

Le news di questo numero

tratte dal sito AMD www.infodiabetes.it

a cura di Marco Gallo

mgallo4@cittadellasalute.to.it

SCDU Endocrinologia Oncologica,
Azienda Ospedaliera Città della Salute
e della Scienza di Torino - Molinette

Il Giornale di AMD, 2013;16:215-220



Modelli assistenziali ed esiti in diabetologia

Impatto del sistema organizzativo dell'assistenza diabetologica su morbilità e mortalità del paziente diabetico

(Roberta Manti)

20 luglio 2012 – È noto che l'assistenza diabetologica non è fornita in modo uniforme in tutti i paesi del mondo, e che la mancanza di sistemi di cura organizzati per i soggetti diabetici si associa ad un peggior andamento del compenso metabolico e a una maggiore necessità di cure ospedaliere⁽¹⁾.

Uno studio recentemente pubblicato sulla rivista PLoS One⁽²⁾, condotto da un gruppo di clinici ed epidemiologi della Regione Piemonte guidato dal Dott. C.B. Giorda (Torino), ha valutato l'ipotesi che differenti tipologie di cura del diabete e differenti modalità di aderenza alle linee-guida possano incidere su outcome clinici pesanti come la mortalità e l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori.

Sono stati seguiti, dal 1° gennaio 2003 al 31 dicembre 2006, 31.104 soggetti affetti da diabete selezionati dalla popolazione residente nella città di Torino sulla base di tre fonti: schede di dimissione ospedaliera con diagnosi primaria o secondaria di diabete; prescrizione di farmaci antidiabetici; elenco dei soggetti esenti dal pagamento di farmaci o ausili necessari per la cura del diabete (es. siringhe/strisce reattive per la determinazione della glicemia capillare). La popolazione studiata è stata suddivisa in quattro classi, secondo il "livello di cura" fornito per il diabete: pazienti seguiti solo dal medico di medicina generale (MMG) senza aderenza alle linee-guida (LG); pazienti seguiti sia dal MMG sia nei Servizi di Diabetologia, ma con scarsa aderenza alle LG; pazienti seguiti dal MMG e non da specialisti diabetologi, ma con buona aderenza alle LG; ed infine pazienti seguiti sia dal MMG sia nei Servizi di Diabetologia con adeguato rispetto delle LG.

Lo studio ha dimostrato che i pazienti con il più basso livello di cura (MMG senza aderenza alle LG) presentavano un RR significativamente superiore di mortalità per tutte le cause (RR 1,72; IC95% 1,57-1,89), di mortalità cardiovascolare (RR 1,74; IC95% 1,50-2,01) e persino di mortalità per neoplasie (RR 1,35; IC95% 1,14-1,61), rispetto ai soggetti classificati nel più alto livello di cura (MMG più Servizio di Diabetologia con aderenza alla LG). Lo stesso fenomeno era evidente per gli eventi cardiovascolari maggiori, con un incremento di circa il 30% di IMA e ictus e un RR ancora più elevato di amputazione degli arti inferiori (RR 2,03; IC95% 1,26-3,28).

Dallo studio emerge con forza un evidente legame tra fattori organizzativi (tipo e qualità dell'assistenza diabetologica) e outcome clinici del paziente diabetico. Essere seguiti presso strutture diabetologiche specialistiche integrate con l'attività del MMG risulta protettivo su tutti gli esiti analizzati, a patto che vengano rispettate le LG; questi risultati potrebbero essere

attribuiti da una parte ad una migliore sorveglianza del paziente diabetico (che giustificherebbe almeno in parte anche la ridotta mortalità per tumori), dall'altra ad un maggiore effetto di questo tipo di assistenza sullo stile di vita del paziente, altro fattore determinante nella riduzione di morbilità e mortalità nel diabete.

1. Diabet Med 2006;23(4):377-383.
2. PLoS One. 2012;7(4):e33839. Epub 2012 Apr 3.

Assistenza diabetologica nel Regno Unito: necessari maggiori investimenti

17 settembre 2012 – Due articoli ravvicinati della giornalista Ingrid Torjesen, opinionista per la rubrica "News" del British Medical Journal, puntano il dito contro il sistema sanitario britannico e l'assistenza ai soggetti diabetici, soprattutto quella intraospedaliera.

