



Rivista
Ufficiale
dell'Associazione
Medici
Diabetologi

PERIODICO DI APPROFONDIMENTO SCIENTIFICO, FORMAZIONE, MODELLI ASSISTENZIALI

Rivista trimestrale

Proprietà della Testata: AMD

Consiglio Direttivo AMD

Presidente: A. Arcangeli - *Vice-Presidente:* S. Gentile - *Consiglieri:* A. Aiello, G. Armenitano, L. Carboni, G. de Bigontina, A. De Micheli, A. Di Benedetto, R. Iannarelli, A. Ozzello, C. Suraci - *Segretario:* A. Sergi - *Tesoriere:* P. Fogliani - *Presidente Consulta:* M.F. Mulas

Presidenti Regionali - *Abruzzo:* V. Paciotti - *Basilicata:* F. Cervelino - *Calabria:* C. Giovannini - *Campania:* P. Calatola - *Emilia-Romagna:* V. Manicardi - *Friuli-Venezia-Giulia:* G. Felace - *Campania:* N. De Rosa - *Lazio:* S. Di Pietro - *Liguria:* E. Torre - *Lombardia:* A. Girelli - *Marche:* M. Vasta - *Piemonte-Val D'Aosta:* A. Chiambretti - *Puglia:* F.M. Gentile - *Sardegna:* M.F. Mulas - *Sicilia:* A. Lo Presti - *Toscana:* C. Lazzeri - *Umbria:* A. Tagliaferri - *Veneto:* L. Zenari

Direttore Responsabile

Sandro Gentile, sandro.gentile1@gmail.com

CSR - M. Comaschi, D. Cucinotta, S. De Cosmo, C. Giorda, A. Nicolucci, G. Vespasiani, U. Valentini (*Direttore*)

Gruppi Strategici AMD

G. de Bigontina (*Qualità*) - L. Monge (*Comunicazione*) - N. Musacchio (*Percorsi Assistenziali*) - M.A. Pellegrini (*Scuola*)

Gruppi a Progetto AMD

A. Ozzello, R. Iannarelli, C. Suraci (*Professione-Normativa*) - P. Pata (*Territorio*) - G. Marelli (*Alimentazione*) - G. Armentano (*Vascolare*) - P. Di Berardino (*Psicologia e diabete*) - S. Lostia (*Stagedia*) - L. Monge, A. De Micheli (*Standard di Cura*) - M. Tagliaferri (*Bioetica*) - A. Chiambretti (*Diabete no grazie*) - L. Carboni (*Fil rouge*)

Gruppi Intersocietari

G. Grassi (*Tecnologie*) - M.F. Mulas (*Piede*) - M. Agrusta (*GISED*) - S. Leotta (*ADI-AMD*) - D. Mannino (*Gravidanza*)

G. Corigliano (*Direttore Redazione Giornale di Aemmedi*) - M. Maggini (*Istituto Superiore di Sanità*) - P. Pisanti (*Roma*)

Direzione

Il Giornale di AMD. Viale delle Milizie 96 - Roma, segreteria@aemmedi.it

Redazione e Coordinamento Editoriale

Cristina Ferrero
segreteria@aemmedi.it

Editore

Idelson-Gnocchi s.r.l. - Via M. Pietravalle, 85 - 80131 Napoli
<http://www.idelson-gnocchi.com>
E-mail info@idelson-gnocchi.com
redazione@idelson-gnocchi.com

Registrazione del Tribunale di Napoli n. 4982 del 17.07.1998

Rubriche

- Editoriali
- Articoli originali
- Reviews
- Case report
- News dalla letteratura
- La ricerca in Italia: clinica, sanitaria, traslazionale
- Newsletter sugli studi di AMD
- Short papers dai Congressi Regionali
- Le news di AMD

Temi

- clinica, terapia e complicanze del diabete e delle malattie metaboliche
- ricerca epidemiologica, clinica, sanitaria, traslazionale
- educazione terapeutica
- metodologia e formazione
- ricerca di AMD
- raccomandazioni, standards e linee guida
- documenti di consenso dei gruppi di studio intersocietari di AMD
- attualità e commenti alla letteratura scientifica
- organizzazione e modelli assistenziali
- normativa e politica sanitaria
- news dal web
- vita associativa AMD
- miglioramento e qualità dell'assistenza diabetologica



