholm H, Brodin F, Jonsson C, Jacobsson H. The relation between the blood glucose level and the FDG uptake of tissues at normal PET examinations. *EJNMMI Research* 3:50, 2013.
6. Niccoli-Asabella A, Luele FI, Merenda N, Pisani AR, Notaristefano A, Rubini G. 18F-FDGPET/CT: diabetes and hyperglycaemia. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 16:57-61, 2013.
7. Khandani AH, Bravo IM, Patel PS, Ivanovic M, Kirk D. Frequency of high blood glucose prior to FDG PET. *Abdom Radiol* 42:1583-1585, 2017.
8. Sprinz C, Altmayer S, Zanon M, Watte G, Irion K, Marchiori E, et al. Effects of blood glucose level on 18F-FDG uptake for PET/CT in normal organs: A systematic review. *PLoS ONE* 13: e0193140, 2018.
9. Sprinz C, Zanon M, Altmayer S, Watte G, Irion K, Marchiori E et al. Effects of blood glucose level on 18F fluorodeoxyglucose (18FFDG) uptake for PET/CT in normal organs: an analysis on 5623 patients. *Scientific Reports* 8:2126, 2018.
10. Eskian M, Alavi A, Khorasanizadeh M, Viglianti BL, Jacobsson H, Barwick TD et al. Effect of blood glucose level on standardized uptake value (SUV) in 18F-FDG PET-scan: a systematic review and meta-analysis of 20,807 individual SUV measurements. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 46:224-237, 2019.
11. Delbeke D, Coleman RE, Guiberteau MJ, Brown ML, Royal HD, Siegel BA et al. Procedure guideline for tumour imaging with 18FFDG PET/CT 1.0. *J Nucl Med* 47: 885-895, 2006.
12. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJ, Giammarile F, Tatsch K, Eschner W et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 42:328-354, 2015.
13. Beyer T, Czernin J, Freudenberg LS. Variations in clinical PET/CT operations: results of an international survey of active PET/CT users. *J Nucl Med* 52:303-10, 2011.
14. Varrone A, Asenbaum S, Vander Borgh T, Booij J, Nobili F, NagrenKjell et al. EANM procedure guidelines for PET brain imaging using [18F] FDG, version 2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 36:2103-10, 2009.
15. Kawasaki K, Ishii K, Saito Y, Oda K, Kimura Y, Ishiwata K. Influence of mild hyperglycemia on cerebral FDG distribution patterns calculated by statistical parametric mapping. *Ann Nucl Med* 22:191-200, 2008.
16. Bybel B, Greenberg ID, Paterson J, Ducharme J, Leslie WD. Increased F-18 FDG intestinal uptake in diabetic patients on metformin: a matched case-control analysis. *Clin Nucl Med* 36:452-6, 2011.
17. Turcotte E, Leblanc M, Carpentier A, Bénard F. Optimization of whole-body positron emission tomography imaging by using delayed. 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D: -glucose Injection following I.V. Insulin in diabetic patients. *Mol Imaging Biol* 8:348-354, 2006.
18. Roy FN, Beaulieu S, Boucher L, Bourdeau I, Cohade C. Impact of intravenous insulin on 18F-FDG PET in diabetic cancer patients. *J Nucl Med* 50:178-183; doi: 10.2967/jnumed.108.056283, 2009.
19. Krause B, Barrington S, Cranston I. Scan preparation for patients with type I diabetes treated with continuous sub-cutaneous insulin infusion (CSII) pumps. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 46:2217; doi: 10.1007/s00259-019-04423-3, 2019.

Lo spreco quotidiano

Daily waste

S. Barbero¹, C. Scaffidi¹

¹Università degli Studi di Scienze Gastronomiche, Frazione Pollenzo, Bra (CN).

Corresponding author: s.barbero@unisg.it

Abstract

In the early 20th century, in the rural economy of Italy, the idea of wasting food was unheard of, and about 50% of income was spent providing food. Today food only involves 10% of average income, but we have forgot how to deal with what we eat.

Consumerism, which also affects our behavior towards food, is a cultural attitude based on which people feel more or less realized solely on the basis of their purchasing possibilities.

If we separate food from necessity, health, needs of everyone; we separate the production from the times of the seasons, from nature and from the possibilities that the land has to regenerate its resources; if we separate the act of eating from that of knowing what we eat; if all the phases of the production chain lose the connection between them, then the waste is not only inevitable, but even pursued because it is functional to the criterion of maximum profit. A lesser evil to the detriment of our planet, which leads us to a further waste: a waste of health. We therefore need a change of pace that concerns regulations, energy choices, basic culture, ecology education; we also need profound changes in the value scales, in individual and collective behavior. We must return to considering family, traditional and small-scale agriculture, with its integrated systems and its productive capacities commensurate with the needs of communities and natural resources, as a driving force on which to base the change towards a relationship with food that meets our needs without compromising those of other living beings, current and future.

KEY WORDS food; waste; consumerism; environment; health.

Riassunto

Nell'economia rurale dell'Italia inizio '900 l'idea di sprecare il cibo non aveva alcuna cittadinanza, anche se al cibo era destinato circa il 50% del reddito: oggi il cibo ne impegna solo il 10%, ma abbiamo disimparato a relazionarci con il cibo.

Il consumismo, che condiziona i nostri comportamenti anche nei confronti del cibo, è un atteggiamento di tipo culturale in base al quale le persone si sentono più o meno realizzate esclusivamente sulla base delle loro possibilità di acquisto.



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation S. Barbero, C. Scaffidi (2019). Lo spreco quotidiano. JAMD Vol. 22/4

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received October, 2019

Accepted October, 2019

Published November, 2019

Copyright © 2019 S. Barbero et al. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding The Authors received no specific funding for this work.

Competing interest The Authors declare no competing interests.

Se separiamo il cibo da necessità, salute, bisogni di ognuno; se ne separiamo la produzione dai tempi delle stagioni, della natura e dalle possibilità che ha la terra di rigenerare le sue risorse; se separiamo l'atto del mangiare da quello della conoscenza di quello che si mangia; se tutte le fasi della filiera produttiva perdono la connessione tra loro, allora lo spreco non solo è inevitabile, ma addirittura viene perseguito perché funzionale al criterio del massimo profitto. Un male minore a discapito del nostro pianeta, che ci conduce a un ulteriore spreco: uno spreco di salute.

Serve quindi un cambio di passo che riguardi normative, scelte energetiche, cultura di base, educazione all'ecologia; servono inoltre mutamenti profondi nelle scale di valore, nei comportamenti individuali e collettivi. Dobbiamo tornare a considerare l'agricoltura familiare, tradizionale e di piccola scala, con i suoi sistemi integrati e le sue capacità produttive commisurate ai bisogni delle comunità e alle risorse naturali, come un volano su cui basare la svolta verso una relazione con il cibo che soddisfi i nostri bisogni senza compromettere quelli degli altri viventi, attuali e futuri.

PAROLE CHIAVE cibo; spreco; consumismo; ambiente; salute.

Il dibattito sullo spreco alimentare è solo apparentemente semplice e richiede, per essere analizzato, la disponibilità a ragionare contemporaneamente su diversi fronti: le abitudini di spesa e di consumo alimentare; le competenze in materia di prodotti e di cucina; i meccanismi che regolano la distribuzione e la vendita (e dunque la produzione) di tutto l'agroalimentare, e quindi la politica.

Può essere utile provare a ricostruire, brevemente, il percorso della percezione dello spreco negli ultimi 100 anni, senza andare tanto in là. Quando questo paese, e questo continente, erano ancora ben coscienti di cosa fosse la produzione agricola, cioè ne avevano le competenze a livello diffuso, anche tra chi si occupava d'altro, l'idea di sprecare il cibo non aveva cittadinanza né nei comportamenti né nella cultura popolare, al punto che la maggior parte dei nostri dialetti regionali non ha una parola corrispondente all'idea di spreco di cibo. Molto spesso questo concetto viene espresso con l'idea di "peccato" o di "danno".

Era, probabilmente, anche più difficile che si presentasse l'occasione dello spreco, dal momento che una più marcata ruralità caratterizzava l'organizzazione e dunque c'era sempre un animale, domestico o produttivo, da compagnia o da caccia, che poteva essere il felice destinatario di un avanzo di cibo:

polli, cani, gatti, maiali, conigli, e in parte anche le capre, sono sempre stati degli ottimi sistemi per "investire" quel che avanzava dalla tavola, dall'orto, dal frutteto.

Il cibo aveva un ruolo importante nelle economie domestiche, anche dal punto di vista della ripartizione della spesa: era tra le principali voci di destinazione del reddito familiare, si posizionava anche oltre il 50% del reddito, e ancora una volta i dialetti ci vengono in aiuto: quasi mai esiste una parola corrispondente all'italiano "cibo". Le parole dialettali per indicare in modo generico gli alimenti si riferiscono alla loro funzione (il "mangiare") o al loro costo (la "spesa"). Ancora oggi quando diciamo "vado a far la spesa" stiamo dicendo che andiamo a comprare cibo. Solo se è una spesa diversa aggiungiamo una specificazione: "vado a far la spesa dei detersivi".

Oggi il cibo occupa solo una porzione minoritaria del nostro reddito, intorno al 10-12%, come se avessimo completamente disimparato come relazionarci con il cibo. Non sappiamo quasi più nulla di come si produce, sappiamo poco di come si prepara, non sappiamo quanto dovrebbe costare né quanto dovrebbe durare. Non sappiamo riconoscerne la qualità e sempre più spesso compriamo a casaccio, non solo per quel che riguarda la qualità, affidandoci all'unico criterio che meno costa e più siamo contenti, ma anche per quel che riguarda la quantità, come se il nostro frigorifero e la nostra dispensa avessero perduto la loro consueta funzione per diventare degli specchi. Quando guardiamo là dentro crediamo di vedere riflessa la rappresentazione del nostro successo, della nostra maggiore o minore sicurezza, della nostra stessa realizzazione. Come se frigo vuoto o dispensa vuota corrispondessero a una vita vuota. E allora riempiamo, senza programmare, senza davvero pensare a quel che ci serve: così come riempiamo gli armadi dei vestiti o quelli delle scarpe. Peccato non ci succeda anche con le librerie, unico luogo in cui quello che compriamo non scade e non passa di moda, unici oggetti – i libri – che sono sempre della taglia giusta.

Questa è la piccola scala, ovviamente, ma non è iniziata da noi l'inversione di rotta nei comportamenti di acquisto e consumo. È iniziata con una produzione, sia agricola, sia di trasformazione, che avendo adottato i metodi dell'industria è riuscita a ridurre così tanto i costi unitari dei prodotti da poter fare profitto solo con i grandi numeri. È dunque continuata con una campagna di pressione culturale che per sessant'anni circa ci ha costantemente invitato all'acquisto, al consumo, all'idea che diciamo veramente chi siamo, e quanto siamo felici, e di suc-

cesso etc., attraverso quel che acquistiamo, quanto ne acquistiamo, e quanto spesso. E se questo vale per tutti i beni di consumo (e anche per gli immobili a dire il vero, e per i beni di pregio) vale a maggior ragione per il cibo, che è la grade scorciatoia verso il profitto, poiché se un qualche argine di volontà e decisione si può opporre all'invito ad acquistare un oggetto non commestibile, sul cibo è più difficile, poiché: mangiare, indubbiamente, si "deve".

Parliamo non a caso di un atteggiamento (un'azione, o una pressione) di tipo culturale. Il consumismo non è un incidente di percorso, non è un fenomeno di colore: è un atteggiamento di tipo culturale in base al quale le persone si sentono più o meno realizzate sulla base della loro possibilità di acquisto. È un atteggiamento culturale che si è diffuso e radicato negli ultimi decenni fino a produrre, come tutte le culture hanno fatto nella storia, anche manifestazioni artistiche e pensieri sofisticati. Tuttavia, alla base ha una serie di spostamenti di valori (un esempio per tutti: dalle persone alla loro capacità di acquisto) che scuotono le basi delle relazioni tra le persone e di ognuno con sé stesso.

Con queste premesse quando, alla fine degli anni Novanta del secolo scorso, divenne improvvisamente chiara grazie ad uno studio dell'Università di Bologna la straordinaria mole di alimenti che regolarmente transitavano dai supermercati alle discariche senza passaggi intermedi, la cosa che colpì ed allarmò l'opinione pubblica, quella sulla quale si cercò immediatamente di intervenire, fu proprio lo spreco: evitare che quel cibo finisse triturato insieme ad altri rifiuti, a fronte del fatto che i dati sulle povertà urbane e rurali, del mondo sviluppato e non, erano ben note, fu il primo pensiero. L'encomiabile iniziativa di Last Minute Market (spin off della medesima università che aveva realizzato lo studio) e le tante azioni che sono partite in quegli anni hanno dirottato su comunità e istituzioni umanitarie il cibo che altrimenti sarebbe andato perduto⁽¹⁾. Nei successivi 20 anni si sono chieste e ottenute anche leggi che, armonizzando e modificando una serie di normative a proposito di sicurezza e igiene, finivano paradossalmente per favorire questo spreco. Oggi in Italia la legge Gadda, che ha migliorato e integrato la precedente legge "del buon Samaritano"⁽²⁾, stabilisce le modalità secondo le quali eliminare il cibo che i supermercati possono evitare di aggravare la situazione dello spreco alimentare⁽³⁾. Tuttavia la riflessione sul sistema, e sulle logiche economiche che ci hanno portato fino a questo, non è eludibile.

Se è giusto e in qualche modo propedeutico ragionare inizialmente sulla possibilità di reindirizzare le

eccedenze e sulla necessità di ridisegnare i comportamenti individuali di acquisto dei cittadini, cioè se nella comunicazione del problema è bene ed è utile iniziare da quelli che potremmo chiamare i problemi di prossimità, gli elementi più facili da vedere e in qualche modo da modificare, è altrettanto vero che poi l'analisi non può non ampliarsi, e allontanarsi dal quotidiano e dall'individuale per arrivare a considerare il sistema che non solo causa, ma "prevede" questi livelli di spreco alimentare.

Se si separa il cibo dalle necessità, dalla salute, dai bisogni di ognuno; se si separa la produzione dai tempi delle stagioni, della natura, dalle possibilità che la terra ha di rigenerare le sue risorse (l'acqua, la fertilità, le sementi); se si separa l'atto del mangiare da quello del conoscere quel che si mangia; se tutte le fasi della filiera produttiva perdono la connessione tra loro e mantengono solo il criterio del massimo profitto, allora lo spreco non solo è inevitabile, ma è funzionale. Se la priorità di un'attività produttiva è il profitto, crollano tutte le logiche di commisurazione dei consumi alle necessità, crollano tutte le possibilità di programmazione dei consumi. Si inonda il mercato, si pubblicizza il prodotto e si cerca di venderne quanti più pezzi possibile, ben sapendo che i costi di produzione sono stati resi così bassi (dalla tecnologia nel migliore dei casi, dalla negazione dei diritti nel peggiore, con una serie di possibilità intermedie) che buttar via una parte del prodotto può essere considerato il male minore, in considerazione del profitto che anche quello spreco assicura.

C'è dunque un tema che riguarda le scelte di sistema, le politiche economiche e culturali che il mondo "sviluppato" ha scelto scientemente di mettere in atto, perché era quello che assicurava i maggiori profitti nel minore tempo.

Ora c'è un ulteriore passo indietro che dobbiamo fare nella nostra riflessione, al fine di inquadrare un panorama ancora più ampio, e cioè il vasto e complesso ambito di tutto quel che si spreca quando si spreca un prodotto alimentare: il tempo, il lavoro, le competenze, le sapienze, l'energia che sono stati necessari per produrlo, e che sono stati, per ciò stesso, negati ad altro; la carta, la plastica, e ancora energia e tempo e lavoro, e tutto quel che può servire per il packaging; il carburante, le emissioni di CO₂; e ancora tempo e lavoro ed energia per la sua distribuzione prima e per il suo arrivo in discarica poi. Dopo di che, sia nell'ipotesi di un riciclo differenziato (il cibo vero e proprio nell'organico, il packaging dove deve andare), si ricomincia la catena dello spreco: servirà ancora lavoro e tempo ed energia per smaltire il rifiuto.

Il tutto appesantirà comunque il nostro pianeta e dunque, alla fine di tutto questo, ci sarà un ulteriore spreco: uno spreco di salute. Verso la quale ci comportiamo, alle nostre latitudini, proprio come ci comportiamo con il cibo: la consumiamo, ne consumiamo troppa, la sprechiamo, mentre altrove manca, c'è "fame" di salute e invece la salute laggiù non riesce ad arrivare.