Nel primo⁽¹⁾, viene sottolineato come oltre la metà delle persone con diabete non sia regolarmente sottoposta ai nove controlli raccomandati dal sistema sanitario nazionale (NHS, National Health Service) e dal NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence): glicemia, pressione arteriosa, colesterolemia, peso, funzionalità renale (con esami ematici e urinari), screening retinico, ispezione del piede e degli arti inferiori, e consuetudine al fumo. È quanto emerge dall'analisi dei dati di Diabetes UK, rapporto annuale sullo stato dell'arte dell'assistenza diabetologica nel Regno Unito. La percentuale calcolata di soggetti non a target glicemico (indicatore di outcome intermedio) è del 40% per gli adulti, e addirittura dell'85% per i minori (secondo gli Annali AMD 2010, le stime corrispondenti per l'Italia erano d'altronde del 56 e 76%). Tali risultati espongono la popolazione a un'elevata incidenza di complicanze prevenibili (insufficienza renale, cecità, amputazioni, ictus) in grado di ridurre l'aspettativa e la qualità di vita, e che risulta incidano per l'80% delle ingenti spese che il governo deve sostenere per il capitolo "Diabete". Una quantità di denaro definita "colossale" che rischia di far affondare i sistemi sanitari di molti Paesi, considerata la rapida diffusione del diabete; ecco perché l'unica soluzione possibile è garantire alla popolazione diabetica gli standard assistenziali di minima. Nel secondo articolo⁽²⁾, pubblicato a distanza di un paio di giorni dal primo, vengono illustrati i risultati del rapporto NaDia (National Diabetes Inpatient audit), raccolto dal NHS. I dati dell'audit, relativo a una valutazione su 230 nosocomi di Inghilterra e Galles (12.800 pazienti complessivi), indicano come un terzo dei soggetti ricoverati in ospedale per diabete sia esposto al rischio di severe ipo- o iperglicemie per errori terapeutici, con conseguenze potenzialmente fatali. Le sviste maggiori consistevano in errori prescrittivi, legati a inadempienze metodologiche (mancata spunta dell'effettuazione della terapia in cartella, desincronizzazione della somministrazione dell'insulina rispetto alla distribuzione dei pasti), oppure a malintesi (indicazioni poco chiare, fraintendimenti sulla quantità di insulina da iniettare [per es.: "10U" scambiate con "100"] o utilizzo di siringhe per terapia iniettiva [graduate in ml] invece di quelle dedicate [in U di insulina]). La compliance diabetica che ha rappresentato la causa più frequente di ricovero è stata il piede diabetico; ciononostante, negli ultimi anni sarebbe aumentata la percentuale di ospedali senza servizi dedicati alla gestione del piede (dal 27 al 31%, secondo l'audit). A differenza di altre cause di ricovero quali l'ictus, il rapporto rileva come una quota elevata dei pazienti ricove-

rati con diabete non venga valutata da personale medico o infermieristico dedicato; di conseguenza, molti individui non ricevono educazione e addestramento adeguati per la gestione del diabete dopo la dimissione.

L'articolo si conclude constatando l'insufficienza di investimenti per sostenere la costituzione e l'operato di team diabetologici in ospedale, ma anche la collaborazione sul territorio tra specialisti e medicina di base. Investimenti indispensabili per ottenere risultati sul lungo termine, mentre i traguardi delle amministrazioni locali, regionali e nazionali sono molto più brevi (budget di fine anno, mandati dei direttori sanitari, durata delle legislature).

1. BMJ 2012 May 14;344:e3393. doi: 10.1136/bmj.e3393.
2. BMJ 2012 May 16;344:e3449. doi: 10.1136/bmj.e3449.

Incentivi economici per migliorare la qualità delle cure: risultati ottenuti da un programma "pay for performance" nel Regno Unito

(Roberta Manti)

25 febbraio 2013 – Negli ultimi anni, in ambito sanitario, si sono sviluppati programmi "Pay-for-Performance" che prevedono l'incentivazione della qualità delle cure mediante compensi economici. I risultati di questi programmi non si sono dimostrati univoci in termini di outcome ottenuti sui pazienti, come evidenziato in una Cochrane review del 2011⁽¹⁾ e dagli esiti deludenti dell'applicazione del programma HQID (Hospital Quality Incentive Demonstration) negli Stati Uniti^(2,3); peraltro, recentemente, l'utilizzo del programma Advancing Quality (simile al HQID americano) in tutti i National Health Service del nord-ovest del Regno Unito (popolazione totale: 6,8 milioni di abitanti) ha prodotto degli esiti in controtendenza.

Il Prof. Matt Sutton, docente di economia sanitaria dell'Università di Manchester (Regno Unito), ha infatti pubblicato, sul numero di novembre del New England Journal of Medicine⁽⁴⁾, i risultati dell'Advancing Quality. La mortalità assoluta per le condizioni cliniche incluse nel "Pay-for-Performance" (polmonite, infarto del miocardio e scompenso cardiaco) è risultata ridotta dopo l'applicazione di questo programma negli ospedali coinvolti, con un totale di circa 900 morti in meno nei 18 mesi previsti dal follow-up; la riduzione più significativa è stata ottenuta per la polmonite.

Rimane da spiegare il motivo per cui nel Regno Unito i risultati siano stati migliori che negli Stati Uniti; peraltro gli autori suggeriscono a tale proposito un possibile ruolo dell'entità dei compensi (più elevati per il programma Advancing Quality) e della maggiore estensione del programma, che negli Stati Uniti era stato applicato solamente dal 5% degli ospedali. L'esperienza inglese dimostra comunque che gli incentivi economici possono migliorare gli outcome clinici e suggerisce l'utilità di estendere su larga scala questi programmi di incentivazione della qualità delle cure.

1. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Jul 6;(7):CD009255. doi: 10.1002/14651858.CD009255.
2. Health Serv Res 2009 Jun;44(3):821-42. doi: 10.1111/j.1475-6773.2009.00956.x.
3. N Engl J Med 2012 Apr 26;366(17):1606-15. doi: 10.1056/NEJMsa1112351.
4. N Engl J Med 2012 Nov 8;367(19):1821-8. doi: 10.1056/NEJMsa1114951.

L'autocontrollo strutturato nel diabete gestazionale (GDM)

Il monitoraggio in continuo della glicemia migliora gli outcome gravidici

5 gennaio 2009 – La macrosomia (definita da un peso neonatale $\geq 90^\circ$ centile per sesso ed età gestazionale) complica, ancora oggi, una percentuale di gravidanze di donne affette da diabete di tipo 1 compresa tra il 49 e il 63%; tale evenienza si associa a un rischio aumentato di complicanze del parto sia materne sia infantili.