Norme per gli autori

Il Giornale di AMD è la Rivista ufficiale dell'Associazione Medici Diabetologi e pubblica editoriali, articoli originali, rassegne e casi clinici su argomenti di prevenzione, clinica, terapia e organizzazione sanitaria nel campo del diabete mellito e delle altre malattie metaboliche. Apposite rubriche sono dedicate a clinica, terapia e complicanze del diabete mellito e delle altre malattie metaboliche, ricerca epidemiologica, clinica, sanitaria, transazionale, educazione terapeutica, metodologia e formazione, la ricerca di AMD, raccomandazioni, standards e linee guida, documenti di consenso e raccomandazioni dei gruppi di studio intersocietari di AMD, attualità e commenti alla letteratura scientifica, organizzazione e modelli assistenziali, normativa e politica sanitaria, news dal web, vita associativa AMD, attività delle Sezioni Regionali.

I contributi devono essere inediti, non sottoposti contemporaneamente ad altre riviste e non devono essere stati precedentemente pubblicati. Solo documenti di consenso e raccomandazioni possono essere pubblicati in contemporanea o in via differita, previo consenso di autori ed editori. Gli autori sono gli unici responsabili dell'originalità del loro articolo e delle affermazioni in essi contenute ed in ogni caso sono tenuti a dichiarare di aver ottenuto il consenso informato per la sperimentazione e per l'eventuale riproduzione di immagini.

Il contenuto dei lavori deve essere conforme alla legislazione vigente in materia di etica e deve essere fatta esplicita menzione all'autorizzazione dei Comitati Etici locali per gli studi di intervento.

Norme generali

Lavori originali: il testo dei Lavori originali, in lingua italiana, deve essere così composto.

Pagina iniziale: titolo del lavoro in italiano e in inglese in caratteri maiuscolo, cognome e iniziale del nome degli Autori, Enti di appartenenza di ciascun Autore, indirizzo per la corrispondenza (inclusi: e-mail, telefono e nome del referente), parole chiave in numero massimo di 5, in italiano e in inglese; seconda pagina: riassunto in italiano e in inglese di non più di 250 parole, contenente gli scopi del lavoro, indicazioni sulla casistica, gli endpoint principali o secondari, breve sintesi dei risultati e una frase per le conclusioni;

testo: il testo del lavoro non deve superare le 30.000 battute, tabelle incluse, deve prevedere una introduzione, scopo del lavoro, metodologia e descrizione della casistica, risultati, conclusioni, Figure (numerata in sequenza con numeri arabi e citate nel testo progressivamente, una per pagina e corredata da didascalia; in formato tiff o jpg, con una risoluzione di 300 dpi e base di 100 mm), Tabelle (numerata con numeri arabi e citate nel testo progressivamente, una per pagina e corredata da didascalia), eventuali ringraziamenti, e bibliografia (non deve superare le 30 voci).

Figure e tabelle vanno inserite su file a parte.

Esempi di corretta citazione bibliografica.

Riviste o articoli: Fadini GP, Sartore S, Baesso I, Lenzi M, Agostini C, Tiengo A. et al. Endothelial progenitor cells and the metabolic paradox. *Diabetes Care* 29: 714-16, 2006;

libri: Sacket DL, Richardson WF, Rosenberg EW, Hayes RB. *Evidence-based medicine. How to produce and teach EBM.* Churchill, Livingstone, New York 1997;

capitoli di libri o atti di congressi: Goodman RF, Gilson JW. The initiation of insulin treatment in type two diabetes. In: Rodriguez A e Gonzales B eds. *Pathophysiology of diabetes mellitus.* Raven Press pp. 1826-62, New York 1999.

Gli Autori devono dichiarare la presenza o assenza di conflitto di interesse e le eventuali fonti di finanziamento.

Rassegne: il testo non deve superare le 40.000 battute escluse tabelle, figure, bibliografia. Il titolo, il riassunto e le parole chiave (non oltre 5) vanno riportate in italiano ed in inglese. La bibliografia va contenuta in massimo 50 voci.