La strada dunque è lunga ed è di quelle che non si possono percorrere a passo svelto e prevede cambiamenti non solo radicali ma su tanti livelli diversi: servono normative, servono scelte energetiche, serve cultura di base, serve educazione all'ecologia. Servono cambi nelle scale di valore, nei comportamenti individuali e in quelli collettivi. Serve, soprattutto, tornare a considerare l'agricoltura familiare, tradizionale e di piccola scala, con i suoi sistemi integrati e le sue capacità produttive commisurate ai bisogni delle comunità e alle risorse naturali, come perno su cui basare la svolta verso una relazione con il cibo che soddisfi i nostri bisogni senza compromettere quelli degli altri viventi, né attuali né futuri⁽⁴⁾. L'Università di Scienze Gastronomiche di Pollenzo offre una visione olistica del mondo dell'agroalimentare e proprio per questo propone una riflessione sul tema dello spreco che utilizza diverse chiavi di lettura e diversi approcci sia disciplinari che metodologici: dal corso sui sistemi produttivi integrati agli "eat in" di benvenuto alle matricole; dall'organizzazione delle Tavole Accade-

niche (la mensa universitaria) che prevede la prenotazione online il giorno precedente dei piatti che verranno consumati da allievi e studenti all'orto didattico che la rifornisce⁽⁵⁾; dalle conferenze di didattica integrativa agli incontri con i produttori. Tutto va nella direzione del recupero della razionalità del produrre e del consumare, con la piena coscienza di mettere in gioco attori e azioni di tipo economico, ma con la altrettanto forte consapevolezza che l'inseguimento del profitto ad ogni costo non può essere la priorità.

Bibliografia

1. Last Minute Market <https://www.lastminutemarket.it/>.
2. Legge 25 giugno 2003, n.155, Disciplina della distribuzione dei prodotti alimentari a fini di solidarietà sociale. GU Serie Generale n. 150 del 01-07-2003 <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2003/07/01/003G0174/sg>.
3. Legge 19 agosto 2016, n. 166, Disposizioni concernenti la donazione e la distribuzione di prodotti alimentari e farmaceutici a fini di solidarietà sociale e per la limitazione degli sprechi. GU Serie Generale n. 202 del 30-08-2016 <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2016/08/30/16G00179/sg>.
4. Barbero S. Slow smart city, riprendiamoci le nostre città a partire dal cibo. JAMD 21:46-48, 2018.
5. Università di Scienze Gastronomiche di Pollenzo. Le Tavole Accademiche. <https://www.unisg.it/campus/tavole-accademiche/>.
9. Ercoli A, Cortese V. Tutta un'altra vita nella sanità. Il ben-Essere degli operatori sanitari. Idelson Gnocchi, Napoli 2015.

Dai “Fridays for future” all’economia ecologica e circolare nelle nostre case

From “Fridays for future” to ecological and circular economy in our houses

A. Segrè^{1,2,3}

¹Professore ordinario di Politica agraria internazionale e comparata, Università di Bologna.

²Presidente Fondazione FICO. ³Fondatore Last Minute Market.

Corresponding author: andrea.segre@unibo.it

Nell’ultimo anno con i *Fridays for future*, celebrati in tutto il mondo Italia compresa, i giovani chiedono a gran voce di agire per il loro futuro. Dall’agosto 2018 ce lo ricorda, con tenacia e determinazione, la sedicenne Greta Thunberg: dapprima una solitaria studentessa accampata davanti al Parlamento svedese, ora leader di un movimento globale che ha saputo smuovere le coscienze di tutto il mondo, e non solo fra le giovani generazioni. Il suo merito è senz’altro aver richiamato l’attenzione degli adulti, spesso così disattenti, sul loro futuro, a partire dagli effetti dei cambiamenti climatici in atto. Proprio ai giovani, era rivolta due anni fa la mia “lettera” alla Generazione Z¹. Una riflessione che inevitabilmente deriva dall’osservazione del nostro tempo. Sono preoccupato quando leggo che oggi, nel mondo, ci sono più giovani che in qualsiasi altro momento della storia – oltre 1,8 miliardi tra i 10 e i 24 anni – ma oltre 500 milioni di ragazzi fra i 15 e i 24 anni vivono con meno di 2 dollari al giorno. Esclusi dai processi decisionali, sempre più esposti all’impatto e alle conseguenze delle crisi economiche, dei conflitti e dei cambiamenti climatici, si ritrovano oggi a dover rimediare agli errori di chi li ha preceduti. Perché noi “diversamente giovani” stiamo vivendo a credito, e ai giovani lasceremo un pianeta in rosso. Il debito pubblico e quello ecologico sono scommesse fatte giocandosi i soldi di chi ancora non è nato. Ma i debiti prima o poi si pagano, il punto è cambiare il sistema. Se non ora, quando? Per questo ai giovani dico: pretendete un patto intergenerazionale legato ai valori da perseguire nel nome della tutela degli interessi, anche delle generazioni future. Tutelare l’ambiente, la biodiversità e la multivarietà del patrimonio culturale significa salvaguardare il patrimonio comune dell’umanità, la pace, lo sviluppo e l’educazione, la non discriminazione.

Da dove possiamo partire? Per esempio, nel nostro quotidiano, dal nostro rapporto con il cibo, un aspetto che scandisce le nostre vite e determina in modo così incisivo la salute di tutto noi e quella dell’ambiente. La prevenzione e la riduzione degli sprechi è un obiettivo alla portata di tutti noi, ogni giorno: lo spreco alimentare domestico, è ormai un dato accertato, fa la parte del leone nella “filiera” degli sprechi di cibo. Pesa 700,7 grammi lo spreco di cibo pro capite settimanale in Italia, per un valore di 3,76 € settimanali, e di 196 € annuali secondo i test scientifici



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation A. Segrè (2019). Dai “Fridays for future” all’ecologia economica e circolare nelle nostre case. *JAMD* Vol. 22/4

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received October, 2019

Accepted October, 2019

Published November, 2019

Copyright © 2019 Segrè et al. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding The Author received no specific funding for this work.

Competing interest The Author declares no competing interests.

dei "Diari di famiglia" del progetto Reduce – Ministero dell'Ambiente e Università di Bologna, Dipartimento di Scienze e tecnologie agroalimentari². Lo spreco di cibo a livello domestico in Italia vale quasi 12 miliardi € (esattamente 11.858.314.935 € secondo il test Diari di Famiglia), ai quali va sommato lo spreco alimentare di filiera (produzione – distribuzione), stimato in oltre 3 miliardi, ovvero il 21,1% del totale. Eppure qualcosa comincia a muoversi: nel 2014 un italiano su 2 dichiarava di gettare cibo quasi ogni giorno. Nel 2018 solo l'1% degli italiani ha dichiarato di cestinare il cibo pressoché quotidianamente. Questi e altri dati sono il presupposto di un piccolo manuale, "Il metodo spreco zero", che ho editato quest'anno per Mondadori³. Un metodo concepito come diario settimanale, perché a tutti noi dispiace sprecare il cibo. Ogni giorno però, ci ricorda l'Osservatorio Waste Watcher, ne buttiamo 100 grammi a testa, che diventano 85 chilogrammi a famiglia ogni anno: un valore pari a 450 euro per ogni nucleo familiare, ma anche un costo per smaltire i rifiuti e un peso sull'ambiente sempre meno giustificabile. È possibile evitare questo inutile sperpero e risparmiare? Sì, e gli accorgimenti per farlo sono alla portata di tutti, per esempio partendo dalla compilazione di un "diario dello spreco", in cui registrare gli alimenti buttati ogni giorno per ogni pasto, per capire i nostri errori, liberarci dalle cattive abitudini e iniziare la nostra "rivoluzione alimentare". In pochi passaggi si può realmente imparare a fare la spesa in modo intelligente e mirato, senza rincorrere facili e ingannevoli promesse del marketing; a conoscere a fondo il nostro frigorifero, organizzandolo al meglio per la conservazione dei cibi; a leggere le scadenze riportate sulle confezioni e a usare gli imballaggi in modo utile; a fare l'orto in casa; a evitare del tutto gli avanzi, dando agli ingredienti considerati "scarti" una nuova vita attraverso ricette magiche. Insomma, con un po' di applicazione si può imparare ad aprire le porte di casa nostra all'economia circolare. Diverso è il discorso per quanto riguarda non il "food waste" ma il "food losses", le perdite del cibo a partire dai campi nei quali viene coltivato. Il nuovo rapporto della FAO sullo Stato dell'alimentazione e dell'agricoltura nel mondo (SOFA), pubblicato alla vigilia della Giornata Mondiale dell'Alimentazione⁴, lo scorso 16 ottobre, lancia l'allarme sulle perdite e gli sprechi alimentari: il 14% di ciò che si produce non raggiunge neppure gli scaffali della distribuzione al dettaglio. Frutta, verdure, cereali e altre colture soprattutto nei paesi meno sviluppati non vengono neppure raccolte oppure si perdono nella fase di trasporto, conservazione, distribuzione per mancanza

di attrezzature e tecnologia. Se davvero vogliamo ridurre lo spreco alimentare a livello globale, come stabilito negli Obiettivi di Sviluppo Sostenibile fissati dall'ONU per il 2030, i Governi devono investire e promuovere l'innovazione a tutto campo: tecnologica, organizzativa, educativa. Il dato di perdita media calcolato dalla FAO, 14%, nasconde una grande variabilità da regione a regione nel mondo, così come in funzione del tipo di produzione agricola. Tuttavia colpisce perché si tratta di alimenti per la produzione dei quali sono state utilizzate risorse naturali, in primis il suolo agricolo e l'acqua ad uso irriguo, limitate. Se poi si considera che queste produzioni contribuiscono comunque ai cambiamenti climatici generando anidride carbonica in atmosfera, si capisce bene come sia urgente intervenire. Tanto più che la stessa FAO stima che, per l'effetto dell'incremento demografico, quasi dieci miliardi di persone abiteranno il mondo nel 2050, la produzione dovrà aumentare fino al 70% rispetto ai numeri attuali. Non ha senso dunque sprecarne una parte così rilevante determinando impatti così negativi. C'è urgente bisogno di stimolare modelli organizzativi più efficienti e adottare tecnologie più performanti. La sfida del cibo per garantire al mondo un futuro sostenibile passa per un "verbo" chiave: innovare. Abbiamo bisogno di innovazione tecnologica in ogni fase della filiera agroalimentare, dal campo alla tavola, per produrre più alimenti con meno risorse riducendo al massimo l'impatto sull'ambiente e sul clima. D'altra dobbiamo promuovere un altrettanto importante innovazione comportamentale quando consumiamo gli alimenti andando verso una dieta più sana basata su frutta, verdura, legumi limitando, anzi se possibile azzerando gli inutili sprechi. La ricerca scientifica e l'educazione scolastica devono essere fari sempre accesi se davvero vogliamo che il mondo si affranchi dalla malnutrizione per difetto (denutrizione) e per eccesso (obesità).

E in Italia? Il rapporto FAO non riporta il caso del nostro Paese, tuttavia un'elaborazione delle statistiche nazionali testimonia una realtà assai significativa anche per le nostre perdite agricole, anche se come ovvio in proporzione minore rispetto ai Paesi in via di sviluppo. In Italia residua in campo il 3% della produzione agricola, dato medio che varia dal 4% delle orticole, al 2,5% della frutta passando per il 4,5% delle colture industriali. Il che, sommato, equivale a 1 milione di tonnellate di prodotti agricoli non raccolti ovvero circa il 20% dello spreco nella filiera agroalimentare (incluso lo spreco domestico, ed escluso lo spreco nella ristorazione). Calcolando

l'impronta idrica del non raccolto si gettano via 1 miliardo di metri cubi di acqua virtuale, più o meno la capacità idrica del Lago d'Iseo. Qui più che ragioni legate alla tecnologia, che può tuttavia essere migliorata, le cause risiedono nei prezzi di mercato troppo bassi per giustificare il raccolto e i consumi flettenti di prodotti ortofrutticoli che vanno a peggiorare le nostre diete e la nostra salute. Anche in questo campo c'è ancora molto da fare, promuovendo una corretta educazione alimentare. Dunque innovazione tecnologica, gestionale ed educativa sono le azioni chiave per vincere una sfida che in fondo riguarda la vita

stessa del genere umano nel nostro pianeta, ma anche dell'Italia.

Bibliografia

1. Segrè A. Il gusto per le cose giuste. Lettera alla generazione Z. Mondadori, 2017.
2. Ministero dell'Ambiente e tutela del territorio e del mare. <https://www.minambiente.it/notizie/spreco-alimentare-al-la-sesta-campagna-europea-di-sensibilizzazione>.
3. Segrè A. Il metodo spreco zero. Mondadori, 2019.
4. FAO. The state of food and agriculture, 2019. <http://www.fao.org/publications/sofa/en/>.

Gli sprechi in medicina

Waste in Health Care

A. De Micheli¹

¹ACISMOM, Genova.

Corresponding author: a.de.micheli@alice.it

Abstract

Waste in a health service is every activity, behavior, asset and service that, using resources, does not produce results in terms of health, well-being or quality of life. According to the OECD, in different countries, about 20% of health expenditure makes little or no contribution to improving people's health. Avoiding waste is theoretically easy: health interventions delivered according to a principle of appropriateness are not wasting. However, there are multiple obstacles. Waste has, in fact, different causes: inappropriateness, use of ineffective health interventions, over- and under- use of health interventions, low quality standards, medical errors, lack of innovation, misplaced and unmotivated resource allocation, administrative complexity, incorrect management of equipments, assets and services, wasted time, non-compliance with quality standards, purchasing of technologies and assets at an excessive price, incomplete design or non-completion of works, fraud and corruption. In Italy, in 2017, waste in Health Service, even if calculated on indirect and inaccurate data, was estimated at 21.59 ($\pm 20\%$: 17.27 – 25.91) billion euros, 17-21% of public health spending. Strategies to reduce waste are essentially two: stop doing activities that do not generate value; use, if any, equal in effectiveness and safety, but less expensive, alternatives. The implementation goes through targeted research and the culture of continuous improvement rooted in the organization and owned and applied by decision makers and every health or administrative provider.

KEY WORDS health resources; allocation of resources; cost-benefit analysis; health services misuse; inappropriate prescribing.

Riassunto

Lo spreco in un Servizio sanitario è ogni attività, comportamento, bene e servizio che, utilizzando risorse, non produce risultati in termini di salute, benessere o qualità della vita. Secondo l'OCSE, nelle diverse realtà, circa il 20% della spesa sanitaria apporta un contributo minimo o nullo al miglioramento della salute delle persone.



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation A. De Micheli (2019). Gli sprechi in medicina. JAMD Vol. 22/4

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received September, 2019

Accepted October, 2019

Published November, 2019

Copyright © 2019 De Micheli. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding The Author received no specific funding for this work.

Competing interest The Author declares no competing interests.

Evitare gli sprechi è in teoria facile: non si spreca, laddove gli interventi sanitari siano erogati secondo un principio di appropriatezza. Sono tuttavia presenti ostacoli multipli. Lo spreco ha, infatti, cause diverse: inappropriatezza, utilizzo di interventi sanitari inefficaci, sovra- e sotto-utilizzo di interventi sanitari, standard qualitativi bassi, errori medici, mancata innovazione, allocazione delle risorse errata e non motivata, complessità amministrative, scorretta gestione di dotazioni, beni e servizi, spreco di tempo, non rispetto di standard di qualità, acquisto a costi eccessivi di tecnologie e beni, progettazione incompleta o mancato completamento di opere, corruzione (truffe e abusi). Lo spreco sanitario in Italia nel 2017, pur calcolato su dati indiretti ed imprecisi, è stato stimato in 21,59 ($\pm 20\%$: 17,27 – 25,91) miliardi di euro, il 17-21% della spesa sanitaria pubblica. Le strategie per ridurre gli sprechi sono essenzialmente due: smettere di fare attività che non generano ritorno in termini di salute delle risorse investite; utilizzare, se esistono, alternative di efficacia e sicurezza sovrapponibili ma di costo inferiore. L'implementazione di ciò passa attraverso la ricerca mirata e la cultura del miglioramento continuo radicata nell'organizzazione e posseduta ed applicata dai decisori e da ogni operatore nel suo specifico ruolo, sanitario od amministrativo, dirigenziale od esecutivo.

PAROLE CHIAVE risorse sanitarie; allocazione delle risorse; analisi costi-benefici; uso improprio di servizi sanitari; prescrizione inappropriata.

Il tema degli sprechi in medicina è ampiamente dibattuto da molti anni.

Lo spreco in un Servizio sanitario si può definire come ogni attività, comportamento, bene e servizio che, utilizzando risorse, non produce risultati in termini di salute, benessere e qualità della vita¹. In altri termini² esso è generato da attività che consumano risorse senza generare "value"^(1,3). In sanità, pertanto, tutti i processi clinici, organizzativi o amministrativi che non migliorano la salute delle persone generano sprechi, anche se la loro esistenza è motivata da altre possibilmente valide motivazioni (occupazione, qualità percepita, consenso professionale e sociale e quant'altro)⁽⁴⁾. Secondo l'OCSE, nelle diverse realtà, circa il 20% della spesa sanitaria apporta un contributo minimo o nullo al miglioramento della salute delle persone⁽⁵⁾.