Uno studio prospettico britannico, pubblicato sul British Medical Journal dalla Dott.ssa Helen R. Murphy e coll. (Ipswich, UK), ha valutato l'efficacia del monitoraggio in continuo della glicemia in gravidanza sul compenso glicemico materno e sugli outcome gravidici. Il trial, randomizzato e controllato in aperto, ha valutato 71 donne affette da diabete di tipo 1 (n=46) o di tipo 2: 38 di queste sono state assegnate al braccio che prevedeva il monitoraggio glicemico continuo, mentre le altre 33 a un monitoraggio standard, con una gestione sovrapponibile a quella del primo braccio per tutti gli altri aspetti.

I dati del monitoraggio in continuo della glicemia sono stati utilizzati come strumento educativo per assumere decisioni terapeutiche e modificare la posologia insulinica nelle visite periodiche, effettuate ogni 4-6 settimane. I risultati dello studio, valutati in intention-to-treat, documentano l'ottenimento di un miglior compenso glicemico (outcome principale dello studio) nelle pazienti sottoposte a monitoraggio in continuo (valori medi di HbA1c +/-DS dalla 32a alla 36a settimana gestazionale: 5,8%+/-0,6 vs. 6,4%+/-0,7). Anche gli outcome secondari, relativi al peso neonatale e al rischio di macrosomia, sono risultati significativamente migliori nel gruppo del braccio d'intervento, rispetto a quello di controllo.

Secondo gli autori, i nuovi dispositivi di monitoraggio consentirebbero di ridurre le complicanze gravidiche grazie soprattutto a un migliore controllo delle escursioni glicemiche post-prandiali, con implicazioni pratiche non solo in termini di riduzione delle complicanze del parto, ma anche di salute pubblica per la diminuzione del rischio di futura insorgenza di obesità infantile in questi bambini.

BMJ 2008 Sep 25;337:a1680.

Incretine

Effetti antinfiammatori, antiaterogeni e anti-tumorali delle incretine

19 dicembre 2011 – La ricerca riguardante le incretine e gli effetti dell'attivazione del recettore per il GLP-1 (glucagon-like peptide-1) è in continua evoluzione, ed è verosimilmente destinata a fornire ancora nuovi elementi. Due articoli di ricerca, accettati come "rapid publication" su prestigiose riviste internazionali, rivelano aspetti interessanti in merito a questo filone. Nel primo articolo, del gruppo del Dott. Paresh Dandona (Buffalo, New York; USA)⁽¹⁾, vengono riportati rilevanti effetti antinfiammatori dell'exenatide (10 mcg, in due iniezioni/die), somministrata a 12 soggetti obesi affetti da diabete di tipo 2 per un periodo di 12 settimane. Le valutazioni effettuate durante il follow-up, su campioni ematici prelevati agli individui trattati e ad altri 12 soggetti di controllo randomizzati al trattamento con

placebo, hanno rivelato una prolungata soppressione dei ROS (specie reattive dell'ossigeno) e di importanti modulatori della flogosi a livello plasmatico e delle cellule mononucleate del sangue periferico. Oltre all'attesa riduzione dei livelli di emoglobina glicata (da 8,6 a 7,4%), della glicemia basale e degli acidi grassi liberi, i ricercatori hanno osservato, nei confronti del gruppo del placebo, una diminuzione significativa della capacità di legame del fattore nucleare NF-KB (-26%), dell'espressione dell'mRNA del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF-alfa; -31%), dell'interleuchina IL-1beta (-22%) e di numerosi altri marcatori (IL-6, JNK-1 [kinasi-1 N-terminale di c-Jun], TLR-2 [toll-li e receptor-2], TLR-4, SOCS-3, amiloide sierica A, metallo-proteinasi di matrice 9, ecc., tutti con riduzioni comprese tra il 15 e il 25%; $p < 0,05$ per tutti i confronti). A tali fattori è stato attribuito un ruolo nell'aterogenesi e nella formazione della placca, ma anche un effetto favorente l'oncogenesi, mediato dall'attivazione di reazioni flogistiche croniche, che sarebbero contrastate dalla terapia con exenatide. Tutto questo mentre le aziende Amylin Pharmaceuticals e Eli Lilly & Co. annunciavano l'interruzione della propria collaborazione commerciale per la molecola. In un altro articolo, pubblicato pochi mesi prima dal Dott. Hagai Ligumsky e coll. (Tel Aviv, Israele)⁽²⁾, viene segnalato un effetto antiproliferativo del GLP-1 (ormone peptidico prodotto dalle cellule intestinali L in risposta all'assunzione degli alimenti) su cellule di carcinoma mammario. Come noto, il GLP-1 stimola la secrezione insulinica e la replicazione/differenziazione delle cellule beta del pancreas, ne inibisce l'apoptosi, rallenta lo svuotamento gastrico e favorisce la sazietà, tanto da indurre calo ponderale. Gli effetti di riduzione del peso e insulino-sensibilizzanti potrebbero avere un ruolo protettivo nei confronti della tumorigenesi, contrastando i dati provenienti da indagini osservazionali che sembrerebbero documentare un aumento del rischio di alcune neoplasie (pancreatiche e tiroidee). Partendo dall'osservazione che obesità, insulino-resistenza e diabete, oltre ad associarsi a una riduzione dei livelli circolanti di GLP-1, correlano con un'incrementata incidenza di neoplasie mammarie, gli autori hanno testato gli effetti del GLP-1 e di exendin-4 (della quale l'exenatide rappresenta una versione di sintesi) su cellule di carcinoma mammario, non esprimenti (a differenza del pancreas e di altri tessuti) il recettore per il GLP-1 (GLP-1R). Le due molecole hanno ridotto la proliferazione e aumentato l'apoptosi delle cellule tumorali (ma non delle omologhe sane), e attenuato l'attaccamento tumorale di questi elementi in topi privati del timo. Malgrado l'assenza del GLP-1R, l'AMP ciclico pare il mediatore degli effetti antiproliferativi sulle cellule mammarie, probabilmente attraverso recettori o meccanismi alternativi di stimolo. Secondo gli autori, ridotti livelli di GLP-1 potrebbero rappresentare un nuovo collegamento tra obesità, diabete di tipo 2 e carcinoma della mammella.

1. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(1):198-207.
2. Breast Cancer Res Treat. 2012;132(2):449-461.

Sicurezza ed efficacia cardiovascolare di incretine e gliptine: prime metanalisi

2 marzo 2012 – La terapia con incretine (agonisti del recettore del GLP-1 [ARGLP-1]) o con gliptine (inibitori della dipeptidil-peptidasi 4 [DPP-4], enzima responsabile dell'inattivazione delle incretine) rappresenta un'importante innovazione, nel trattamento del diabete di tipo 2. Questi farmaci determinano una riduzione dell'HbA1c (0,8-1,5% per gli ARGLP-1; 0,6-0,8% per le gliptine) sovrapponibile a quella degli antidiabetici tradizionali, a fronte di un effetto favorevole sul peso corporeo (riduzione con gli ARGLP-1; effetto neutro con le gliptine), di un rischio virtualmente assente di ipoglicemia, di un effetto favorevole sul profilo di rischio cardiovascolare (per gli ARGLP-1) e di una bassa inci-

denza di effetti collaterali. Inoltre gli ARGLP-1, ripristinando la prima fase della secrezione insulinica, rallentando lo svuotamento gastrico e inibendo la produzione di glucagone, esercitano un effetto favorevole sull'iperglicemia post-prandiale, riconosciuto fattore di rischio cardiovascolare. Malgrado tali farmaci siano disponibili da un periodo limitato, iniziano a comparire in letteratura le prime analisi secondarie dei loro effetti sul profilo di rischio cardiaco. Due metanalisi pubblicate dal Dott. E. Mannucci (Firenze, Italia) ci aiutano a fare il punto della situazione. Nella prima, pubblicata su *Experimental Diabetes Research*⁽¹⁾, gli autori hanno analizzato la "safety" cardiovascolare degli ARGLP-1 partendo dai dati provenienti da trial clinici randomizzati aventi come obiettivi outcome metabolici, reperibili su MEDLINE, Embase e i database della Cochrane. Ai fini dell'inclusione nella metanalisi, gli studi dovevano essere stati condotti per almeno 12 settimane su soggetti con diabete di tipo 2, confrontando exenatide o liraglutide verso placebo o altri antidiabetici. Escludendo i trial con zero eventi cardiovascolari maggiori (MACE, major cardiovascular events), gli autori hanno calcolato l'incidenza di nuovi eventi secondo il principio "intent-to-treat". Su 20 studi reperibili in letteratura, l'odds ratio (OR) cumulativo di nuovi MACE versus placebo è risultato di 0,46 (intervallo di confidenza [IC] da 0,25 a 0,83; $p = 0,009$), deponendo per una riduzione del rischio di eventi cardiovascolari nei pazienti in terapia con questi farmaci. L'OR corrispondente verso altri trattamenti attivi è risultato invece di 1,05 (IC da 0,63 a 1,76; $p = 0,84$).

Nella seconda metanalisi, pubblicata su *Current Medical Research and Opinion*⁽²⁾, è stata effettuata un'analoga valutazione su alogliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin, linagliptin e dutogliptin, comprendendo peraltro anche l'incidenza di nuove neoplasie e pancreatiti. Sono stati identificati 53 studi, per un totale di 20.312 pazienti trattati. Gli inibitori della DPP-4, paragonati al placebo o ad altri trattamenti (acarbose, liraglutide, metformina, sulfoniluree e glitazoni), sono risultati associati a un ridotto rischio di MACE (OR 0,7 con IC da 0,53 a 0,9; $p = 0,006$), indipendentemente dalla durata dello studio, dalla molecola utilizzata e da quella di confronto. Il rischio di neoplasie (considerato complessivamente) e di pancreatiti è risultato non significativamente diverso rispetto ai farmaci di confronto. Tali risultati devono essere considerati con cautela, giacché l'efficacia cardiovascolare non rappresentava l'endpoint principale dello studio e la durata dei trial era breve, ma sembrano confermare quantomeno un buon profilo di sicurezza per questa categoria farmacologica. Come noto, AMD (Associazione Medici Diabetologi) e SID (Società Italiana di Diabetologia) hanno recentemente emanato un documento congiunto chiedendo la semplificazione della prescrivibilità di tali molecole alle persone con diabete, promuovendone l'appropriatezza prescrittiva mediante linee guida condivise⁽³⁾.

1. Exp Diabetes Res 2011;2011:215764. Epub 2011 Apr 26.
2. Curr Med Res Opin 2011;27 Suppl 3:57-64.
3. Position statement AMD – SID sulla terapia incretinica.

Gestione del diabete in età anziana. Il diabetologo e il geriatra: visioni e target diversi?