Casi clinici: vanno presentati secondo la seguente suddivisione: storia clinica, esame obiettivo, esami di laboratorio e strumentali, diagnostica differenziale, discussione, trattamento ed eventuale follow-up. Devono contenere fino a 10 voci bibliografiche e una flow-chart diagnostico-terapeutica riepilogativa sotto forma di diagramma di flusso. Il titolo va riportato anche in inglese.

Raccomandazioni, documenti di consenso, pareri di esperti: devono contenere livello e forza di evidenza per ogni paragrafo. Alla fine di ogni documento va riportata una sintesi in forma di decalogo. Le voci bibliografiche non possono superare il numero di 50. Il titolo va riportato anche in inglese.

Invio dei lavori

Gli Autori sono invitati a inviare le versioni definitive dei manoscritti in versione elettronica, in versione Microsoft Word (non vanno utilizzati programmi di impaginazione grafica quali Publisher, Aldus Pagemaker o Quark X-press) per e-mail, all'indirizzo: redazione@idelson-gnocchi.com.

Gli articoli devono essere accompagnati da una dichiarazione firmata da tutti gli Autori nella quale si attesti che il lavoro (citare il titolo) è inedito e non sottoposto contemporaneamente ad altra Rivista. Va indicato nella dichiarazione la presenza o assenza di interessi e un indirizzo di posta elettronica dell'Autore referente per la corrispondenza. I lavori inviati verranno sottoposti alla revisione critica di uno o più revisori e la loro accettazione è subordinata all'esecuzione di eventuali modifiche richieste e al parere conclusivo del Comitato di Redazione.

Bozze di stampa

Le bozze di stampa inviate all'Autore devono essere corrette entro 4 giorni. In caso contrario, la Redazione provvederà alla correzione delle bozze senza assumersi alcuna responsabilità nel caso di imperfezioni. La correzione delle bozze va limitata alla semplice revisione tipografica; le spese per eventuali modifiche del testo verranno addebitate all'Autore. La pubblicazione del lavoro, comprese Tabelle e Figure è gratuita.

Copie Autore: sono disponibili, su richiesta i file dei lavori in formato pdf.

Abbonamenti

Le richieste di abbonamento vanno indirizzate a Idelson Gnocchi srl, via Michele Pietravalle, 85 - 80131 Napoli - Tel. 0815453443 - Fax 0815464991. L'abbonamento annuale costa € 41,00 (estero \$ 80). I prezzi indicati sono comprensivi delle spese di spedizione. Si accettano solo rinnovi annuali da gennaio a dicembre. Il pagamento dovrà essere effettuato anticipatamente (indicando la causale del versamento) tramite: accredito sul cc postale n. 23190804; - assegno bancario/circolare intestato a Idelson Gnocchi srl.

Registrazione del Tribunale di Napoli n. 4982 del 17/7/1998.

Finito di stampare nel mese di maggio 2009.

AMD

il giornale di

*Rivista
Ufficiale
dell'Associazione
Medici
Diabetologi*

PERIODICO DI APPROFONDIMENTO SCIENTIFICO, FORMAZIONE, MODELLI ASSISTENZIALI

Presentation of the new Journal

Dear Readers

A. Arcangeli

4

Editorial

The history and the future of AMD in the assistance to diabetes

A. Arcangeli

5

Editorial

How to read scientific literature

S. De Riu

14

Recommendations

The secondary failure to oral hypoglycemic agents in type 2 diabetes: pathophysiology and treatment

R. Cordera, D. Cucinotta, S. De Cosmo, A. De Micheli, A. Pontiroli, G. Sesti

16

Original papers

Results of the AMD study on therapeutic education (ETS)