Il metodo per evitare gli sprechi sarebbe in linea teorica semplicissimo: non si spreca, laddove gli interventi sanitari siano erogati secondo un principio di appropriatezza. È infatti noto che il buon funzionamento dei sistemi sanitari tradotto in termini di efficacia, efficienza, equità e sostenibilità, si rapporta alla capacità di determinare e identificare le cure necessarie, minimizzando i fenomeni di inappropriatazza⁽⁶⁾.

In termini specifici, una cura può considerarsi appropriata quando sia associata a un beneficio netto o, più precisamente, quando sia in grado di massimizzare il beneficio e minimizzare il rischio al quale un paziente va incontro quando accede a determinate prestazioni o servizi. Inoltre, in una logica di successione temporale nella storia naturale di qualunque condizione, è possibile fissare un punto prima del quale è inappropriato intervenire o fornire un servizio e, analogamente, è possibile fissare un punto oltre il quale un servizio diventa inappropriato, in gran parte a causa della perdita di benefici in quella determinata fase di malattia o di bisogno di assistenza.

L'appropriatezza definisce quindi un intervento sanitario (preventivo, diagnostico, terapeutico, riabilitativo) correlato al bisogno del paziente (o della collettività), fornito nei modi e nei tempi adeguati, sulla base di standard riconosciuti, con un bilancio positivo tra benefici, rischi e costi^(7,8). Un intervento, per essere appropriato, deve essere necessariamente efficace ed efficiente.

Distinguiamo una efficacia sperimentale o teorica (in lingua inglese efficacy), dimostrata in condizioni di ricerca con soggetti selezionati, ad esempio in uno studio clinico controllato ed una efficacia pratica (in inglese effectiveness), osservata nelle condizioni di funzionamento routinario dei servizi sanitari e misurata mediante la rilevazione di indicatori di esito, studi di follow up e mediante la misura del raggiungimento di obiettivi di esito definiti per i singoli pazienti.

La valutazione dell'utilizzo di risorse di qualunque tipo introduce al concetto economico di efficacia (rapporto fra costo ed efficacia), definibile come l'ottenimento del massimo beneficio utilizzando al minimo le risorse economiche, organizzative e professionali oppure l'impiego di un intervento sanitario in condizioni organizzative che ne massimizzano il beneficio a parità di risorse o che minimizzano queste ultime a parità di beneficio clinico ottenibile.

La declinazione pratica di questi principi è notoriamente estremamente difficile e soggetta a condizionamenti oggettivi e soggettivi diversi, con il risultato pratico dello spreco in senso lato, cui spesso si assiste.

La categorie dello spreco nell'organizzazione sanitaria

Lo spreco nell'organizzazione sanitaria ha cause molteplici⁽⁹⁾ (Tabella 1).

Nell'ambito medico una causa è l'utilizzo di interventi sanitari diagnostico/terapeutici inefficaci ed inappropriati perché obsoleti, che hanno comunque un costo senza un corrispettivo in efficacia oppure il sovra o sottoutilizzo di interventi pur efficaci.

Si pensi ad esempio allo spreco di risorse diagnostiche legato alla medicina difensiva, con indicazioni inadeguate o inutili ripetizioni, sostenuto da sentenze giudiziarie discutibili e avvocati senza scrupoli volti a incrementare il contenzioso medico-legale o alla prescrizione di farmaci con indicazioni inappropriate o con costi non giustificati dai vantaggi terapeutici ottenibili. Altre cause di sovrautilizzo sono: lo scarso impiego del ragionamento clinico ipotetico-deduttivo e il prevalere della strategia diagnostica esaustiva o, anche, l'agire in un sistema in cui è più facile ordinare un test che considerare attentamente la sua necessità; le logiche perverse di finanziamento e incentivazione di aziende e professionisti basate sul numero delle prestazioni, non sull'appropriatezza o i risultati; la medicalizzazione della società con cieca fede nella tecnologia e le crescenti aspettative per una medicina mitica e una sanità infallibile; la continua im-

missione sul mercato e promozione, non immune da conflitti di interesse, di innovazioni, vere o date per tali⁽¹⁰⁾. L'eccessivo ricorso all'assistenza ospedaliera, spesso anch'esso causato da atteggiamenti difensivi è un altro motivo di costi ingiustificati, così come gli errori medici e le loro conseguenze. Eppure, se smettessimo di fornire cure non necessarie, potremmo ridurre i costi senza compromettere la qualità e l'efficacia dell'assistenza.

Per converso anche il mancato utilizzo di una tecnologia efficace ma costosa può costituire uno spreco oggettivo a causa dei costi assistenziali o sociali successivi indotti per mancata guarigione dei pazienti, aumento delle complicanze, necessità di ricoveri ospedalieri e interventi sanitari tardivi più costosi, assenze dal lavoro. Il sottoutilizzo può essere legato a bassa offerta per ridotte coperture economiche, scarsa accessibilità ai servizi per ostacoli sociali diversi, mancanza di prescrizione medica appropriata per difetto di aggiornamento, mancata compliance dei pazienti (mancata accettazione della proposta diagnostica o terapeutica, non rispetto degli appuntamenti, non aderenza alla terapia)⁽¹¹⁾. Il sottoutilizzo riguarda anche la carenza di strategie di prevenzione primaria contro stili di vita e comportamenti individuali che danneggiano la salute, la prevenzione secondaria e la riabilitazione.

Anche il non garantire standard di qualità adeguati nelle prestazioni comporta risultati scadenti e ripetizioni inutili di procedure.

Infine la mancata innovazione cioè l'utilizzo di modi di produzione obsoleti, chiaramente meno efficienti e quindi più costosi di quelli che si avrebbero utilizzando le tecnologie più avanzate e innovative attraverso PDTA adeguati, è una ulteriore fonte di spreco.

Tabella 1 | I diversi aspetti dello spreco in Medicina.

- Inappropriatezza
- Utilizzo di interventi sanitari inefficaci ed inappropriati
- Sovra e sotto – utilizzo di interventi sanitari
- Standard qualitativi bassi
- Errori medici
- Mancata innovazione
- Allocazione delle risorse errata e non motivata
- Complessità amministrative
- Gestione inadeguata di dotazioni, beni e servizi
- Spreco di tempo
- Non rispetto di standard di qualità
- Acquisto a costi eccessivi di tecnologie sanitarie e beni/servizi non sanitari
- Progettazione di opere incomplete o mancato completamento
- Corruzione (*truffe e abusi*)

Gli aspetti gestionali-amministrativi possono essere causa di sprechi sostanziali ancora maggiori, per quanto meno apparenti.

Si pensi ad esempio ad una errata allocazione delle risorse, non basata su dati epidemiologici precisi ed oggettivi, che può portare a spese eccessive in alcuni ambiti ed a mancati interventi in altri in cui sarebbero necessari.

L'acquisto a costi eccessivi di tecnologie sanitarie e beni/servizi non sanitari è una altra nota fonte di sprechi.

Sono a tutti note le problematiche sulle differenze regionali o locali nei prezzi di acquisto di macchinari e presidi sanitari e la difficoltà nella strutturazione di gare d'appalto rigorose, agili, trasparenti ed efficaci estese ad aree ampie e quindi su grandi numeri, capaci di fornire prodotti di prezzo e qualità entrambi appropriati per le esigenze sanitarie. Verosimilmente le motivazioni risiedono anche in alcune dinamiche strutturali del sistema di offerta che inducono i fornitori a mettere in atto la "strategia preventiva" del surplus nel prezzo di offerta in relazione a tempi di pagamento eccessivamente dilazionati e incerti con conseguente esposizione verso il sistema creditizio o a oneri di immagazzinaggio derivanti da incertezza sui tempi di consegna di materiale e attrezzature, per riorganizzazioni e ristrutturazioni in corso e quant'altro.

La progettazione inadeguata di opere o il mancato completamento di opere iniziate, i tempi di esecuzione superiore ai tempi programmati comportano ingiustificati aumenti di costi e talora realizzazioni non più utilizzabili perché ormai non adatte alle mutate esigenze.

L'acquisto di apparecchiature costose (ad esempio macchine pesanti) senza una adeguata valutazione delle risorse umane necessarie per gestirle, può ingenerare sottoutilizzo dell'investimento e spreco.

Le complessità amministrative (disorganizzazione, inutile moltiplicazione di procedure, eccessiva burocratizzazione degli atti medici, scadente utilizzo dei mezzi informatici) determinano sprechi legati ad un utilizzo improprio delle risorse umane.

Le relazioni non razionalizzate e strutturate fra servizi sanitari, l'eccesso di burocrazia, portano a costi amministrativi aumentati, dispersioni di tempo ed a tempi di attesa per le prestazioni prolungati.

Infine, ovviamente, la corruzione e le vere truffe oppure i semplici abusi (cioè gli atti, al limite della illegalità, di inefficienza arbitraria o maluso delle risorse pubbliche, spesso determinati da scarsa etica professionale o influenzati da conflitti di interesse, ma non necessariamente illeciti), com-

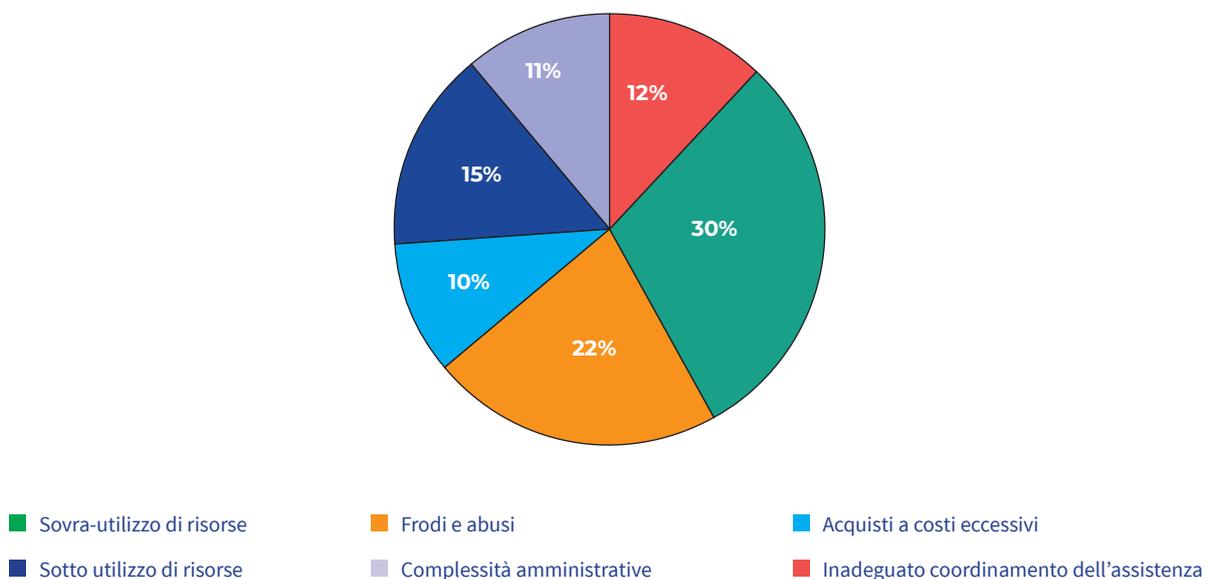


Figura 1 | Spreco totale stimato 21,59 (17,27 - 25,91) mld €.

portano sprechi rilevanti. Il settore sanitario è caratterizzato dalla compresenza di complessità, incertezze, distorsione delle informazioni scientifiche, qualità poco misurabile, conflitti di interesse e possibile corruzione, estrema variabilità delle decisioni cliniche, manageriali e politiche. La complessa interazione di questi elementi rende il sistema poco controllabile e ha favorito negli anni il consolidamento di una vasta rete di malaffare: ingenti quantità di denaro sono esposte a condizionamenti impropri, che determinano varie tipologie di comportamenti opportunistici, frodi, abusi, illeciti che erodono risorse preziose al SSN⁽⁴⁾.

È estremamente difficile valutare l'entità globale dello spreco sanitario e l'incidenza delle singole componenti, stimati sempre sulla base di dati indiretti derivanti da studi molteplici e non sempre concordanti.

A solo titolo di esempio, la stima degli sprechi sulla spesa sanitaria pubblica italiana nel 2017 di GIMBE⁽⁴⁾, non da tutti condivisa, ammonta a 21,59 (±20%:17,27 – 25,91) miliardi di euro, il 17-21% della spesa sanitaria pubblica, ripartita fra sovra-utilizzo di risorse, farmaci, interventi terapeutici, test di screening e diagnostici, visite specialistiche, ricoveri ospedalieri; frodi e abusi, acquisti a costi eccessivi, sottoutilizzo di risorse, complessità amministrative, inadeguato coordinamento dell'assistenza (Figura 1).

Gli sprechi evitabili nella pratica quotidiana

Esistono nella pratica quotidiana di ogni diabetologo sprechi quotidiani evitabili.

Nella diagnosi di diabete il rispetto delle linee guida può evitare sprechi. Per formulare la diagnosi di diabete non sono utili le misurazioni di glicemia postprandiale o profilo glicemico, insulinemia basale o durante OGTT, C-peptide, autoanticorpi diretti contro l'insulina o la beta cellula⁽¹²⁾. Eppure è stato necessario ribadire tale raccomandazione fra le pratiche a rischio di inappropriatelyzza del progetto Slow Medicine⁽¹³⁾, nonostante la richiesta di esami sulla base di un fondato sospetto clinico e solo se il risultato possa modificare in qualche modo le scelte cliniche debba essere una buona pratica medica al di là di ogni discussione.

Anche l'autocontrollo glicemico nel diabete tipo 2 deve seguire precise regole ed indicazioni per

essere utile, efficace e cost effective¹², ma l'automonitoraggio quotidiano della glicemia nei diabetici tipo 2 che non utilizzano farmaci che possano indurre ipoglicemia è stato anch'esso inserito fra le pratiche a rischio di appropriatezza⁽¹³⁾.

Anche per il follow up delle complicanze del diabete è possibile rispettare scadenze personalizzate che permettano un uso razionale ed efficiente delle risorse economiche ed umane, evitando controlli inutili e ripetitivi. Ad esempio sui dati dello studio DCCT/ EDIC è stato costruito un modello per personalizzare la frequenza dello screening della retinopatia sulla base dello stato della retina e dei valori di Hb A1c nel diabete tipo 1, riducendo la frequenza degli esami del fundus, senza ritardare la diagnosi di retinopatia clinicamente significativa. Questo modello potrebbe permettere negli Stati Uniti d'America un risparmio di un bilione di dollari in 20 anni⁽¹⁴⁾.

Anche nell'ambito della terapia del diabete è possibile contenere lo spreco. Numerosi studi evidenziano che i vantaggi del compenso glicemico sono correlati inversamente con l'età⁽¹⁵⁾ e la comorbilità⁽¹⁶⁾ e che i risultati del compenso glicemico su end points solidi si manifestano dopo anni⁽¹⁷⁾. Tuttavia studi indicano che l'approccio terapeutico e gli obiettivi glicemici in pazienti diabetici anziani sono spesso simili, indipendentemente dalle condizioni cliniche dei pazienti⁽¹⁸⁾. Un obiettivo glicemico adeguato ai vantaggi prognostici del singolo paziente calcolati sulle prove scientifiche è la base del contenimento degli sprechi nella terapia del diabete (costi, utilizzo di risorse, qualità della vita).

Negli ultimi 20 anni si è osservata una progressiva crescita della prevalenza e dei costi per il trattamento farmacologico del diabete⁽¹⁹⁾. I farmaci sono sempre più costosi a motivo delle sofisticate tecnologie produttive, della complessità delle sperimentazioni pre-cliniche e cliniche, dei requisiti di registrazione rigorosi. A fronte di grandi investimenti sono necessariamente attesi grandi guadagni.

Nonostante la crescente coscienza del problema dei costi elevati e dei rischi potenziali delle terapie, soprattutto in popolazioni sempre più anziane e polipatologiche, le cause del sovratattamento farmacologico possono essere gli incentivi finanziari, i metodi di misurazione delle prestazioni, la medicina difensiva, la cultura pre-

valente nella pratica clinica, la scarsità di tempo per le prestazioni che porta a soluzioni farmacologiche rapide piuttosto che ad approcci che richiedono tempo come l'educazione agli stili di vita⁽¹⁵⁾.