Predittività della mortalità cardiovascolare negli anziani: aldilà del punteggio di Framingham

27 aprile 2009 – Prevalenza e incidenza degli eventi cardiovascolari (CDV) aumentano esponenzialmente con l'età, e sebbene la riduzione del rischio relativo di questi eventi possa essere limita-

ta, le cifre assolute di tali episodi e dei decessi per cause CDV che potrebbero essere prevenuti nella popolazione anziana, almeno in teoria, è notevole (il cosiddetto "geriatric paradox"). Nel tempo, a partire da quello di Framingham, sono stati sviluppati diversi sistemi di categorizzazione per il calcolo del rischio, per ogni soggetto, di sviluppare un evento CDV nei 10 anni successivi; il limite di questi sistemi risiede nelle fasce d'età considerate, che escludono generalmente i soggetti d'età <40 anni e >75.

Uno studio olandese, pubblicato sul *British Medical Journal*, ha cercato di valutare la performance dei fattori di rischio classici (sesso, pressione sistolica, colesterolo totale e HDL, diabete mellito, fumo e ipertrofia ventricolare sinistra all'ECG) e quella di biomarker più nuovi (omocisteina, acido folico, interleuchina 6 e proteina C reattiva) nel predire la mortalità CDV dei soggetti d'età >85 anni senza precedenti anamnestici in tal senso. Alcuni dei fattori di rischio tradizionali, infatti, sembrano perdere di valore predittivo con l'avanzare dell'età (ad es., ipercolesterolemia e ipertensione).

Il Dott. Wouter de Ruijter e coll. (Leiden, Paesi Bassi) hanno utilizzato la popolazione generale della loro città per indagare prospetticamente, con un follow-up di 5 anni, la mortalità CDV dei soggetti con oltre 85 anni (215 donne e 87 uomini) in prevenzione primaria (Leiden 85-plus Study). Nel periodo valutato sono stati registrati 108 decessi (il 32% per cause CDV), ma i classici fattori di rischio non hanno mostrato valore predittivo per questo outcome, quando utilizzati nell'ambito del punteggio di rischio di Framingham (area sotto la curva ROC 0,53; IC 95% da 0,42 a 0,63).

Tra i nuovi fattori di rischio valutati, il potere predittivo maggiore è risultato quello dei livelli di omocisteina (0,65; IC 95% da 0,55 a 0,75), mentre l'aggiunta di altri fattori o associazioni di fattori nel modello di predittività relativo all'omocisteina non ne ha incrementato il potere discriminante. Allo scopo di potenziare le strategie di prevenzione primaria negli anziani, gli autori propongono quindi il dosaggio dell'omocisteina, ma invocano ulteriori studi di validazione di quanto riscontrato.

BMJ 2009;338:a3083.

Le ipoglicemie gravi aumentano il rischio di demenza negli anziani diabetici

2 giugno 2009 – I soggetti anziani affetti da diabete di tipo 2 presentano un rischio incrementato di sviluppare demenza, in caso di episodi ipoglicemici gravi. Il dato emerge da un'analisi condotta dalla Dott.ssa Rachel A. Whitmer e coll. (Oakland, California; USA), pubblicata sul *Journal of the American Medical Association*. Lo studio ha valutato 16.667 pazienti diabetici, seguiti dal 1980 dall'organizzazione sanitaria KPNC (Kaiser Permanente Northern California). All'epoca, l'età media di questi soggetti era di 51 anni, e nessuno di loro presentava alterazioni cognitive.

Analizzando le cartelle cliniche, i ricercatori hanno registrato gli episodi glicemici gravi insorti nei 27 anni successivi, raccogliendo al contempo informazioni demografiche (età, etnia, sesso, BMI), cliniche e terapeutiche (antidiabetici, antipertensivi, ecc.) della popolazione indagata. Dopo aggiustamento per le comorbidità (ipertensione, cardiopatie, ictus e nefropatia terminale), gli autori hanno riscontrato un incremento annuo del 2,39% del rischio assoluto di demenza nei soggetti con anamnesi positiva per ipoglicemie, rispetto a chi non ne aveva mai sofferto (IC 95% da 1,72 a 3,01). Gli hazard ratio aggiustati erano di 1,26 (IC 95% da 1,10 a 1,49) per 1 episodio; di 1,80 (IC 95% da 1,37 a 2,36) per 2 episodi; e di 1,94 (IC 95% da 1,42 a 2,64) per ≥ 3 episodi.

Secondo gli autori, alla base di questa associazione potrebbero esservi diversi effetti, quali la neurotossicità acuta da iperglicemia e il danno cerebrovascolare cronico; l'iperglicemia

potrebbe però agire anche solamente quale marker di gravità del diabete, malgrado la correzione per gli anni di malattia e quelli di terapia insulinica. I dati sono in disaccordo con quanto osservato da altre ricerche, che avevano però considerato soprattutto pazienti giovani affetti da diabete di tipo 1; i soggetti più anziani potrebbero avere minori capacità di recupero, o essere comunque maggiormente vulnerabili a un danno neuronale. Sulla base di tali osservazioni gli autori sottolineano la necessità di personalizzare gli obiettivi terapeutici, ricercando valori target di compenso meno aggressivi nella popolazione anziana. Concludono, comunque, affermando che non è noto se episodi ipoglicemici minori possano contribuire ad aumentare il rischio di deterioramento cognitivo. Lo studio dell'associazione tra diabete e demenze è d'importanza strategica, considerando come la prevalenza di entrambe le condizioni sia destinata ad aumentare drammaticamente nei prossimi anni.

JAMA. 2009;301(15):1565-1572.

Scompensamento glicemico correlato all'assunzione di antipsicotici negli anziani diabetici

5 ottobre 2009 – Gli antipsicotici di nuova generazione presentano, com'è noto, un rischio aumentato di incremento ponderale e insorgenza di diabete di tipo 2. Un articolo pubblicato sugli *Archives of Internal Medicine* ha ora valutato l'impatto dell'assunzione di farmaci antipsicotici in soggetti anziani con diabete preesistente.