Group AMD ETS

40

Regional Activity

Joint Meeting of AMD-SID from Sardegna: Abstracts

49

Cari lettori

Il Giornale di AMD, è e rimane l'organo ufficiale dei AMD. Dopo poco più di dieci anni dalla sua nascita, cambia impostazione e dimensioni. Nato come voce di AMD, ne ha rappresentato il mezzo che la Società Scientifica ha scelto per consentire la comunicazione interna ai suoi soci ed alle Sezioni Regionali. Eventi, informazioni su corsi e attività societarie, comunicazioni della Presidenza, annunci e resoconti di Congressi ne hanno rappresentato i principali contenuti. Dopo i primi anni il giornale si è evoluto, ha cambiato veste editoriale e da semplice foglio notizie ha ospitato spesso articoli di contenuto divulgativo e scientifico, recensioni di libri e progetti pur restando molto contenuto e leggero. Tutto questo prima della scelta della tecnologie del web. Da allora ha continuato in un percorso parallelo con il sito di AMD, spesso integrandosi con questo e conservando il suo ruolo di mezzo di comunicazione cartaceo, diventando una consuetudine gradita ai soci. Contemporaneamente anche AMD è cresciuta, attuando progetti di valore come gli Annali, il file dati, portando avanti progetti di ricerca di elevato spessore a cominciare dallo studio DAI, al Demand, al Quasar e tutti gli altri che sono in corso, ha dato vita ad una vera e propria Rete di Ricerca clinica, sanitaria e translazionale, collaborando con istituzioni prestigiose come Istituto Superiore di Sanità, l'Istituto di Ricerca Mario Negri Sud, si è dotata di una Fondazione Onlus dedicata tra l'altro a sostenere la Rete di Ricerca ed a promuovere una ricerca indipendente, oggi più che mai necessaria. La crescita culturale è

evidente e nuovi traguardi sono all'orizzonte, nonostante la crisi attuale.

Una Società Scientifica evoluta e che ha maturato competenze specifiche sia in campo assistenziale che organizzativo e che lo ha fatto con metodologia scientifica, che si è dotata di gruppi di studio condivisi con altre Società Scientifiche, che ha prodotto standard di cura italiani, apprezzati anche a livello internazionale, non può non avere un proprio spazio editoriale per raccomandazioni, consensus, pareri di esperti, linee guida. Anche il numero di contributi scientifici a congressi regionali e nazionali, la partecipazione con pubblicazioni societarie a congressi internazionali testimoniano questa crescita culturale e rappresentano un altro presupposto per avere uno spazio editoriale autonomo, riconoscibile e recensito.

Da queste premesse nasce l'attuale evoluzione del "Giornale di AMD", che cambia ulteriormente veste tipografica, impostazione e dimensioni. Non è un impegno di poco conto per lo staff che ne costituisce la struttura pensante ed operativa. È una sfida che tuttavia è maturata nel tempo e, come sempre, AMD ed i propri componenti, ci mettono il cuore oltre che le competenze. Questo primo numero nella nuova struttura è un prototipo e certamente si evolverà ulteriormente.

Il mio auspicio è che il percorso di miglioramento e di crescita iniziato tanti anni fa continui come è stato fino ad ora.

ADOLFO ARCANGELI
Presidente AMD

La storia ed il futuro di AMD nell'assistenza al diabete

Adolfo Arcangeli
adolfo.arcangeli@gmail.com

U.O. Diabetologia, ASL 4 di Prato

Il Giornale di AMD, 2009;12:5-13

L XVII Congresso nazionale dell'Associazione Medici Diabetologi (AMD) è l'occasione per riflettere sul percorso che la nostra Società Scientifica ha intrapreso per migliorare la qualità dell'assistenza alle persone con diabete e malattie metaboliche.

Fin dalla sua costituzione, nel lontano 1974, è apparsa chiara l'impronta prevalentemente assistenziale di AMD. Nel primo statuto, emanato il 13 luglio 1974, vengono elencati i compiti dell'Associazione, fra i quali la "Promozione della diffusione di strutture idonee per la prevenzione, diagnosi e cura del diabete in tutto il territorio nazionale su modelli il più possibile uniformi". A tale enunciazione ha fatto seguito, fin dai primi Congressi, l'attenzione a temi educativi ed all'integrazione con le altre figure professionali impegnate nell'assistenza diabetologica, in particolare gli infermieri. Cito come esempio il Primo Congresso Nazionale, tenutosi a Montecatini Terme nel 1978, durante il quale sono stati trattati temi quali:

- L'istruzione del diabetico
- Il ruolo del paramedico nell'assistenza al diabetico.
- L'addestramento del personale paramedico
- L'esperienza dei campi estivi ed invernali per i giovani diabetici

Il ruolo del diabetologo nella diagnosi precoce e nella terapia delle complicanze del diabete