Non sempre le linee guida sono seguite e molte scelte terapeutiche sono inutilmente costose⁽²⁰⁾. Una ipotesi di soluzione potrebbe essere una terapia per passi successivi, cioè iniziare con un farmaco economico, da sostituire con farmaci più costosi in caso di inefficacia o effetti collaterali⁽²¹⁾. Certamente un algoritmo di questo tipo dovrebbe essere studiato in modo ottimale, avere come primo obiettivo il vantaggio del paziente, essere disegnato ed attuato con intelligenza, essere rigorosamente fondato sulla Evidence Based Medicine, avere ragionevoli previsioni di eccezioni per la personalizzazione clinica della terapia. In questo modo sarebbe ipotizzabile una prescrizione razionale, capace di fornire cure efficaci basate su dati scientifici e nel contempo di controllare i costi. Questo approccio ha tuttavia certamente dei limiti. Un algoritmo rigido, legato a mere logiche economiche e non fondato su prove, può essere nocivo. Mitigare lo spreco è imperativo, ma farlo in modo efficace significa recepire e valutare informazioni cliniche complesse, piuttosto che pensare al mero vantaggio finanziario. Fino a quando non impariamo a gestire meglio le problematiche incertezze inerenti alla cura clinica, "less is more" può essere un aforisma poco adatto alle complesse decisioni affrontate da medici e pazienti⁽²²⁾.

Oggi il medico è circondato da stimoli partigiani e discordanti. L'industria farmaceutica, per comprensibili ragioni di profitto, spinge in tutti i modi l'utilizzo di nuovi farmaci costosi agendo sia sui medici che sui pazienti, investendo in studi mirati^(23,24) ed utilizzando i rapidissimi mezzi di diffusione di informazione oggi disponibili. Gli enti regolatori, vincolati da budget limitati e da esigenze di spesa molteplici, seguono spesso criteri valutativi di costo / efficacia a breve termine, lontani da ipotesi di prevenzione e risparmi a lungo termine, ma anche dalla realtà clinica quotidiana. I gruppi di difesa dei pazienti insistono sulle necessità dei singoli pazienti, affetti da specifiche malattie, cui temono siano negati farmaci indispensabili. La prescrizione terapeutica razionale, scevra da conflitti di interesse di qualunque tipo, fondata su prove solide, sul di-

scernimento clinico del medico e sulla condivisione con il paziente può contribuire ad evitare lo spreco di farmaci. Questa è una responsabilità primaria dei medici, che richiede cultura, spirito critico, onestà intellettuale e grande capacità clinica.

Infine i pazienti possono causare ulteriori sprechi non aderendo correttamente alle terapie. Un noto aforisma recita: "I farmaci non funzionano nei pazienti che non li prendono" (C. Everett Koop, 1985); è noto, infatti, che spesso l'aderenza alla terapia è bassa⁽²⁵⁾. Nell'ambito del diabete esistono studi che correlano l'aderenza alla terapia al raggiungimento degli obiettivi di Hb A1c^(26,27,28) ed anche alla ospedalizzazione ed alla mortalità⁽²⁹⁾. Lo spreco è quindi doppio, per l'acquisto di farmaci non utilizzati o sottoutilizzati e per i costi delle complicanze non prevenute a motivo di terapie non assunte o assunte in dosi inefficaci. La verifica della adesione alla terapia, pertanto, previene lo spreco.

Lo spreco organizzativo evitabile

L'inadeguato coordinamento dell'assistenza è una fonte di spreco. Gli sprechi si generano sia tra ospedale e cure primarie, spesso con assistenza del paziente in setting a eccessivo consumo di risorse rispetto ai bisogni, sia tra vari servizi del medesimo livello assistenziale per mancata standardizzazione dei percorsi assistenziali. In particolare gli sprechi sono evidenti per la cura delle malattie croniche, per le quali l'assistenza a livello di cure primarie richiede un'appropriate ed efficiente integrazione con gli interventi specialistici e i ricoveri ospedalieri⁽¹¹⁾. In Italia, ad esempio, la grande eterogeneità fra regioni degli esiti e dei ricoveri inappropriati per diabete è verosimilmente correlabile alla notevoli eterogeneità dell'organizzazione assistenziale⁽³⁰⁾. Lo spreco si può inoltre banalmente concretizzare in duplicazione di test diagnostici, aumento dei tempi di attesa, aumento della degenza media, inadeguata presa in carico post-dimissione.

Esistono poi processi non clinici (burocratici, gestionali, amministrativi) che consumano risorse senza generare "value". Le cause sono l'eccesso di burocrazia, la scarsa informatizzazione, l'ipertrofia del comparto, amministrativo, la mancata

standardizzazione di processi non clinici e delle relative procedure⁽⁴⁾.

Una altra fonte di spreco per scadente utilizzo delle risorse economiche ed umane è l'eccessiva burocratizzazione del lavoro medico e infermieristico. Il sovraccarico di obblighi burocratici sottrae tempo prezioso ai professionisti sanitari in un contesto dove, paradossalmente, i costi del personale amministrativo rappresentano una consistente voce di spesa del SSN. Un position paper dell'American College of Physicians ha focalizzato il problema, sostenendo che è possibile dare la priorità al paziente attraverso la riduzione dei compiti amministrativi⁽³¹⁾.

Formalmente i cosiddetti carichi amministrativi sono processi, procedure e richieste, alle quali i medici o i pazienti devono aderire, che influiscono, direttamente o indirettamente sull'erogazione dei servizi di cura.

Nella pratica i compiti amministrativi sono spesso vissuti dai medici come inconvenienti irritanti o carichi di lavoro che causano preoccupazione, difficoltà o sofferenza senza produrre vantaggi. Periodicamente nuove incombenze colpiscono il lavoro di cura ed il medico le percepisce con ormai rassegnato disappunto quando arrivano: ecco una nuova burocrazia! I carichi amministrativi differiscono e spesso si sovrappongono secondo l'ufficio che li impone, compaiono in un

certo momento senza preavviso, poi ricompaiono il mese dopo modificati o totalmente cambiati. Spesso derivano dal mancato utilizzo amministrativo di dati che sono già presenti nelle cartelle mediche.

Certamente i carichi amministrativi eccessivi per i medici ed i loro collaboratori sanitari deviano l'utilizzo del tempo e spostano l'attenzione dalla cura del malato, rendendola in ultima analisi più frettolosa e conseguentemente meno efficace ed efficiente, ingenerando pertanto spreco di risorse umane ed economiche, per sorvolare sulla soddisfazione del paziente e la qualità percepita.

Nella realtà americana sono state fatte alcune misurazioni dei carichi amministrativi per i medici e del loro costo. Si è evidenziato, ad esempio, che medici e staff medico utilizzano 15.1 ore di lavoro settimanale per misure di qualità esterna (2.6 a carico diretto del medico); queste attività includono il monitoraggio di specifici indici, i processi di raccolta dei dati, l'immissione dei dati nelle cartelle elettroniche e la trasmissione dei dati. Un medico di Pronto Soccorso utilizza il 43% del suo tempo in data entry ed in un turno di 10 ore fa 4000 click con il mouse, mentre un medico ambulatoriale utilizza il 49.2% del tempo in data entry ed il 33.1% in contatto con paziente e staff. Il costo del lavoro amministrativo è stimabile in \$ 40069 per medico per anno (Tabella 2). Il 73% dei

Tabella 2 | Stima dei carichi burocratici per il medico in USA.

- Ore di lavoro settimanale di medici e staff per misure di qualità esterna: **15.1** (2.6 a carico diretto del medico).
- Percentuale di tempo lavorativo di un medico di Pronto soccorso utilizzata per data entry: **43%**.
- Click con il mouse di un medico di Pronto soccorso in un turno di 10 ore: **4000**.
- Percentuale di tempo lavorativo di un medico ambulatoriale utilizzata per data entry: **49.2%**.
- Percentuale di tempo lavorativo di un medico ambulatoriale in contatto con paziente e lo staff: **33.1%**.
- Costo delle attività amministrative per medico per anno: **\$ 40069**.

Tabella 3 | Proposte per contenere lo spreco burocratico.

- Analisi sistematica dell'impatto dei compiti amministrativi.
- Rimozione di quelli che nuocciono alla cura del paziente, mettono in discussione il giudizio e l'autonomia del medico, aumentano i costi.
- Revisione regolare ed emendamento e/o semplificazione dei compiti amministrativi non rimovibili con l'obiettivo di minimizzarne il carico.
- Collaborazione fra decisori/ pagatori, medici, fornitori di softwares per stabilire misure di performance che minimizzino il carico amministrativo e favoriscano la centralità del paziente.
- Eliminare tutte le richieste amministrative duplicate.
- Migliore uso delle tecnologie di informatica sanitaria disponibili e ricerca di approcci innovativi per semplificare le procedure.
- Ricerca sugli effetti dei compiti amministrativi sugli esiti, costi, qualità, efficienza, tempi dell'assistenza sanitaria.
- Ricerca evidence based sulle pratiche migliori per ridurre i carichi amministrativi.

medici ritiene che il carico di lavoro documentativo danneggi il rapporto medico/ paziente e la qualità e gli esiti della cura.

L'American College of Physicians ha elaborato una serie di proposte per cercare di arginare il crescente problema dei carichi amministrativi nel lavoro medico (Tabella 3). È necessaria una analisi sistematica dell'impatto dei compiti amministrativi con l'obiettivo di rimuovere quelli che nuocciono alla cura del paziente, mettono in discussione il giudizio e l'autonomia del medico, aumentano i costi. I compiti amministrativi non rimovibili devono essere regolarmente rivisti ed emendati e/o semplificati con l'obiettivo di minimizzarne il carico. Decisori, pagatori, medici, fornitori di softwares devono collaborare per stabilire misure di performance che minimizzino il carico amministrativo e favoriscano la centralità del paziente. Per semplificare le procedure occorrono il migliore uso delle tecnologie di informatica sanitaria disponibili e la ricerca di approcci innovativi. Nell'evoluzione del sistema sanitario occorre eliminare tutte le richieste amministrative duplicate. Occorre infine condurre una rigorosa ricerca sugli effetti dei compiti amministrativi sugli esiti, costi, qualità, efficienza, tempi dell'assistenza sanitaria e realizzare e diffondere la ricerca evidence based sulle pratiche migliori per ridurre i carichi amministrativi.

La prospettiva è che la riduzione della burocrazia faccia bene al Paziente, agli Operatori sanitari ed al Servizio sanitario.

Conclusioni

Le strategie per ridurre gli sprechi sono essenzialmente due: smettere di fare attività che non generano "value"; utilizzare, se esistono, alternative di efficacia e sicurezza sovrapponibili ma di costo inferiore⁽⁵⁾.

Il controllo degli sprechi in Medicina passa attraverso l'implementazione della appropriatezza clinica e della appropriatezza organizzativa, in un processo di miglioramento continuo. La cultura del miglioramento continuo deve essere radicata nell'organizzazione e posseduta ed applicata dai decisori e da ogni operatore delle organizzazioni sanitarie, nel suo specifico ruolo, sanitario od amministrativo, dirigenziale od esecutivo⁽³²⁾. È necessario instaurare un circolo virtuoso contro

lo spreco in sanità, analizzare i processi per identificare sprechi e inefficienze, proporre cambiamenti per eliminare lo spreco di risorse di qualunque tipo, sperimentare le soluzioni su piccola scala per poi attuarle in tutta l'organizzazione se hanno successo.

Questo processo non sarà mai completo e le opportunità di miglioramento andranno cercate sempre.

Bibliografia

1. http://www.cittadinanzattiva.it/files/primopiano/salute/I_due_volti_della_Sanita_Segnalazioni_Spreco.pdf
2. Ohno T. Toyota Production System: Beyond Large-scale Production, Productivity Press Inc, 1995.
3. Porter ME. What is value in health care? *N Engl J Med* 363:2477-81, 2010.
4. 3° Rapporto GIMBE sulla sostenibilità del Servizio Sanitario Nazionale. Fondazione GIMBE, Bologna www.rapportogimbe.it, 2018.
5. OECD. Tackling Wasteful Spending on Health. OECD Publishing: Paris 2017.
6. Dipartimento della programmazione e dell'ordinamento del Servizio Sanitario Nazionale, Direzione generale della programmazione sanitaria, Ufficio III ex D.G.PROGS. Manuale di formazione per il governo clinico: Appropriatezza luglio 2012. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1826_allegato.pdf
7. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1826_allegato.pdf.
8. http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?id=314&area=qualita&menu=sicurezza.
9. Cittadinanzattiva. I due volti della sanità, tra sprechi e buone pratiche, la road map per la sostenibilità vista dai cittadini, 2016.
10. Cartabellotta A. Disinvestire da sprechi e inefficienze e creare un link tra appropriatezza e sostenibilità. *Evidence 7*: e1000123, 2015.
11. 2° Rapporto GIMBE sulla sostenibilità del Servizio Sanitario Nazionale, Fondazione GIMBE: Bologna, www.rapportogimbe.it, 2017.
12. Standard italiani per la cura del diabete mellito, 2018.
13. http://www.aemmedi.it/files/Gruppi_a_Progetto/SlowMedicine/5_DEFINITIVA%20PRATICHE%20INAPPROPRIATE%2029_09_2014.pdf
14. DCCT/EDIC Research Group, Nathan DM, Bebu I, Hainsworth D, Klein R, Tamborlane W, Lorenzi G, Gubitosi-Klug R, Lachin JM. Frequency of Evidence-Based Screening for Retinopathy in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 376:1507-1516
15. Makam AN, Nguyen OK. An Evidence-Based Medicine Approach to Antihyperglycemic Therapy in Diabetes Mellitus to Overcome Overtreatment. *Circulation* 135:180-195, 2017.
16. Huang ES, Zhang Q, Gandra N, Chin MH, Meltzer DO. The effect of comorbid illness and functional status on the expected benefits of intensive glucose control in older patients with type 2 diabetes: a decision analysis. *Ann Intern Med* 149:11-9, 2008.

17. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352:837–853, 1998.
18. Lipska KJ, Ross JS, Miao Y, Shah ND, Lee SJ, Steinman MA. Potential overtreatment of diabetes mellitus in older adults with tight glycemic control. *JAMA Intern Med* 175:356-62, 2015.
19. Osservatorio ARNO Diabete. Il profilo assistenziale della popolazione con diabete. Rapporto 2015. Volume XXIII - Collana "Rapporti ARNO"
20. Desai NR, Shrank WH, Fischer MA, Avorn J, Liberman JN, Schneeweiss S, Pakes J, Brennan TA, Choudhry NK. Patterns of medication initiation in newly diagnosed diabetes mellitus: quality and cost implications. *Am J Med* 125:302.e1-7, 2012.
21. Fischer MA, Avorn J. Step Therapy-Clinical Algorithms, Legislation, and Optimal Prescribing. *JAMA* 317:801-802, 2017.
22. Rosenbaum L. The Less-Is-More Crusade - Are We Overmedicalizing or Oversimplifying? *N Engl J Med* 377:2392-2397, 2017.
23. Als-Nielsen B, Chen W, Gluud C, Kjaergard LL. Association of funding and conclusions in randomized drug trials: a reflection of treatment effect or adverse events? *JAMA* 290:921-8, 2003.
24. Holleman F, Uijldert M, Donswijk LF, Gale EA. Productivity of authors in the field of diabetes: bibliographic analysis of trial publications. *BMJ* 351:h2638. doi: 10.1136/bmj.h2638, 2015.
25. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 353:487-97 2005.
26. Rozenfeld Y, Hunt JS, Plauschinat C, Wong KS. Oral antidiabetic medication adherence and glycemic control in managed care. *Am J Manag Care* 14:71-5, 2008.
27. Miccoli R, Penno G, Del Prato S. Multidrug treatment of type 2 diabetes: a challenge for compliance. *Diabetes Care* 34 (Suppl 2):S231- 5, 2011.
28. Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care* 43:521-30, 2005.
29. Ho PM, Rumsfeld JS, Masoudi FA, McClure DL, Plomondon ME, Steiner JF, Magid DJ. Effect of medication nonadherence on hospitalization and mortality among patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 166: 1836- 41, 2006.
30. Piano Nazionale Esiti <http://www.istat.it/archivio/71090>, 2015.
31. Erickson SM, Rockwern B, Koltov M, McLean RM. Medical Practice and Quality Committee of the American College of Physicians. Putting Patients First by Reducing Administrative Tasks in Health Care: A Position Paper of the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 166:659-661, 2017.
32. Smith M, Saunders R, Stuckhardt L, McGinnis JM, eds. Best Care at Lower Cost: The Path to Continuously Learning Health Care in America. The National Academies Press; Washington, DC, 2013.

Come non sprecare: appropriatezza in medicina

How not to waste: appropriateness in medicine

M.F. Mulas¹

¹SC Qualità, Appropriatezza, Clinical Governance e Risk Management, Azienda Tutela della Salute ATS, Sardegna

Corresponding author: mfranca.mulas6@gmail.com

Abstract

The idea that the author promotes is that the term waste amounts to inappropriateness whatever the economic environment referred to. The hope is that it can act as a prod for those people who wish to make more rational and economically more convenient work choices by reducing the opportunities for conflict, the loss of time, the legal disputes, the bottlenecks, the incompetence. Two possible approaches to waste are presented. The first represents the point of view of the industry, it is only apparently distant. Thought, the lean organization requires an effort of reading and perhaps greater analysis but, *mutatis mutandis*, the areas of waste, that is of inappropriateness, are perfectly adaptable to the health world. The second was born in the health world, originates from a work of an important author in the world of quality in medicine, identifies six categories of waste and was taken up in our country by the GIMBE Foundation, giving inspiration or a strong debate. Reflection on each category allows the expert physician to translate his content into his everyday life and draw hypotheses and stimuli for a possible change in clinical organizational practice, in a vision of contrasting inappropriateness. Homo medicus continually needs to be solicited and have elements of reflection to make choices that minimize, in this case, the behavior of inappropriateness (waste) prescriptive and organizational.