Gli autori, Dott.ssa Lorraine L. Lipscombe e coll. (Toronto, Ontario; Canada), hanno utilizzato i dati di un archivio elettronico sanitario per valutare gli effetti sul compenso glicemico di una prima prescrizione di antipsicotici (di qualsiasi tipo) a oltre 13.000 soggetti diabetici d'età ≥ 66 anni, in un intervallo temporale compreso tra il 2002 e il 2007. Complessivamente, è stato ricoverato per scompensamento glicemico l'11% dei pazienti indagati. L'assunzione attuale di antipsicotici è risultata associata a un rischio aumentato d'iperglicemia, rispetto a chi ne aveva fatto uso in passato, indipendentemente dal trattamento antidiabetico in atto (insulina, ipoglicemizanti orali o sola dieta), con un RR complessivo aggiustato di 1,50 (IC 95% da 1,29 a 1,74). Tale rischio è risultato particolarmente elevato nei soggetti che avevano appena iniziato l'assunzione dell'antipsicotico (anche solo una somministrazione).

Gli autori sottolineano l'importanza di monitorare attentamente, nelle prime settimane, i livelli glicemici dei soggetti anziani che iniziano un trattamento con tali farmaci. Ciò anche allo scopo di evitare un ricovero ospedaliero per scompensamento glicemico, che potrebbe peggiorare ulteriormente l'equilibrio psichico di questi individui (solitamente in condizioni precarie e affetti da comorbidità). Invitano inoltre a non abusare di questa categoria di farmaci per il controllo dei sintomi negli anziani affetti da demenza.

Arch Intern Med 2009;169(14):1282-1289.

Dieta e incremento dell'attività fisica in un intervento rivolto a obesi anziani

20 maggio 2011 – Uno studio randomizzato in doppio cieco della durata di un anno, pubblicato dal Dott. Dennis T. Villareal e coll. (Albuquerque, New Mexico; USA) sul *New England Journal of Medicine*, dimostra come l'associazione di una dieta ipocalorica e dell'incremento dell'attività fisica possa produrre

notevoli benefici anche in una popolazione di obesi anziani. La prevalenza dell'obesità, nel mondo occidentale, è in continuo aumento e potrebbe essere destinata a crescere ulteriormente con il progressivo invecchiamento della generazione dei "baby-boomers", i soggetti nati nel periodo di esplosione demografica che ha caratterizzato soprattutto i Paesi anglosassoni nel ventennio successivo al secondo conflitto mondiale. Gli autori hanno valutato gli effetti separati e combinati dei due tipi d'intervento (dieta ed esercizio) su una popolazione di un centinaio d'individui sedentari d'età ≥ 65 anni, con un BMI >30 . Ai fini dell'inclusione, i soggetti dovevano avere una situazione clinica stabile e godere di discrete condizioni di salute generale. La randomizzazione è stata effettuata all'interno di quattro gruppi: dieta, attività fisica, dieta + attività fisica, e gruppo di controllo. Un altro elemento di originalità del trial, oltre all'età relativamente avanzata della popolazione, è la scelta dell'outcome principale, rappresentato dalla variazione di un punteggio di performance fisica, invece che dal calo del peso o dalla modificazione dei fattori di rischio cardiovascolare.

Lo studio è stato completato dall'87% dei soggetti arruolati; all'analisi in intention-to-treat, le massime variazioni positive del punteggio di performance fisica sono state osservate nel gruppo della dieta associata all'esercizio (+21% rispetto al basale), rispetto a quello della sola dieta (+12%) o della sola attività fisica (+15%), mentre il gruppo di controllo ha mostrato un aumento dell'1% ($p < 0,001$ per le differenze tra tutti i gruppi). Miglioramenti analoghi sono stati registrati anche per la capacità ventilatoria (endpoint secondario), mentre solamente i gruppi della dieta (associata o meno a esercizio) hanno ottenuto una riduzione del peso (-9-10%; $p < 0,001$ vs. il gruppo di controllo e quello dell'attività fisica da sola). L'associazione di un modesto incremento dell'attività fisica ha consentito di ottenere una riduzione significativamente inferiore della massa magra e della densità minerale ossea (misurata a livello del collo del femore), rispetto alla sola dieta; in effetti, tra i timori legati agli interventi nutrizionali nell'anziano vi è quello del rischio d'indurre sarcopenia, una complicanza che secondo gli autori verrebbe scongiurata proprio dall'associazione dell'esercizio.

Resta da valutare se valga la pena consigliare, negli interventi di questo tipo, una supplementazione di calcio e vitamina D (eventualmente in associazione a bifosfonati), e soprattutto se i vantaggi osservati a 12 mesi permangano prolungando l'intervento per periodi più prolungati.

N Engl J Med 2011;364(13):1218-29.