In un momento storico nel quale si discute ampiamente di Percorso Assistenziale, con la persona con diabete al centro del Percorso stesso, mi sembra evidente che anche in questo ambito AMD abbia "precorso" i tempi, considerando l'istruzione del paziente, l'attenzione ai suoi problemi ed alle sue necessità un tema fondamentale di riflessione ed intervento assistenziale. Lo ha fatto spesso con metodologie del tutto innovative per quei tempi, tanto che già nel 1979 si parla di "mezzi audiovisivi nei corsi di educazione sanitaria nei diabetici"; ha da sempre ricercato una metodologia condivisa e scientificamente corretta ("Contenuti e modalità di svolgimento dei corsi ai diabetici"; "Scelta e preparazione degli insegnanti per l'istruzione dei pazienti diabetici" - Ancona, 1979). AMD ha affrontato temi non consueti e spesso non "accademici", quale ad esempio Diabete e Sport (Bologna, 1981); ha parlato di diabete come malattia sociale fin dal 1981, coinvolgendo le Istituzioni in momenti di dibattito e riflessione sui possibili interventi legislativi per la prevenzione ed il trattamento della malattia. AMD ha poi ampliato le sue collaborazioni con realtà assistenziali estere, in particolare con la ex Jugoslavia, tenendo Congressi congiunti, con particolare interesse a problemi organizzativi dell'assistenza diabetologica. Fin dagli anni '80, parallelamente ai Congressi Nazionali, si sono sviluppati Corsi dedicati agli infermieri, a dimostrazione che il concetto di team diabetologico è essenziale nella formazione del diabetologo. È motivo di soddisfazione constatare che oggi tali Corsi paralleli non sono più necessari: medici ed infermieri partecipano insieme ai rispettivi Congressi e collaborano

alla progettazione di eventi formativi comuni. È il segno tangibile di una crescita professionale e di una maturità che non significa contrapposizione, bensì integrazione ed interazione.

Analizzando i temi dei vari Congressi AMD, appare chiaro come, fin dagli anni '90, iniziano a diventare temi di approfondimento e dibattito argomenti oggi "consolidati", quali "Diabete e qualità della cura", "Il diabetologo ed il medico di medicina generale nella gestione integrata della malattia diabetica", "Informatica e nuove tecnologie nell'assistenza al diabetico". Anche in questi ambiti AMD ha dimostrato di saper cogliere in anticipo i segni dell'evoluzione dell'assistenza e della ricerca, con una importante riflessione: questi temi non possono essere solo oggetto di intuizioni di singoli diabetologi o comunque di una minoranza illuminata; essi devono diventare patrimonio comune della diabetologia italiana. Per questo passaggio fondamentale si è ritenuto che la formazione fosse lo strumento strategico. È pertanto iniziata una profonda riflessione sul significato di formazione in diabetologia. Era chiaro a tutti che la formazione "classica", basata prevalentemente sul trasferimento di informazioni, non fosse sufficiente a far crescere professionalmente i diabetologi. Come è sempre accaduto in AMD, tale criticità è stata elaborata da alcuni e dal lavoro del gruppo è scaturita una proposta innovativa, dapprima condivisa nei vari Consigli Direttivi, poi sperimentata su un campione significativo di soci e successivamente divenuta patrimonio societario a tutti gli effetti. Questo processo è stato progettato e realizzato secondo la metodologia della ricerca clinica. In ogni ambito, e quindi anche in ambito formativo, l'analisi dei bisogni ha condotto alla formulazione di una ipotesi di lavoro, sperimentata prima su piccoli numeri e poi successivamente validata su un campione più ampio, per diventare infine pratica consolidata, misurabile e migliorabile, secondo i principi della qualità.

È così nata la "formazione AMD", che tiene conto delle esperienze professionali, culturali ed umane dei discenti e le utilizza in aula e nei lavori di gruppo per giungere ad un prodotto formativo utilizzabile nella pratica clinica. Come abbiamo fatto da sempre con i nostri "pazienti", che sono una risorsa indispensabile nel processo di cura, così i diabetologi sono diventati essi stessi una risorsa in ambito formativo. Oggi nessun diabetologo si accontenta più di eventi formativi che non lo coinvolgano diretta-

mente, che non gli permettano di portare le proprie esperienze in un contesto più ampio. Questa crescita non esclude certamente la formazione intesa quale trasmissione di informazioni: esse ne sono il presupposto necessario, ma non sufficiente, per crescere e saper valutare le ricadute nella pratica clinica di un processo formativo continuo.