KEY WORDS waste; appropriateness; lean production.

Riassunto

L'idea che promuove l'autore è che il termine spreco equivale a inappropriata qualunque sia l'ambiente economico cui ci si riferisce. L'auspicio è che possa fungere da pungolo per quelle persone che desiderino fare scelte di lavoro più razionali ed economicamente più convenienti riducendo le occasioni di contrasto, le perdite di tempo, i contenzioni legali, i colli di bottiglia, l'incompetenza. Sono presentati due possibili approcci al tema dello spreco. Il primo rappresenta il punto di vista dell'industria, è solo apparentemente distante. Il pensiero, l'organizzazione snella richiede uno sforzo di lettura e analisi forse



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation M.F. Mulas (2019). Come non sprecare: appropriatezza in medicina. JAMD Vol. 22/4

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received September, 2019

Accepted October, 2019

Published November, 2019

Copyright © 2019 Mulas. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding The Author received no specific funding for this work.

Competing interest The Author declares no competing interests.

maggior ma, *mutatis mutandum*, le aree di spreco, cioè d'inappropriatezza sono perfettamente adattabili al mondo sanitario. Il secondo nasce nel mondo sanitario, origina da un lavoro di un esperto di fama della qualità nei sistemi sanitari, individua sei categorie di spreco ed è stato ripreso nel nostro paese dalla Fondazione GIMBE. La riflessione su ciascuna categoria può permettere al medico di traslare il suo contenuto nella propria quotidianità e trarne ipotesi e stimoli per un eventuale cambiamento della pratica clinico organizzativa, in una visione di contrasto all'inappropriatezza. L'*homo medicus* ha bisogno continuamente di essere sollecitato ed avere elementi di valutazione per operare scelte che minimizzino, in questo caso, i comportamenti d'inappropriatezza (sprechi) prescrittiva e organizzativa.

PAROLE CHIAVE spreco; appropriatezza; lean production; engagement.

Il punto di vista di quest'articolo è che lo spreco equivale a inappropriatezza e che sprecare equivale a essere inappropriati. Questo è vero sia nel mondo manifatturiero, sia amministrativo-finanziario, sia in quello sanitario, qualsiasi sia la dimensione dell'impresa.

In molti paesi occidentali, circa il 20% della spesa sanitaria è gestito in modo inappropriato⁽¹⁾. A fronte di un miglioramento complessivo delle condizioni di salute e dell'attesa di vita, il tema della sostenibilità dei costi sanitari resta sulla scrivania dei governi nazionali. Si assiste all'ingresso sul mercato di farmaci sempre più costosi e a un graduale invecchiamento della popolazione. Va da sé, che migliorare l'utilizzo di quel 20% alleggerirebbe il bilancio degli stati nazionali assecondando i bisogni dei cittadini.

L'attenzione agli sprechi è antica. Eraclito (535-475 a.C.), promuovendo la ragione come principio su cui fondare l'analisi continua della realtà, indicava la via per ampliare le nostre conoscenze: «una comunità per vivere nella pace non deve sprecare»⁽²⁾. Sostiene Mario Vargas Llosa, nel suo libro *L'eroe discreto*⁽³⁾, che l'Europa sta pagando un alto prezzo per errori commessi quali populismo, disinteresse per la politica, frodi e corruzione, sprechi, diffusa mancanza culturale, irresponsabile sacrificio del futuro a favore del presente.

Come non sprecare?

Il problema degli sprechi è stato affrontato nel mondo industriale alla fine degli anni 40 in un'azienda del Giappone, distrutto dalla seconda guerra mondiale. Il termine giapponese *muda*⁽⁴⁾ si riconosce

nell'esercizio di attività improduttive, prive di utilità e, nell'ambito del management, fa parte dei concetti del sistema di produzione Toyota. Alla base del "toyotismo" c'è l'idea di "fare di più con meno", di usare, cioè, le poche risorse presenti (in sanità sempre minori), nel modo più efficace ed efficiente possibile, (in sanità è identica la modalità e comporta il miglioramento continuo della qualità), per la realizzazione del proprio prodotto (in sanità il prodotto è l'assistenza sanitaria). Con questi presupposti l'ingegner Taiichi Ono (1912-1990), padre del sistema Toyota, ha portato la propria azienda, grazie anche allo strenuo impegno in termini d'intelligenza e responsabilità dei propri lavoratori, a diventare leader nel campo automobilistico.

Alla base dell'approccio Toyota c'è un'organizzazione generale della produzione che pone attenzione a ogni singolo processo e a ogni singola attività per renderla più snella "*lean*", flessibile e adattabile ai bisogni del mercato. Il termine *lean production* compare nel 1988 nell'articolo "Triumph of the Lean Production System" di John Krafcik⁽⁵⁾, che esamina ogni momento del processo di flusso (descritto in sanità da J. Øvretveit⁽⁶⁾). La produzione snella (*lean production*) è il complesso di principi, metodi e tecniche per la gestione dei processi di lavoro e ha l'obiettivo di migliorare in modo costante e sistematico la qualità del prodotto finale e di ridurre gli sprechi. Questo modello è uno strumento di controllo gestionale dell'efficienza ed efficacia del sistema azienda ed è possibile solo con il coinvolgimento di persone motivate al miglioramento continuo.

Quale lezione ha dato al sistema sanitario il modello *lean* per affrontare gli sprechi, per garantire le richieste crescenti di servizi e della loro qualità?

Nell'avviare un processo lavorativo, l'approccio abituale è di passare subito al nocciolo della questione, senza badare a quali debbano essere gli elementi guida della sua strutturazione, basandosi più spesso sulla propria o altrui esperienza. Il pensiero razionale, invece, suggerisce di disegnare, o ridisegnare, la struttura organizzativa e i processi aziendali riferendosi a un qualche modello scientifico. La teoria del *Lean Production/Thinking*^(5,7) si fonda sui seguenti cinque principi guida. Ogniquale volta all'interno di un'organizzazione di lavoro ci imbattiamo in un problema, può essere utile soffermarsi sui cinque principi *lean*.

1. Stiamo aumentando il rapporto tra rilevanti outcome di salute per il paziente e costi sostenuti dal sistema?

2. Stiamo agendo per ridurre uno spreco, eliminando tutte le attività che non generano valore⁽⁸⁾?
3. Stiamo assicurando un processo di flusso⁽⁶⁾ che scorra senza intoppi, quali la mancanza d'informazioni, i difetti delle forniture, l'inappropriata gestione delle priorità, le attese?
4. Il processo di flusso è orientato da riferimenti autorevoli, ai bisogni del cittadino/paziente, evitando di fornire un servizio non necessario o che non siamo in grado di fornire?
5. Sappiamo quale sarà il prossimo miglioramento, siamo preparati a perfezionare il processo di flusso adeguandolo nel tempo per l'individuazione, la correzione e la prevenzione degli sprechi?

L'individuazione del singolo spreco va cercata in categorie che sono proprie dell'industria manifatturiera e va traslata nel sistema sanitario. Questo richiede uno sforzo, perché, diversamente dai sistemi sanitari pubblici, la produzione industriale è orientata al soddisfacimento totale dei bisogni cliente. In breve, i sette sprechi, secondo il *Lean Tinking*, sono riassumibili nel modo seguente.

1. Sovrapproduzione (*Overproduction*). Questo spreco accade quando le quantità prodotte superano la richiesta del cliente, generando i depositi nei magazzini. In sanità questo spreco è identificabile in una smisurata pianificazione dei processi che finiscono per impedire a tutti lo stesso livello d'assistenza sanitaria, nella mancata flessibilità, controllo, stabilità delle attività, nell'inefficienza d'impiego della risorsa umana, nel problema dell'over-undertreatment.
2. Attese (*Waiting*). Sono i tempi "morti" nel processo di flusso, la differenza tra il tempo teorico impiegato da un paziente ad attraversare il servizio e quello "vivo", caratteristico di quel processo di flusso. Le cause sono diverse, mancata sincronizzazione delle azioni del processo, code improvvise, mancanze dell'operatore, guasti, materiali non disponibili per errori di progettazione e realizzazione dell'assistenza, mancanza di addestramento, mancati controlli. Dal punto di vista del paziente i tempi d'attesa impattano fortemente sulla fidelizzazione al servizio, sull'osservanza delle indicazioni, sulla qualità percepita.
3. Scorte (*Inventory*). Sono equiparabili a "materiale umano" immobilizzato, in lavorazione, in attesa che il processo fluisca. Può creare difficoltà organizzative alle entità esterne coinvolte nel percorso assistenziale. La situazione non permette un "guadagno" per il paziente, per l'o-

peratore dell'unità produttiva o interna al sistema, ad esempio altre unità operative, direzioni, amministrazione. È un "valore intrappolato", proporzionale alla numerosità dei trattamenti in corso e allo stato di avanzamento nel flusso delle attività.

4. Movimentazioni (*Motion*). Sono gli spostamenti all'interno del singolo processo di persone (operatori, pazienti), informazioni, documenti, macchine che non costituiscono un "valore aggiunto" per il lavoratore o il paziente. Ad esempio, manca la documentazione sanitaria di quel paziente al momento del bisogno e qualcuno lo deve recuperare.
5. (*Transporting*). Sono costituiti da tutti gli spostamenti da un reparto all'altro di cose, persone (operatori, pazienti) che impiegano risorse e generano costi (materiali, immateriali). Vanno analizzati i motivi che rendono opportuno lo spostamento diminuendo i vincoli e migliorando metodi, procedure, tempi, attrezzature. Ad esempio manca la carrozzina per disabili per portare in cardiologia il paziente.
6. Processi non utili (*Process wastes*). Sono rappresentati da inefficienze intrinseche al processo, che determinano rallentamenti, variabilità o instabilità di risultato, difettosità di servizio, aumento dei costi, attività non necessarie. Le cause possibili sono le inadeguatezze organizzative, la bassa performance di ambienti, materiali, persone.
7. Difetti (*Defects/Rework*). Il concetto di scarto è più facile da comprendere in un manufatto, ma l'erogazione di un'attività sanitaria non conforme a standard riconosciuti (inappropriata), il comportamento d'inosservanza del paziente sono da ritenersi difetti, esempi di comportamenti inappropriati. Nella realtà sanitaria non è sempre facile conoscere e individuare i problemi che danno luogo a "scarti", ma ad esempio le "rilavorazioni" per una mancata precedente stabilizzazione di una condizione clinica rappresentano un'opportunità di miglioramento del processo d'assistenza. In questa categoria di spreco va ricondotto il mancato sostegno e sviluppo del potenziale umano a causa di uno scarso coinvolgimento, ascolto, motivazione, incentivazione degli operatori sanitari.

Il sistema produttivo Toyota si oppone all'idea dell'impresa fordista-taylorista di una produzione basata sulla semplice offerta, ma si orienta piut-

tosto sulla domanda e sul miglioramento del prodotto, le quantità sono strettamente correlate alle variazioni della domanda reale. In ambito sanitario sono discutibili entrambe le visioni, tuttavia sono moltissime le lezioni che la sanità può ricavare dalla visione e dal pensiero *lean*. I principi e la mappatura del flusso di processo, che la produzione “snella” suggerisce, sono totalmente applicabili alle organizzazioni sanitarie, anche se in letteratura compaiono, come vedremo, con terminologie diverse.

Introduciamo ora il secondo approccio agli sprechi in sanità. L'Ocse afferma che, in media in vari paesi, un quinto dei finanziamenti stanziati è sprecato e suggerisce l'adozione di strategie e metodologie che permettano la verifica dei processi assistenziali nei termini di costo-efficacia⁽⁴⁾. Gli obiettivi sono di evitare interventi clinici che non portano a miglioramenti di salute, di promuovere processi di lavoro che portino a risparmi (l'uso dei generici), di sviluppare le competenze degli operatori (ruoli evoluti per gli infermieri dedicati alle malattie croniche), di collocare nel setting giusto i pazienti (ad esempio nelle cure primarie invece che ospedaliere), di rendere possibile una condivisione delle informazioni (ad esempio per evitare la ripetizione di esami diagnostici).

La mappa Ocse degli sprechi in sanità adotta la classificazione proposta da D.M. Berwick⁽⁹⁾. L'autore individua sei aree di possibile spreco per la progettazione di interventi mirati su quei processi clinici, organizzativi, amministrativi, che non comportano aumento del valore, non migliorano la salute della popolazione, anche se originano da intenzioni quali il sostegno dell'occupazione, il consenso delle professioni e della società, la generale soddisfazione di cittadini, lavoratori, politici, amministratori.

La classificazione degli sprechi in sanità elaborata da Berwick è stata riportata anche nei rapporti della Fondazione GIMBE⁽¹⁰⁾ che ha denunciato come le prove degli sperperi siano incontrovertibili e come contro di essi si debba agire subito.

Le sei categorie degli sprechi sono:

- 1) inefficienza amministrativa,
- 2) acquisti a costi eccessivi,
- 3) inadeguato coordinamento dell'assistenza,
- 4) overtreatment,
- 5) undertreatment,
- 6) frodi e abusi.

Inefficienza amministrativa. Il termine riguarda i processi di lavoro non clinici, che usano risorse che non generano valore (miglioramento degli esiti di salu-

te). La complessa articolazione del sistema sanitario è comprensibile; ma l'eccesso di burocrazia, la limitata informatizzazione delle attività, la mancata dematerializzazione dei documenti, la bassa abilità digitale, la modesta interconnessione dei sistemi informativi con l'interno e l'esterno dell'organizzazione rende difficile la gestione, la verifica dei risultati ottenuti dalle attività svolte, la pianificazione e la negoziazione del budget, mettendo in discussione l'appropriatezza dei comportamenti delle direzioni sanitarie e delle amministrazioni.

Acquisti. La mancata standardizzazione dei costi ha aumentato in modo inappropriato la spesa di acquisto sia delle tecnologie sanitarie, sia di materiale e di servizi non sanitari, con differenze locali ingiustificate.

Inadeguato coordinamento dell'assistenza. La definizione di percorsi assistenziali appropriati sia all'interno degli ospedali, sia tra setting assistenziali diversi, prevede una standardizzazione condivisa per evitare ripetizioni, differenti approcci clinici tra i vari specialisti, insufficiente comunicazione, ritardi nell'esecuzione di procedure diagnostiche e terapeutiche.

Overdiagnosis/treatment. Evidenze scientifiche consistenti documentano il sovra utilizzo di servizi e prestazioni poco o inefficaci, inappropriati a tutti i livelli dell'assistenza. La continua evoluzione della medicina preventiva, della tecnologia permette diagnosi sempre più precoci, in fase preclinica, sfumando i confini tra salute, rischio, patologia. Farmaci, terapie, screening, procedure diagnostiche, visite specialistiche, ricoveri ospedalieri sono erogati in modo ampio. La medicalizzazione della società, le incentivazioni basate sulla produttività, le crescenti attese dei cittadini, il continuo turnover delle tecnologie, le strategie diagnostiche ipertrofiche, esaustive, i conflitti d'interesse, i contenziosi medico legali e la conseguente cosiddetta medicina difensiva, sono i determinanti di un sovra utilizzo che coinvolge fortemente le professioni sanitarie.

Undertreatment. Il sottotrattamento comporta conseguenze rilevanti nei termini di guarigioni mancate, ricoveri ospedalieri, complicanze evitabili. Il sottoutilizzo riguarda anche le strategie di prevenzione a favore di stili di vita più appropriati a garantire il benessere dei cittadini. In un sistema sanitario ideale, tutti hanno accesso alle prestazioni sanitarie, a costoro la sanità offre almeno i livelli minimi d'assistenza sanitaria, i professionisti prescrivono interventi di provata efficacia, i pazienti garan-

tiscono l'osservanza alle indicazioni ricevute. Nella realtà, le differenti possibilità d'accesso ai servizi, l'indisponibilità degli interventi sanitari, la mancata erogazione di un intervento fruibile, l'inosservanza del paziente generano l'*under use*.

Frodi e abusi. Infine, la categoria che sottolinea una criticità italiana. Il *Transparency Corruption Perceptions Index 2018* colloca l'Italia al 53° posto nel mondo su 180 paesi, al 22° su 28 paesi europei. Il tema della corruzione coinvolge ampiamente il mondo sanitario in un insieme complesso di asimmetria informativa, incertezza, mancanza di dati, conflitti d'interesse, variabilità estrema delle prescrizioni cliniche, delle decisioni manageriali e politiche. Risorse sono destinate a condizionamenti impropri, che causano abusi, frodi, illeciti, opportunismi nella ricerca, nel marketing, nella formazione, nell'acquisto di beni e servizi.