Adeguatezza della cura del diabete nel paziente anziano

(Roberta Manti)

1 giugno 2012 – È noto che la prevalenza del diabete di tipo 2 aumenta con l'età, attestandosi, in Italia come negli Stati Uniti, intorno al 20% tra i soggetti d'età >65 anni⁽¹⁾. Questo dato epidemiologico comporta, ovviamente, dei risvolti clinici, con necessità di sviluppare modelli organizzativi-assistenziali che tengano conto delle caratteristiche del paziente diabetico anziano per fornirgli una corretta presa in carico/cura. Tuttavia, nonostante il progressivo sviluppo di piani di terapia personalizzati per i soggetti diabetici, non tutti gli individui, soprattutto anziani, ricevono le cure raccomandate dalle linee guida. Un recente studio americano, condotto dal Dott. M. Nawal

Lutfiyya (Duluth, Minnesota; USA)⁽²⁾, ha cercato di colmare alcune lacune della letteratura epidemiologica esaminando l'adeguatezza della cura per il diabete nei soggetti anziani, valutando in particolare se gli anziani residenti in zone rurali differissero per cure ricevute rispetto a quelli residenti in zone metropolitane. Sono stati esaminati, con tecniche di analisi bivariata e multivariate, dati del 2009 ottenuti dal Behavioral Risk Factor Surveillance Survey (BRFSS), uno specifico sistema di sorveglianza che agisce sotto la guida del Centers for Disease Control and Prevention (CDC), basato su interviste telefoniche. La variabile dipendente dello studio era "l'adeguatezza della cura"; tale variabile è stata calcolata in base alla risposta a undici domande, che tenevano conto sia della terapia in sé sia dell'assistenza sanitaria ricevuta. Sono stati analizzati dati da 133.305 intervistati di età superiore ai 65 anni; di questi, 25.415 (16.145 residenti in zone metropolitane e 9270 in zone rurali) hanno riferito una diagnosi di diabete.

L'analisi di regressione logistica ha rivelato che gli anziani diabetici residenti in zone rurali avevano una maggiore probabilità di ricevere un'assistenza meno adeguata, rispetto ai residenti in zone metropolitane (OR = 1,465; IC 95%: 1,454-1,475). Una cura meno adeguata era associata in particolare a: sesso maschile, etnia non caucasica, minor grado di istruzione, minori disponibilità economiche, mancanza di un partner, scarsa attività fisica, fumo di sigaretta. Inoltre i pazienti diabetici anziani residenti in zone rurali presentavano un minor accesso alle cure mediche per cause economiche, presentavano probabilità inferiori di disporre di un operatore sanitario di riferimento e di aver eseguito controlli sanitari negli ultimi 12 mesi.

I risultati di questo studio indicano che la residenza rurale si può considerare, per i soggetti diabetici anziani, un marcatore di disparità in termini di salute, dipendente sia da fattori individuali sia da fattori sociali. Lo studio suggerisce che il successo di strategie d'intervento per pazienti affetti da malattie croniche, come il diabete, dipende dalla capacità dei modelli assistenziali di tener conto non solo dalla componente clinica, ma anche del contesto sociale e geografico.

1. ISS-Epicentro.

2. BMC Public Health 2011, 11:940 doi:10.1186/1471-2458-11-940.

Eterogeneità clinica dei soggetti anziani con diabete di tipo 2

14 settembre 2012 – Obiettivo fondamentale della gestione del diabete di tipo 2 è prevenire le complicanze di malattia, contrastando il peggioramento di quelle già insorte. Per questo, le persone con diabete devono operare su vari fronti modificando il proprio stile di vita, assumendo vari farmaci e adottando comportamenti autogestionali appropriati, duraturi e impegnativi. L'efficacia di tali sforzi dipende dalle abilità degli individui di prolungare nel tempo questi interventi, e dal fatto che la quantità di vita residua sia sufficiente a permettere l'espressione dei potenziali benefici.

Malgrado la popolazione generale dei paesi occidentali abbia un'età media sempre più avanzata, molti studi clinici hanno escluso l'arruolamento delle persone diabetiche anziane, specialmente quelle con comorbidità o limitazioni funzionali, per cui non è chiaro fino a che punto le linee guida esistenti e i target di trattamento raccomandati debbano essere applicati in questa categoria di individui. Molto spesso, inoltre, l'aspettativa di vita ridotta, rispetto a quella dei soggetti adulti, fa sì che il diabete nella terza età sia affrontato con eccessiva prudenza,

anche in conseguenza dei messaggi emersi dai noti studi ACCORD, ADVANCE e VADT.

Uno studio della Dott.ssa Christine T. Cigolle (Ann Arbor, Michigan - USA) e coll., pubblicato sul Journal of Gerontology: Series A, Biological Sciences and Medical Sciences, dimostra, tuttavia, che considerare tout-court come fragile la categoria dei soggetti anziani costituisce un pregiudizio ingannevole. Gli autori hanno indagato la mortalità di un campione della popolazione statunitense costituito da circa 3500 soggetti, rappresentativi di oltre 13 milioni di adulti. Le persone dello studio, valutate attraverso la compilazione di questionari distribuiti nell'ambito dell'Health and Retirement Study 2003-2008, erano state suddivise a priori in tre categorie: 1) soggetti relativamente sani; 2) soggetti con caratteristiche tali da rendere difficoltosa l'autogestione del diabete; e 3) soggetti in condizioni cliniche mediocri (demenza, dipendenza in almeno due aspetti della vita quotidiana, residenza in strutture di lungodegenza).

Obiettivo della ricerca era valutare se determinate caratteristiche individuali (età, fattori sociodemografici, comorbidità, complicanze del diabete) fossero predittive della mortalità a breve termine. L'analisi della sopravvivenza e i modelli dei rischi proporzionali di Cox hanno rivelato che anche tra gli individui con plurime comorbidità e/o residenti presso strutture per anziani è osservabile un tasso elevato di sopravvivenza a 5 anni, superiore al 50% (con l'eccezione delle persone d'età >76 anni in condizioni mediocri). Tale risultato indica come anche questa categoria di persone possa trarre beneficio da interventi volti a prevenire o rallentare complicanze quali la retinopatia, la neuropatia, alterazioni renali o del circolo ematico. In effetti, contrastare queste complicanze può prevenire eventi quali gli ictus o le cadute, in grado di determinare un importante peggioramento della qualità e dell'aspettativa di vita residua.