Il cammino da fare per migliorare l'appropriatezza di ciascuna delle categorie è disciplinata da nor-

me, regolamenti, iniziative per contrastare o avviare comportamenti virtuosi, tuttavia il cammino da fare permane assai arduo (Figura 1).

Un esempio d'iniziativa nata nel nostro paese è *Choosing Wisely Italy*, che ha raccolto e reso pubbliche le raccomandazioni cliniche di numerose Associazioni Professionali e Società Scientifiche riguardo a pratiche diagnostiche, terapeutiche a rischio d'inappropriatezza. Promosso da *Slow Medicine*⁽¹¹⁾ in analogia a *Choosing Wisely USA*, ha l'obiettivo di favorire il dialogo dei medici e degli altri professionisti della salute con i pazienti e i cittadini su esami diagnostici, trattamenti e procedure a rischio d'inappropriatezza in Italia, per giungere a scelte informate e condivise. Il progetto si basa sull'assunzione di responsabilità dei medici e degli altri professionisti sanitari nelle scelte di cura e sulla partecipazione dei pazienti e dei cittadini⁽¹²⁾. L'iniziativa nata negli USA ha promosso iniziative analoghe in molte parti del mondo con lo scopo di selezionare test, terapie a rischio di *overdiagnosis/treatment* e promuovere

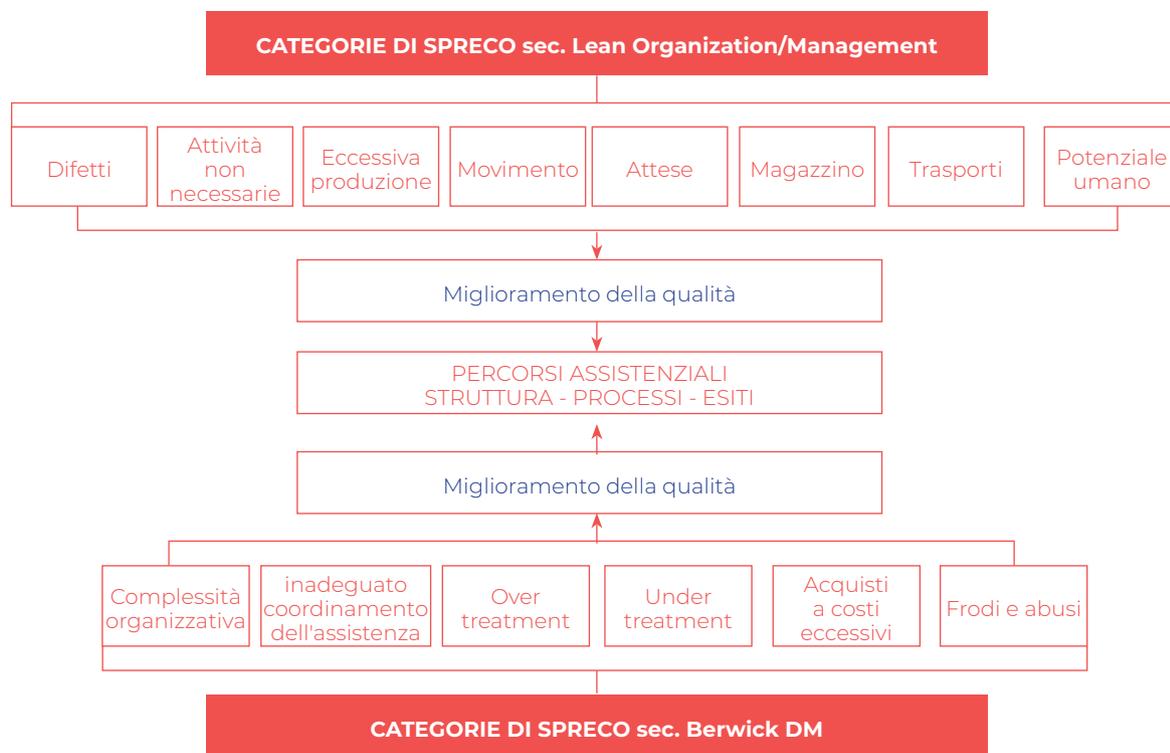


Figura 1 | Nell'intento di indagare le aree di spreco/inappropriatezza nelle organizzazioni, sono rappresentati due possibili approcci al miglioramento della qualità delle strutture sanitarie, siano cliniche, gestionali, amministrative. I target sono la lievitazione della spesa, le liste d'attesa, la demotivazione del personale, i percorsi di cura disorganizzati, la mancanza di partecipazione e comunicazione tra i vari livelli organizzativi. Il focus sugli sprechi comporta, di necessità, d'essere trasversali, orientati a percorsi assistenziali condivisi e alla facilitazione dell'attraversamento del paziente nel sistema. L'approccio agli sprechi/inappropriatezza prevede di necessità l'engagement di pazienti, operatori, unità operative, dipartimenti.

scelte “sagge e consapevoli”. La medicina basata sull'evidenza, l'appropriatezza, le linee guida, richiedono un'organizzazione sanitaria che si assuma la responsabilità del cambiamento, perché possano impattare realmente sulla pratica clinica, sull'organizzazione. Altrove, sono molte le iniziative per migliorare l'appropriatezza, la *disinvestment* totale o parziale su interventi ritenuti poco costo-efficaci, la promozione di scelte efficaci, la modifica del *payment by result*, il sostegno pubblico a Choosing Wisely. È necessario coinvolgere i cittadini/malati nelle scelte diagnostiche e terapeutiche, renderli partecipi di decisioni consapevoli e comuni, migliorare la strategia comunicativa, ricostruire un reciproco rapporto fiduciario.

Negli ultimi vent'anni sono stati compiuti notevoli sforzi per valutare e migliorare la qualità degli interventi sanitari. Dal 3 al 6 % delle morti di pazienti ricoverati sono ancora evitabili. Rimane ancora lenta la velocità di acquisizione di competenze, tecniche, strumenti per il miglioramento della qualità, nonostante si conosca quanto spesso il paziente non riceva i trattamenti migliori⁽¹³⁾. Le azioni di miglioramento della qualità han-

no un grande potenziale di progresso dei sistemi di cura, ma numerose ricerche hanno evidenziato come sia molto difficile replicare in differenti contesti esperienze virtuose. La difficoltà di riprodurre esperienze di successo rimane poco studiata, ma due sono i fattori decisivi che sono spesso citati: il coinvolgimento degli staff clinici in progetti di ampio respiro e l'organizzazione in cui ciò accade. Anche se né il coinvolgimento, né l'ambiente organizzativo siano concetti ben definiti, tuttavia questi due fattori rimangono le spiegazioni al fallimento di politiche per il miglioramento della qualità. Un modello concettualmente molto ragionevole per la realizzazione di azioni per la qualità prevede la partecipazione e l'allineamento, a fronte della definizione di un target preciso d'intervento, dello staff clinico, del management intermedio, dell'alta direzione.

A ogni livello il coinvolgimento delle persone è facilitato dalla deliberazione che definisce il valore prioritario della loro partecipazione, l'esatta ricognizione delle priorità concorrenti e delle barriere alla loro presenza. Gli staff medici di front line o quelli di direzione sanitaria o i managers da soli non pos-



Figura 2 | Il modello di allineamento. La scelta strategica degli obiettivi e degli interventi di successo è in grado di allineare gli interessi di clinici e non clinici ai vari livelli all'interno delle organizzazioni. A ciascun livello, il coinvolgimento degli staff è favorito da incentivazioni esplicite, dal consapevolezza delle priorità concorrenti, degli ostacoli al coinvolgimento e delle azioni che devono essere affrontate. Mod. da S. Pannick, et al. *BMJ Qual Saf* 25:716–725, 2016.

sono incrementare in modo significativo la qualità dell'assistenza sanitaria, la loro collaborazione è sostanziale per inserire le innovazioni nel sistema di cura. Vi sono esempi in letteratura che il modello descritto in figura 2 sia capace di significativi successi. Il modello enfatizza che le iniziative avviate allo scopo di migliorare le prassi cliniche richiedono una condivisione multilivello dell'organizzazione sanitaria. Non riuscire ad allineare gli interessi in causa rende l'intervento ad alto rischio di fallimento, a prescindere dall'entusiasmo e dall'impegno di alcuni. Infatti, ad esempio, se le priorità del management intermedio o di una direzione sanitaria sono altre, le conclusioni del lavoro di un'unità operativa front-line rischiano di non essere accettate.

Come può essere usato in pratica questo modello (Box 1)? Inizialmente i clinici e i manager devono insieme selezionare e fare una scala di priorità dei principali problemi che compromettono la qualità dei loro servizi. Allo scopo di gerarchizzare i temi, vanno rese disponibili tutte le registrazioni utili raccolte nelle diverse banche dati del sistema sanitario, per rendere possibile la scelta e la successiva valutazione dei risultati ottenuti. Il disegno dell'intervento migliorativo deve essere fatto con la partecipazione attiva dei clinici, che devono essere sostenuti, significati e *ricompensati*, il management intermedio che coordina il gruppo di lavoro deve essere anch'esso fortemente incoraggiato, riconoscendo il suo ruolo nell'organizzazione degli sforzi per perseguire l'obiettivo e fungere da interfaccia con l'alta direzione.

Nella Azienda Tutela della Salute ATS, nel corso del 2017 la spesa farmaceutica convenzionata e la spesa farmaceutica in distribuzione diretta si è ridotta di 52 milioni di euro rispetto all'anno precedente. Il risultato è frutto delle azioni di razionalizzazione e di lotta agli sprechi attuate dall'ATS Sardegna che, grazie a una stretta collaborazione con i medici di medicina generale, i pediatri di libera scelta e gli specialisti ambulatoriali, ha agito sull'appropriatezza prescrittiva. Il lavoro svolto fino a questo momento si è concentrato da una parte sul taglio degli sprechi e dall'altra sulla ricerca di una maggiore appropriatezza. Questa strategia sta generando dei risultati importanti che nel lungo periodo consentirà l'acquisto di farmaci e di tecnologie di ultima generazione. A certificare il percorso virtuoso intrapreso dall'ATS Sardegna e dal sistema sanitario regionale c'è anche il rapporto pubblicato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) sull'andamento della spesa farmaceutica convenzionata nel primo semestre del 2018.

Quotidiano Sanità del 26 gennaio 2019

Box 1 | Esempio di taglio agli sprechi, investimenti nell'appropriatezza, engagement.

In sostanza, il modello sottolinea la necessità di superare il semplice coinvolgimento dei clinici, e mette in risalto il ruolo degli staff non-clinici, perché sia raggiunto l'obiettivo del miglioramento della qualità. Questo intervento multilivello ha dimostrato di poter raggiungere importanti miglioramenti di processo e di esito clinico. Il modello stimola una preliminare ampia analisi dell'ambiente in cui si voglia procedere a un piano di miglioramento della qualità e, infine, struttura un modo e pone le condizioni per affrontare il tema del miglioramento, che il senso comune dei professionisti oggi vede come una sfida molto ardua da vincere.

Il *lean thinking* può rappresentare un pungolo per chi agisce quotidianamente in un sistema organizzato? Un pungolo è uno stimolo che indirizza una scelta in modo più positivo, cambiando la situazione in cui è presa. Questa definizione ha assunto un'importanza sempre maggiore nelle organizzazioni, tanto da valere per il suo ideatore il premio Nobel per l'economia nel 2017⁽¹⁴⁾. La teoria economica classica (J.S. Mill, *A System of Logic*), e anche l'autostima del medico, considera l'*homo oeconomicus/medicus* un soggetto dotato di forte razionalità, capace di scelte logiche, di tipo matematico-probabilistico, che massimizzano i benefici e minimizzano i rischi. Questa idea della razionalità delle scelte dell'uomo è stata fortemente criticata da molte persone di rilievo, ad esempio già da John Maynard Keynes, ma anche dalla più moderna psicologia cognitiva. Daniel Kahnemann⁽¹⁵⁾, premio Nobel per l'economia nel 2002, fa conoscere quei meccanismi decisionali noti come euristiche, scorciatoie mentali, che utilizziamo quando prendiamo decisioni rapide, sulla base di poche informazioni, perché siamo spesso vittime di una rischiosa tendenza all'ottimismo (*optimism bias*). Lavoriamo nella situazione migliore? Aspettiamo un evento sentinella, che però molto probabilmente non accadrà, per cambiare? Un'associazione professionale può diventare una *nudge unit* e progettare alcuni stimoli comportamentali per incoraggiare i propri associati a valutare il grado di spreco/appropriatezza delle loro pratiche clinico-organizzative?

Lo scopo della letteratura, di questa rivista, delle società scientifiche è di esortare per una continua ricerca di prassi che migliorino la qualità di vita dei pazienti e degli staff d'assistenza. Arduo tentativo. C'è soprattutto un grande bisogno di

sollecitare il pensiero riflessivo, logico, continuando a offrire elementi di giudizio per scelte consapevoli, adeguate all'oggi e possibilmente al domani, come pare essere il caso di questo quaderno sull'appropriatezza.

Bibliografia

1. OCSE Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico. OCSE, 2018.
2. <https://www.nonsprecare.it/eraclito-contro-gli-sprechi>.
3. Vargas Llosa M. L'eroe discreto. Einaudi, 2013.
4. Toyota Production System. Muda. <https://www.leanthinking.it/cosa-e-il-lean-thinking/glossario/muda/>.
5. Krafcik JF. Triumph of the Lean Production System. Sloan Management Review 30:41-52, 1988.
6. Øvretveit J. Qualità nel servizio sanitario. Edises, 1997.
7. Womack JP, Jones DT, Roos, D. The Machine That Changed the World: The Story of Lean Production. Harper Collins, 1991.
8. Porter M. What is value in health care? N Engl J Med 363:2477-81, 2010.
9. Berwick DM. Eliminating waste in US health care. JAMA 307:1513-6, 2012.
10. Fondazione GIMBE. 4° Rapporto sulla sostenibilità del Servizio Sanitario Nazionale. www.rapportogimbe.it.
11. Slow Medicine. <https://www.slowmedicine.it>
12. <https://choosingwiselyitaly.org>
13. Huang C, Loewen P, Pelletier T, et al. Implementation of proven interventions in general medical inpatients: development and evaluation of a new quality indicator for drug therapy. Qual Saf Health Care 17:269-74, 2008.
14. Thaler RH. La spinta gentile. Feltrinelli, 2009. Edizione originale: Improving Decisions about Health, Wealth and Happiness. Yale University Press, 2008.
15. Kahnemann D. Thinking, fast and slow. Farrar, Straus and Giroux; Mac Millan, 2011.

Una legge per non sprecare

A law not to waste

M.C. Gadda^{1,2}

¹Ingegnere gestionale, ²Componente della Commissione Agricoltura della Camera dei Deputati – XVIII legislatura. Promotrice e prima firmataria della legge 166/2016, cosiddetta “anti-sprechi”.

Corresponding author: gadda_m@camera.it

Nella cultura non scritta del nostro Paese, tramandata da sempre all'interno delle nostre comunità, troviamo il recupero e il riuso delle eccedenze alimentari e dei beni di prima necessità. La qualità delle materie prime, unitamente alla sapienza e alla capacità nella trasformazione, sono una caratteristica distintiva delle produzioni agroalimentari italiane. L'accesso a una corretta e sana alimentazione è un diritto primario dell'uomo, e il cibo diventa un fortissimo strumento di coesione sociale, nonché di promozione culturale.

L'agenda 2030 sottoscritta anche dall'Italia, se perseguita attraverso politiche concrete e di sistema, può diventare il primo vero strumento di benessere e crescita mai raggiunto dall'umanità su scala globale. Ridurre le disuguaglianze, sconfiggere fame e povertà, lavorare affinché salute e benessere possano riguardare fasce più ampie della popolazione, sono tutti obiettivi non più prorogabili.

La legge 166 del 2016¹ nasce pertanto in un contesto culturale favorevole, e all'interno di una riflessione più ampia che riguarda la crisi del modello economico lineare 'estrai-produci-consuma-getta'. Questo sistema si basa sull'accessibilità di grandi quantità di risorse ed energia e, sul fronte occupazionale, su una automazione spinta.

È necessario pertanto guidare la transizione dal modello lineare ad un modello circolare, includendo tutte le fasi – dalla progettazione, alla produzione, al consumo, fino alla destinazione a fine vita – minimizzando scarti e perdite con cicli più efficienti, ponendo attenzione alla prevenzione delle esternalità ambientali negative e alla realizzazione di nuovo valore sociale e territoriale. Il modello circolare, sul fronte occupazionale, puntando sull'allungamento del ciclo di vita dei prodotti e del loro valore, è quindi un modello basato sui servizi, sulla manutenzione, sulla tecnologia, e sulla conoscenza.

Con la legge cosiddetta “antisprechi” si sperimenta per la prima volta in una ottica di sistema il modello di economia circolare, attraverso la valorizzazione della “filiera del dono”. Il fenomeno dello spreco è molto articolato, ed è necessario prevedere politiche e buone pratiche di prevenzione e ottimizzazione nel processo produttivo, distributivo e logistico, così come nel modello culturale sottostante accrescendo la consapevolezza dei cittadini e degli operatori.

Il recupero e la donazione rappresentano pertanto un tassello importante, all'interno di un quadro assai complesso che fotografa all'inter-



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation M.C. Gadda (2019). Una legge per non sprecare. JAMD Vol. 22/4

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received October, 2019

Accepted October, 2019

Published November, 2019

Copyright © 2019 Gadda et al. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding The Author received no specific funding for this work.

Competing interest The Author declares no competing interests.

no della filiera produttiva beni con differenti gradi di recuperabilità e riutilizzo. Una quota importante di spreco avviene all'interno delle mura domestiche, ed è necessario pertanto favorire percorsi di educazione, formazione, informazione ed educazione dei cittadini rispetto alle migliori pratiche per conservare e utilizzare alimenti e farmaci. Le disfunzioni gestionali o persino geopolitiche (pensiamo ad esempio agli effetti che i dazi possono avere sulle produzioni) che determinano le eccedenze nella filiera produttiva, sono aggravate anche dalle abitudini di acquisto e di consumo dei cittadini. Acquistare e ordinare più del dovuto, scartare prodotti sulla base delle mere caratteristiche estetiche e non della salubrità o idoneità di utilizzo, pretendere a fine giornata di trovare all'interno dell'esercizio di vendita la stessa gamma disponibile in apertura, possono essere aggravanti nella bilancia dello spreco se appunto non si imposta un sistema in grado di assegnare "nuova vita" a beni che semplicemente perdono il loro valore commerciale ma continuano a preservare la loro funzione.

L'impianto della legge 166 è stato espressamente pensato per consentire di reinserire beni rimasti invenduti o inutilizzati in una filiera virtuosa, quella del dono a fini di utilizzo e consumo umano (anche animale, in una gerarchia di riutilizzo). Da questo punto di vista, l'aspetto educativo, l'efficienza nella gestione, il rispetto delle corrette prassi igienico sanitarie, il mantenimento della catena del freddo e del caldo, sono requisiti fondamentali per rendere davvero fattiva la collaborazione tra mondo profit e non profit.

L'Italia rappresenta un modello virtuoso da questo punto di vista, nelle buone pratiche sul territorio così come dal punto di vista legislativo. È altresì molto interessante osservare come ad ogni evoluzione normativa, sia sempre seguito un miglioramento nel modello organizzativo di recupero, nei quantitativi e nella varietà di beni sottratti allo spreco. Le prime norme fiscali riguardanti le donazioni risalgono infatti ai primi anni '90, ma il vero salto di qualità si è raggiunto con la legge del 2003 detta del "Buon Samaritano", fino ad arrivare alla legge 166/2016 detta "antisprechi", che ha innescato un processo virtuoso di economia circolare e stimolato il recupero anche in aree del Paese dove questo fenomeno era meno diffuso. Grazie alla legge 166 sono aumentati i punti di recupero, ma anche la varietà dei beni a partire dai prodotti più complessi da recuperare come gli alimenti cotti, i cibi freschi e freschissimi, oltre ovviamente ai prodotti a lunga conservazione.

La norma infatti, con i suoi 19 articoli, reca semplificazioni amministrative e fiscali volte al recupero e

successivo riutilizzo di beni di prima necessità per le famiglie, quali alimenti, farmaci, prodotti destinati all'igiene e alla cura della persona e della casa, integratori alimentari, biocidi, presidi medico chirurgici e prodotti farmaceutici, ma anche prodotti di cartoleria e di cancelleria. Grazie all'ultimo ampliamento nella legge di Bilancio del 2018, si è proseguito inoltre sulla strada della semplificazione burocratica e fiscale, includendo tra i donatori tutti gli enti iscritti nel costituendo registro unico nazionale, ad esempio associazioni di promozione sociale, organizzazioni di volontariato, enti filantropici, cooperative ed imprese sociali. Per quanto riguarda i farmaci, è stata ampliata la platea dei donatori, includendo le farmacie, le parafarmacie, i grossisti, e le aziende titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio di farmaci.

Le eccedenze si generano infatti nel comparto agroalimentare, così come nel settore farmaceutico e in altre categorie merceologiche. La decisione di ampliare le disposizioni a un paniere così ampio di beni è determinata dal fatto che i bisogni delle persone e delle famiglie sono complessi ed interconnessi: alimentazione sana e varia, farmaci e cure adeguate, igiene personale e ambiente di vita salubre, sono condizioni essenziali legate al benessere della persona. A breve, ci saranno anche i libri (l'ampliamento è stato già votato alla Camera dei Deputati, e attende la conferma dell'aula del Senato). L'estensione delle misure ed agevolazioni ad altri prodotti oltre agli alimenti, infine, trova la sua ratio nel fatto che la legge 166 del 2016 non è stata scritta soltanto per "recuperare delle cose", bensì per dare risposta in modo sussidiario ad un bisogno sociale attraverso l'impegno del terzo settore, la responsabilità sociale d'impresa e il coordinamento con le istituzioni pubbliche territoriali².

La povertà ha tante facce, e tra queste vi è anche la povertà sanitaria.

Per quanto riguarda la situazione in Italia, come reca il rapporto di Banco Farmaceutico sulla povertà sanitaria, il basso reddito a disposizione delle famiglie in condizioni di indigenza ha conseguenze dirette sulle spese sanitarie a loro carico e sulla possibilità di prevenzione. Le famiglie povere destinano infatti solo il 2,54% della loro spesa totale, a fronte della media di 4,49%, e i numeri peggiorano con la maggiore numerosità del nucleo familiare.

Con una normativa avanzata come quella sulle donazioni e sul recupero delle eccedenze per solidarietà sociale, abbiamo quindi provato a dare un sostegno alle famiglie in difficoltà. Si tratta di un unicum nel panorama legislativo, in grado di prevedere

le stesse disposizioni per prodotti diversi, ed è un esempio riconosciuto a livello internazionale grazie anche alle buone pratiche che si sono sviluppate su questo versante in Italia, così come all'estero sul fronte della cooperazione internazionale. Dal maggio 2018 e giugno 2019, ad esempio, la donazione da parte di molte aziende farmaceutiche ha consentito di inviare dall'Italia oltre 148.176 confezioni di medicinali destinati a 24 strutture assistenziali e sanitarie nei fronti di guerra in Afghanistan, Libano, Niger, Libia, Kosovo, Gibuti e Somalia. Questo esempio virtuoso, ed unico al mondo, nasce dall'accordo di collaborazione tra Banco Farmaceutico, Comando Operativo di vertice Interforze e Ordinariato militare italiano, che si aggiunge alle altre iniziative innovative promosse da enti del terzo settore territoriali e nazionali come Croce Rossa Internazionale, Caritas, Banco Alimentare.

La legge 166/2016, che ha in gran parte anticipato il dibattito in corso in Europa, rappresenta di fatto quindi un primo modello di legislazione circolare, riguardando l'intera filiera di produzione, distribuzione e consumo finale dei beni e la rilevanza socio-economica del sistema. Introduce per la prima volta un preciso sistema di definizioni, e il nascente osservatorio ministeriale potrà finalmente monitorare con maggiore precisione e dettaglio un fenomeno studiato da anni, ma spesso basato su ricerche poco confrontabili e oggettive. La legge 166 risulta inoltre l'unica norma ad oggi pienamente coordinata con la Riforma del Terzo Settore, e sono certa che da una sempre maggiore professionalizzazione del mondo del non profit sapranno arrivare risultati ancora più ambiziosi anche relativamente al recupero delle eccedenze per solidarietà sociale.

La chiave di successo della legge 166 del 2016 riguarda la sua multisettorialità e finalità, definendo per la prima volta e in modo formale i termini di "spreco" ed "eccedenza", e assegnando a quest'ultima un ruolo prioritario. Lo spreco è nella sostanza un rifiuto e come tale deve essere gestito, l'eccedenza riguarda invece una molteplicità di prodotti idonei per il consumo che per diverse ragioni perdono il loro valore commerciale o non vengono nemmeno immessi sul mercato. La norma puntualizza inoltre un concetto fondamentale, la differenza esistente tra data di scadenza e termine minimo di conservazione, e consente la donazione dei prodotti prossimi alla scadenza e dei prodotti che hanno superato il termine indicato come preferibile per il consumo purché siano garantite l'integrità dell'imballaggio primario e le idonee condizioni di conservazione. È altresì consentito il recupero dei prodotti sequestrati.

Il recupero e la successiva donazione sono guidati da una gerarchia di utilizzo, assegnando priorità al consumo umano, al sostegno vitale degli animale, e soltanto in ultima istanza la destinazione a rifiuto. Risulta pertanto fondamentale che all'interno della filiera produttiva così come nella successiva "filiera del dono" siano sempre rispettate corrette prassi operative al fine di garantire la sicurezza igienico-sanitaria.

La norma non definisce una lista chiusa di alimenti, ma lega la recuperabilità e successiva cessione al rispetto delle norme del pacchetto igiene. Migliaia di enti sono infatti impegnati nel recupero di prodotti come gli alimenti cotti, la frutta e la verdura, il pescato, i cibi freschissimi, il pane, i prodotti finiti della panificazione, da una molteplicità di donatori della intera filiera produttiva, distributiva e della somministrazione. Allo stesso tempo attraverso il recupero dei farmaci, disinfettanti, cerotti e garze in eccesso, è possibile rispondere alle necessità di cura di quanti sono in una situazione di bisogno. Una politica che mette al centro la dignità della persona nella sua complessità anche attraverso una presa in carico che avviene attraverso il Terzo Settore e le politiche di inclusione sociale.

La donazione di prodotti in eccedenza o non utilizzati, è stata vissuta in passato dalle imprese come una scelta costosa e costellata da oneri burocratici. Oggi grazie alla legge 166/2016 si sono coordinate disposizioni civilistiche, fiscali, igienico-sanitarie e si è definito un quadro normativo chiaro ed estremamente semplificato.

Possono donare eccedenze e beni inutilizzati, tutte le attività commerciali, piccole o grandi che siano, le quali operino in una delle fasi della raccolta, della produzione, della trasformazione, della distribuzione e della somministrazione di prodotti. Si collocano quindi tra questi soggetti, a mero titolo esemplificativo: le imprese della grande distribuzione, i punti vendita, i piccoli esercizi commerciali, la ristorazione organizzata e collettiva, i produttori artigianali o industriali, i mercati ortofrutticoli. Per quanto riguarda i farmaci come già anticipato, la categoria dei donatori include le farmacie, le parafarmacie, i grossisti, le aziende titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio di farmaci.

Da un punto vista sistematico, va evidenziato il nesso che lega la Legge antisprechi con la riforma del Terzo settore, completata grazie al Codice introdotto dal D.Lgs. n. 117/2017. Sotto questo profilo, è importante approfondire anche le connessioni tra l'art.16 della Legge n. 166/2016 e l'art. 83 del Codice, che regola le erogazioni liberali a favore degli enti

del Terzo settore (ETS), ivi incluse quelle in natura effettuate dalle imprese.

La norma, a differenza delle precedenti disposizioni, contiene una disciplina tributaria completa delle cessioni gratuite, con contestuale abrogazione delle disposizioni contenute in altre leggi o atti equipollenti. Ai fini delle imposte dirette, le cessioni gratuite di prodotti alimentari, farmaceutici e di altra natura, alla cui produzione e scambio è diretta l'attività di impresa, non si considerano operazioni estranee all'attività del cedente, qualora effettuate a fini di solidarietà sociale senza scopo di lucro. In questo modo, la cessione dei beni non genera un ricavo imponibile, ferma restando la deducibilità dei costi sostenuti dal cedente. In materia di IVA, invece, le cessioni gratuite di prodotti alimentari non idonei alla commercializzazione o in prossimità di scadenza a favore di soggetti del Terzo settore sono assimilate alla loro distruzione, salvaguardando la detrazione dell'IVA a monte.

La leva fiscale riguarda anche la riduzione della tassa sui rifiuti nei confronti delle utenze non domestiche che cedono a titolo gratuito beni per solidarietà sociale. È concessa infatti facoltà all'ente locale, nell'ambito delle sue possibilità, di applicare un coefficiente di riduzione della tariffa proporzionale alla quantità, debitamente certificata, dei beni e dei prodotti ritirati dalla vendita e oggetto di donazione. Sono moltissimi i comuni che hanno applicato questa norma, con una concentrazione maggiore nel centro nord. Dovremo lavorare affinché questa buona pratica venga condivisa su tutto il territorio nazionale.

Da un punto di vista procedurale, la Legge 166 del 2016 preserva le proprie finalità sociali senza eccedere negli adempimenti. Il monitoraggio delle cessioni è attestato da un documento di trasporto o atto equipollente progressivamente numerato; l'invio telematico all'Amministrazione finanziaria entro la fine del mese in cui la cessione è stata realizzata, è escluso per le singole cessioni gratuite di valore inferiore a 15mila Euro o di beni alimentari facilmente deperibili. In parallelo, il beneficiario è tenuto a predisporre una dichiarazione trimestrale da consegnare all'impresa cedente, con gli estremi dei documenti di trasporto relativi ai beni ricevuti,

attestando il proprio impegno ad utilizzarli direttamente in conformità alle finalità istituzionali ed a fini di solidarietà sociale senza scopo di lucro.

La legge integra inoltre la composizione e le funzioni del Tavolo permanente di coordinamento istituito presso il Ministero delle Politiche Agricole, Alimentari e Forestali, e del Turismo, a cui partecipano imprese della filiera produttiva ed Enti del Terzo Settore. La presenza del Tavolo è stata fondamentale per monitorare gli effetti della legge durante il suo primo anno di applicazione, e per valorizzare progetti innovativi sul territorio nazionale anche attraverso i bandi definiti con le risorse stanziato dalla legge 166 del 2016 e che mi sto impegnando a fare riconfermare nella legge di bilancio di imminente discussione. In ultimo il provvedimento promuove inoltre misure di sensibilizzazione dei cittadini, attraverso campagne informative, educative e di formazione anche attraverso il servizio pubblico radio televisivo, buone pratiche come la cosiddetta "doggy bag" nell'ambito della ristorazione collettiva e organizzata. Sebbene la legge "antispreco" intervenga a valle, quando l'eccedenza si è ormai già generata, la pratica di questi tre anni ha messo in luce il grande "effetto leva" determinato dalla donazione. Le imprese che hanno inserito in modo stabile la donazione all'interno delle politiche aziendali hanno migliorato la gestione dei magazzini, dei processi produttivi e logistici, piuttosto che la motivazione dei propri dipendenti. Non dimentichiamo poi il ruolo culturale di una norma, che dalla sua entrata in vigore ha stimolato l'interesse delle persone, la diffusione di buone pratiche territoriali, e progetti nelle scuole. A maggiore ragione, agire in modo integrato sulla prevenzione e sulla consapevolezza del fenomeno nelle abitudini dei cittadini è davvero un investimento per il nostro futuro.

In altri termini, sprecare non ha senso dal punto di vista economico, ambientale e sociale. Prevenire, recuperare e donare, è un bene per tutti!

Sitografia

1. <https://www.normattiva.it>.
2. <http://www.iononsprecoerche.it>.

PUNTO DI VISTA

Sulla Sugar Tax

About Sugar Tax

R. Fornengo¹

¹Consigliere Nazionale A.M.D.

Corresponding author: riccardo_fornengo@yahoo.it

Il Governo italiano nella sua proposta di “legge finanziaria o di bilancio” intende introdurre la *Sugar Tax* sulle bevande zuccherate. Si spera che, in sede di dibattito parlamentare, questo provvedimento venga confermato. Inizialmente la proposta era quella di una tassa sulle bevande zuccherate che sui prodotti da forno che ricadono sotto la categoria “merendine”.

Di fronte a questa proposta del governo alcuni partiti e parte dell’industria alimentare hanno fatto pressioni per ottenerne il ritiro, paventando che essa avrebbe potuto comportare un serio pericolo per i livelli di occupazione e, anche, una qualche limitazione alla libertà individuale. A causa di tali pressioni la proposta della “tassa sulle merendine” è stata ritirata.

Se si possono parzialmente comprendere le proteste dell’industria alimentare che si vede colpita economicamente, meno si riesce a capire la posizione di quei partiti che si sono opposti alla tassa visto che l’obiettivo della *Sugar Tax* è la salute collettiva.

Da tempo in molti paesi del mondo sono stati introdotti dei disincentivi per ridurre la quantità di zucchero che i cittadini assumono con l’alimentazione con ottimi risultati sull’obesità, sul diabete e sulle complicanze cardio-vascolari.