Gli autori, sulla base dei risultati ottenuti, sottolineano come vi sia l'importante necessità di allargare agli ultra-sessantacinquenni la partecipazione ai trial clinici sul trattamento del diabete, anche in presenza di comorbidità. Lo studio, inoltre, ci ricorda come la gestione del diabete nell'anziano debba tener conto di molteplici aspetti, trattandosi di una categoria d'individui fortemente eterogenea. In questo contesto, la qualità di cure ottimale per i soggetti in condizioni cliniche complesse deve essere ancora definita.

J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2012;67(12):1313-1320.

Ricoveri ospedalieri da eventi avversi da farmaci nella popolazione anziana americana: ruolo della terapia diabetologica

(Roberta Manti)

3 febbraio 2012 – Sono stati recentemente pubblicati sul New England Journal of Medicine i risultati di uno studio condotto negli Stati Uniti per stimare frequenza e tassi di ospedalizzazione dovuti all'assunzione di farmaci nei soggetti anziani. Lo scopo dello studio nasce dal fatto che l'ospedalizzazione da farmaci è verosimilmente in aumento, in considerazione dell'incremento dell'aspettativa di vita e in relazione all'elevata prevalenza delle patologie croniche (che richiedono l'uti-

lizzo di molteplici farmaci) nella popolazione anziana (si stima che il 40% della popolazione con età superiore a 65 anni assuma da 5 a 9 farmaci, e il 18% 10 o più farmaci). Peraltro, nelle premesse del lavoro in oggetto, il Dott. Daniel S. Budnitz e coll. (Atlanta, Georgia - USA) hanno evidenziato la carenza in letteratura di dati dettagliati riguardo l'ospedalizzazione da farmaci, necessari per inquadrare il problema della sicurezza dei trattamenti farmacologici nel paziente anziano.

Sono stati pertanto utilizzati dati provenienti da 58 ospedali non pediatrici, provvisti di un reparto d'emergenza, aderenti al sistema elettronico di sorveglianza nazionale sugli eventi avversi da farmaci (NEISS-CADES project: National Electronic Injury Surveillance System – Cooperative Adverse Drug Event Surveillance); sono stati analizzati i casi verificatisi in soggetti di età ≥65 anni nel periodo compreso tra il 1° gennaio 2007 e il 31 dicembre 2009, per condizioni cliniche attribuite all'utilizzo di un farmaco. Gli eventi avversi sono stati classificati in: reazioni allergiche, effetti indesiderati o sovradosaggio non intenzionale.

Nella casistica selezionata (12.666 casi totali) si sono verificate 265.802 visite all'anno presso un reparto di emergenza (IC 95% da 184.040 a 347.563) in seguito a un evento avverso da farmaco in pazienti con età ≥65 anni. Nel 37,5% di tali visite (99.628; IC 95% da 55.531 a 143.724) è risultato necessario un ricovero ospedaliero. Quasi la metà di questi ricoveri si sono verificati in soggetti con età ≥80 anni (48,1%; IC 95% da 44,6 a 51,6), e in particolare l'ospedalizzazione da farmaci è risultata 3,5 volte più frequente nei pazienti con età ≥85 anni rispetto ai soggetti con età compresa tra 65 e 69 anni. Circa i due terzi dei ricoveri sono risultati conseguenti a overdose accidentale (65,7%; IC 95% da 60,1 a 71,3), in particolare in caso di pazienti che assumevano 5 o più farmaci. I farmaci maggiormente coinvolti, singolarmente o in combinazione tra loro, nel determinare l'ospedalizzazione sono risultati: il warfarin (33,3%), l'insulina (13,9%), gli antiaggreganti piastrinici (13,3%) e gli ipoglicemizzanti orali (10,7%). La quasi totalità delle ospedalizzazioni da warfarin (95,1%; IC 95% da 91,7 a 98,4), insulina (99,4%; IC 95% da 98,7 a 100,0) e ipoglicemizzanti orali (99,1%; IC 95% da 98,1 a 100) è risultata conseguente a un sovradosaggio non intenzionale di farmaco, con manifestazioni di tipo emorragico e ipoglicemia. Solo l'1,2% (IC 95% da 0,7 a 1,7) delle ospedalizzazioni è risultato attribuibile a terapie ad alto rischio o inappropriate.

Lo studio dimostra come, nei pazienti anziani, la maggior parte dei ricoveri ospedalieri da farmaci sia attribuibile a un numero limitato di farmaci comunemente utilizzati nella pratica clinica, mentre farmaci ad alto rischio o potenzialmente inappropriati raramente sono causa di ospedalizzazione. Pertanto una migliore gestione delle terapie frequentemente utilizzate nel paziente anziano (terapia anticoagulante/antiaggregante e terapia diabetologica) è necessaria non solo per ridurre i rischi per i pazienti, ma anche per ridurre i costi assistenziali.

I risultati di questo studio confermano inoltre la necessità, per quanto riguarda la terapia diabetologica, della definizione di piani di cura personalizzati che tengano conto, nella scelta dei farmaci da utilizzare, delle caratteristiche del paziente (a iniziare dall'età), dei differenti meccanismi d'azione dei farmaci e soprattutto della valutazione degli effetti collaterali – tra questi ultimi in particolare il rischio di ipoglicemia.

N Engl J Med 2011;365:2002-2012.