La *Sugar Tax* sulle bevande zuccherate, andando a colpire – come già accade in altri paesi – la quantità di zucchero presente nelle bevande, ottiene due risultati:

- 1) una riduzione del loro consumo a favore di bevande che contengono meno zucchero e verso il consumo di acqua,
- 2) uno stimolo nei confronti dell’industria alimentare a produrre prodotti meno zuccherati.

La pandemia di obesità e di diabete esplosa nella seconda metà degli anni ’70 del secolo scorso sta, forse solo in questi ultimi anni, riducendo la sua crescita esponenziale; il legame, anche diretto, con le bevande zuccherate e con i cibi ricchi di zuccheri liberi (così come per le malattie cardiovascolari) è supportato da autorevoli dati di letteratura e sul tema più volte si è espressa l’Organizzazione Mondiale della Sanità.

L’introduzione della *Sugar Tax* non dovrebbe dunque essere vissuta come l’invadenza di uno stato etico ma come una corretta azione protettiva nei confronti dei cittadini sul lungo periodo.

Del resto, la responsabilità di corrette scelte alimentari non può essere solo e unicamente a carico dei singoli cittadini in quanto spesso essi non sono adeguatamente formati e informati circa le procedure della produzione industriale, sulle norme che la regola-



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation R. Fornengo (2019). Sulla Sugar Tax. JAMD Vol. 22/4

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received October, 2019

Accepted October, 2019

Published November, 2019

Copyright © 2019 Fornengo. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding The Author received no specific funding for this work.

Competing interest The Author declares no competing interests.

no e sulle conseguenze che possono avere opzioni sbagliate.

Il governo dunque deve sia favorire un miglioramento della consapevolezza delle scelte alimentari dei cittadini attraverso l'educazione e l'informazione sia, tramite un'adeguata legislazione, indirizzare la produzione industriale alimentare verso prodotti più sicuri per la salute dei cittadini.

A.M.D. ha aderito alla petizione lanciata da "Il Fatto Alimentare" per l'introduzione in Italia della *Sugar*

Tax consultabile alla pagina <https://ilfattoalimentare.it/wp-content/uploads/2018/10/Lettera-aperta-al-Ministero-della-salute.pdf>.

Bibliografia

Malik VS et al. *Circulation* 139:2113–2125, 2019.

Collin LJ et al. *JAMA Network Open* 2:e193121, 2019.

Mullee A et al. *JAMA Inter Med*, 2019.

NEWSLETTER**N. 27****ANNALI AMD****Coordinatore**
Valeria Manicardi**Componenti**
Alberto Rocca
Salvatore De Cosmo
Gennaro Clemente
Roberta Manti
Paola Pisanu**Referenti del CDN**
Alberto Agliandolo
Paolo Di Bartolo**Altri referenti**
Danila Fava:
referente per la cartella clinica
Giacomo Vespasiani:
referente per il Full Data Circle
Antonio Nicolucci e Maria Chiara Rossi:
referenti per le elaborazioni dati
Carlo Giorda:
referente per le Monografie Annali
Cristina Ferrero:
segreteria Gruppo Annali**Newsletter ANNALI AMD**

Cari Soci,
la nuova Campagna Annali procede con uno strepitoso successo.

Al 15 ottobre 2019 sono risultati ben 249 i centri che hanno inviato i dati.

Il risultato è strabiliante considerando tutte le novità procedurali (nuova cartella, nuovo software di estrazione, nuovi indicatori) che hanno caratterizzato questa edizione e le procedure di attivazione dei Comitati Etici e le richieste di cambio PI che hanno richiesto mesi di lavoro intenso. Un immenso grazie a tutte le persone di AMD, Coresearch e Meteda che hanno contribuito a questo successo.

Una prima elaborazione dei nuovi dati verrà presentata nel corso del prossimo congresso AMD di Padova, nell'ambito della sessione dedicata al progetto e prevista il giorno Venerdì 29 Novembre alle ore 18,45. Mi raccomando, non mancate!

Ci sono state 65 nuove adesioni alla campagna Annali, di cui 31 hanno ancora l'iter di approvazione in corso, abbiamo deciso di prolungare la raccolta dati fino al giorno **8 Dicembre 2019**. Ci sono anche centri con la riattivazione in corso o con i contratti con l'azienda in sospeso. Per tutti questi centri restiamo in attesa dei dati: i centri che avranno inviato i dati entro questo termine saranno inclusi nell'elenco autori della prossima pubblicazione Annali la cui uscita è prevista entro i primi mesi del 2020. Lo sforzo organizzativo per questa campagna Annali è stato grande e il risultato in termini di numero di centri aderenti molto lusinghiero. In questi anni sono stati molti gli accorpamenti di molti servizi, per cui ci attendiamo che il numero di pazienti inclusi nella raccolta dati sia anche superiore a quanto la numerosità dei servizi aderenti potrebbe fare ritenere.

Nel ringraziare il grande lavoro fatto dai Tutor Regionali per la campagna Annali, rinnoviamo a ciascuno di loro ed anche ai Presidenti Regionali l'invito a organizzare *incontri regionali per il miglioramento* della compilazione della cartella clinica SDC: la campagna "*dati Puliti*" è il nostro secondo importante obiettivo, così da avere sempre più dati del real word che ci restituiscono una fotografia affidabile e ricca di dettagli sulla assistenza erogata alle persone con Diabete nella rete dei servizi di Diabetologia in Italia.

IMPORTANTE**La campagna di reclutamento dei centri Annali AMD continua anche dopo il termine di questa campagna di raccolta dei dati.**

Aderire al più presto è fondamentale per concludere l'iter del comitato etico (l'approvazione una volta ottenuta dura 10 anni) ed essere pronti per la prossima raccolta Annali.

Per partecipare agli Annali AMD scaricare il **Modulo di adesione** disponibile al link:

<https://aemmedi.it/annali-amd/>

In caso di necessità di cambio PI – per pensionamento o cambio sede del precedente responsabile – inviare una richiesta per e-mail ad annali-amd@aemmedi.it.

PROSSIME MONOGRAFIE IN USCITA

Titolo	Obiettivi
Qualità di cura in base al genere nel DM2	<ul style="list-style-type: none"> • Mostrare, a distanza di 7 anni dall'ultima valutazione, come si è evoluta la qualità della cura per genere in Italia dal 2011 al 2016; • Valutare i nuovi Indicatori AMD in un'ottica di genere; • Dare informazioni su possibili disparità di genere nel trattamento farmacologico, in virtù dell'immissione sul mercato negli ultimi anni di nuove classi di farmaci ipoglicemizzanti.
Profili di utilizzo della terapia insulinica, caratteristiche cliniche e livello di controllo metabolico nel diabete di tipo 2	<ul style="list-style-type: none"> • Valutare la percentuale di pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 (DM2) in terapia insulinica e il loro livello di controllo metabolico; • Descrivere le caratteristiche epidemiologiche e le complicanze associate in relazione al trattamento insulinico; • Fare un focus sui bisogni assistenziali della popolazione trattata con insulina in base al tipo di schema insulinico.
Qualità di cura del DM2 nelle Regioni	<ul style="list-style-type: none"> • Mostrare analogie e differenze tra le Regioni nelle caratteristiche socio-demografiche e cliniche dei pazienti con DM2 e negli indicatori di qualità della cura relativi all'anno 2016; • Valutare come all'interno di ciascuna Regione si sia evoluta tra il 2011 ed il 2016 la rappresentatività del campione analizzato e la qualità dell'assistenza erogata dai servizi di diabetologia; • Fornire alle singole Regioni uno strumento operativo sul quale identificare le aree prioritarie di intervento e le strategie di benchmarking.

LE NUOVE SFIDE DEL GRUPPO ANNALI

- Aumentare la rappresentatività dei dati in tutte le regioni, specie in quelle in cui l'adesione dei centri è ancora bassa.
- Aumentare la conoscenza degli strumenti messi a disposizione sul sito Annali per il miglioramento della qualità dei dati.
- Promuovere attività di formazione e di benchmarking all'interno delle singole regioni.
- Aumentare in particolare la registrazione standardizzata delle complicanze, delle ipoglicemie, dei presidi e delle tecnologie.
- Aumentare l'attitudine dei centri a scaricare sulla cartella i dati del glucometro.

La rete di ricerca



NEWSLETTER N. 41 OTTOBRE 2019

Carissimi,
eccoci al consueto aggiornamento sulle attività della Rete di ricerca AMD.

STUDIO DYDA 2 TRIAL

Il 1° aprile 2019 si è concluso il follow up dello studio con l'ultima visita dell'ultimo paziente incluso.

La relazione tra scompenso cardiaco, diabete e farmaci ipoglicemizzanti è, come tutti ormai ben sappiamo, un "hot topic" della ricerca in campo diabetologico. Lo studio DYDA, condotto da AMD in collaborazione con ANMCO, si è proposto di valutare l'effetto di un DPP4i (linagliptin 5 mg/die) rispetto al placebo su alcuni importanti parametri ecocardiografici indicativi di scompenso cardiaco, sia al basale che dopo follow-up. DYDA è uno studio nazionale multicentrico di fase III, randomizzato in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli, che ha reclutato oltre 200 pazienti con un follow-up di 48 settimane.

Questo importante studio è giunto quindi a conclusione ed il rationale e protocollo dello studio sono stati pubblicati su Cardiovascular Drugs & Therapy (Giorda CB et al. Effects of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Linagliptin on Left Ventricular Dysfunction in Patients with Type 2 Diabetes and Concentric Left Ventricular Geometry (the DYDA 2TM Trial). Rationale, Design, and Baseline Characteristics of the Study Population. Cardiovasc Drugs Ther. 2019 Aug 15. doi: 10.1007/s10557-019-06898-6. [Epub ahead of print]).

Si sta inoltre lavorando alla stesura del lavoro con i risultati finali del trial.

Questi dati e parte dei risultati saranno presentati in una sessione dedicata al prossimo Congresso Nazionale di Padova, pertanto vi aspettiamo numerosi!

Nel frattempo, un grazie doveroso va a tutti coloro che hanno contribuito alla conclusione dello studio e che si sono impegnati con costanza. È davvero un bel traguardo per AMD, che produrrà senz'altro importanti evidenze scientifiche.

STUDIO GENIR

Gli effetti extraglicemici dei GLP1RAs sono descritti in letteratura in modo sempre più consistente e gli studi di *real world* sembrano confermare in larga parte queste evidenze. Tuttavia, nella pratica clinica, non tutti i pazienti sono uguali e rispondono allo stesso modo



Copyright © 2019 AMD. This is an open access dataset edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

a questa classe di farmaci, pertanto lo studio GENIR si è proposto di indagare i predittori clinici e genetici di risposta sul peso e sui principali marcatori di rischio cardiovascolare in pazienti in trattamento

con GLP1RAs. Tali informazioni, ad oggi, non sono ancora disponibili nella letteratura scientifica. Anche il reclutamento dello studio GENIR (Figura 1) volge ormai a conclusione, con l'obiettivo di

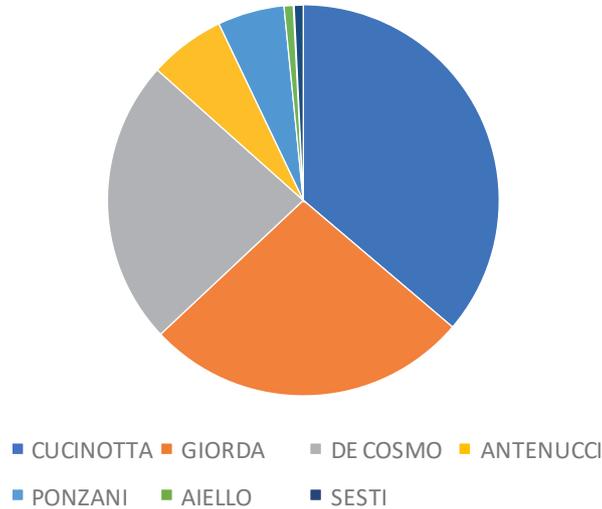


Figura 1 | Pazienti totali.

includere 150 pazienti entro fine ottobre 2019. Di oltre la metà, sono già disponibili anche i dati al follow-up di 12 mesi (Figura 2).

Il programma è quindi di concludere le visite di follow-up (V2) entro ottobre 2020. Nel frattempo verranno analizzati i dati al basale e presentato il disegno dello studio.

Cogliamo l'occasione di questa newsletter per sollecitare i centri che ancora non hanno aggiornato i dati nelle CRF, di farlo il prima possibile.

Vi ricordiamo di seguito i codici di spedizione per le chiamate ai corrieri:

cod n. 011439813 per chi utilizza corriere TNT

cod n.105143808 per chi utilizza corriere DHL

Entrambi i codici sono intestati al laboratorio Synlab Verona

La rete di ricerca si è arricchita di due progetti, già approvati ed in corso di finanziamento, lo studio MODY2 e lo studio Osteodiab, di seguito riassunti, ed un nuovo studio su obesità, gravidanza e diabete (responsabile scientifico prof.ssa Lapolla, Padova), è in fase di approvazione.

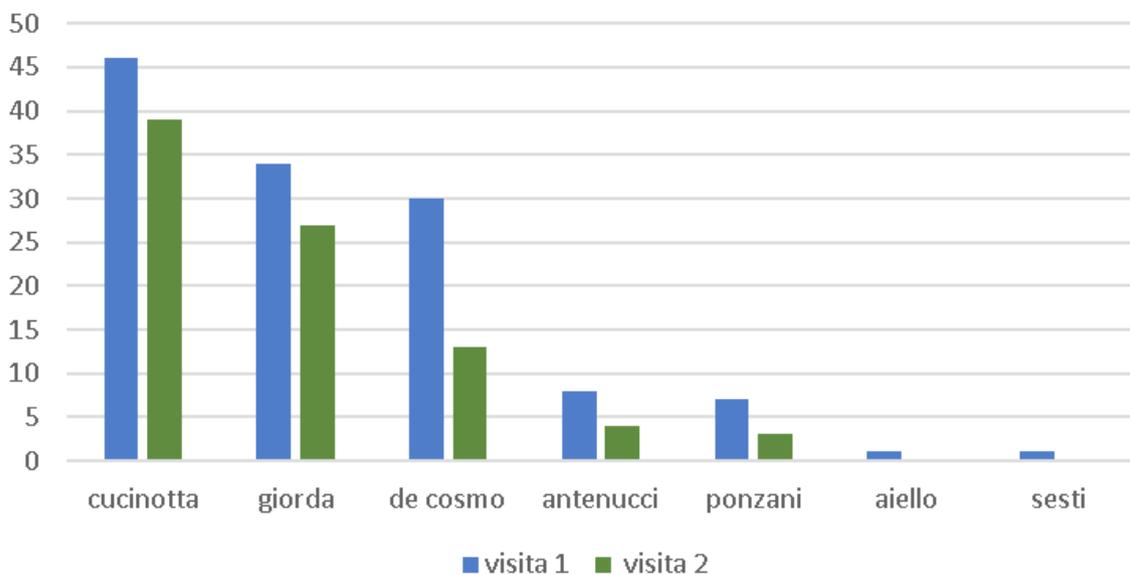


Figura 2 | Visite basali e finali.

STUDIO MODY2

MODY2 (responsabile scientifico prof.ssa Angela Napoli, Roma) è uno studio osservazionale multicentrico, che prevede l'identificazione di pazienti affetti da questo tipo di diabete monogenico sfruttando lo screening per diabete gestazionale che si effettua durante la gravidanza, proponendosi inoltre di valutare gli outcomes materno-fetali in questa condizione. Il finanziamento è stato ormai predisposto e lo studio sta per partire.

OSTEODIAB

Lo studio Osteodiab (responsabile scientifico prof. Salvatore Corrao, Palermo) affronta invece il tema attualissimo del rischio di frattura nel diabete, sia di tipo 1 che di tipo 2. Lo studio, che ha già ottenuto l'approvazione dal Comitato etico di Palermo, verrà condotto presso diversi centri di diabetologia in Sicilia e si propone di valutare diverse variabili cliniche, misure

di densità ossea e markers specifici del metabolismo osseo correlandoli al rischio di frattura, calcolato tramite algoritmi validati. Anche per questo studio sono in fase di definizione gli ultimi aspetti legati alle norme privacy ed al finanziamento. Si spera quindi che possa essere avviato a breve.

Il gruppo Rete Ricerca insieme a Fondazione AMD sta anche elaborando uno schema di flusso per agevolare la presentazione di progetti di ricerca dei soci AMD che volessero coinvolgere la rete, ma di questo verrete aggiornati nelle prossime puntate.

Infine, permettetemi di ringraziare tutti voi ed AMD per avermi dato questa splendida opportunità ed Elisa Nada per il costante e puntuale supporto. Lavorare per Rete Ricerca è stato davvero un onore ed un gran piacere!

A presto,

Giusi Russo