La Scuola Permanente di Formazione Continua di AMD è nata così ed è strumento fondante della Società Scientifica, ratificata nello statuto societario. Per dare una ulteriore "scientificità" al processo formativo, sulla spinta del parallelo processo di implementazione della qualità in AMD, si è sentita l'esigenza di "certificare" una metodologia, affinché essa divenisse patrimonio societario condiviso. Ho avuto l'onore di poter prendere parte al percorso di certificazione ISO della Scuola. È stato certamente un percorso difficile, complesso, la cui importanza talora non è stata evidente a tutti, ma sicuramente ha dato sistematicità, dignità ed evidenza ad un aspetto fondamentale della cultura diabetologica in ambito assistenziale.

Se da un lato AMD ha individuato nella formazione il volano per il cambiamento, è parallelamente cresciuta l'esigenza di lavorare in una logica di qualità. Anche in questo ambito siamo partiti da esigenze assistenziali "pratiche": migliorare l'assistenza alle persone con diabete, ridurre la variabilità degli interventi, abolire l'autoreferenzialità, operare per processi. Hanno così visto la luce ben tre Manuali di Accreditamento delle Strutture Diabetologiche, che rappresentano la risposta professionale e culturale all'accREDITAMENTO istituzionale che progressivamente si è andato affermando anche nel nostro Paese. I diabetologi AMD si sono fatti trovare preparati al cambiamento anche in questo ambito. La Società ha contribuito in maniera determinante e "suppletiva" alla cultura della qualità. Oggi risulta imprescindibile la qualità dell'organizzazione rispetto alla qualità dell'assistenza. La nascita dei Centri "accreditati" ha rappresentato un esempio di come si possa tradurre in fatti concreti, documentati e documentabili, la nostra attività quotidiana, pianificando interventi e analizzando requisiti, con una metodologia rigorosa e nel contempo sempre attenta alla realtà assistenziale. Non quindi un libro dei sogni, ma un sogno ad occhi ben aperti, in una continua, anche se spesso faticosa, ricerca del miglioramento, nell'interesse ultimo delle persone con diabete.

La qualità organizzativa ed assistenziale non poteva però prescindere dalla cultura della raccolta dei dati. Su di essi si basa l'analisi ed il miglioramento. Sono nati così quelli che oggi rappresentano una peculiarità di AMD: gli ANNALI. Essi sono, però, solo l'ultimo tassello di un processo culturale: si sono prima condivisi i dati necessari per la valutazione, su di essi sono stati costruiti gli indicatori, si è optato per la volontarietà nella raccolta dei dati, non imponendo scelte a priori, ma andando a raccogliere i dati dove essi sono prodotti, nelle varie cartelle informatizzate in uso, senza aggiungere niente al lavoro di tutti i giorni, ma richiedendo solo una correttezza formale e sostanziale. In ambito di Medicina Basata sull'Evidenza, la correttezza dei dati raccolti diviene elemento indispensabile di riflessione, confronto e miglioramento. Oggi possiamo misurare molti aspetti del nostro lavoro clinico quotidiano, possiamo confrontarci in ambito nazionale e locale (andando incontro così ad una sanità regionale), possiamo affrontare con metodo rigoroso le criticità, applicando gli strumenti del governo clinico.

Parallelamente allo sviluppo della formazione e della qualità è maturata l'esigenza di dare "dignità scientifica" agli interventi assistenziali, attraverso la progettazione ed implementazione di una ricerca scientifica che potesse valorizzare il lavoro clinico quotidiano, favorire la crescita culturale dei soci, porsi come contributo indipendente verso le Istituzioni. Si sono pertanto sviluppati progetti di ricerca scientifica AMD, sia in ambito prettamente clinico (Demand, Dyda, Sfida,...), che clinico-organizzativo (DAI, QUASAR, Annali,...), che epidemiologico (DAI). I vari studi sono stati portati avanti spesso in collaborazione con prestigiosi Istituti di Ricerca (in particolare il Mario Negri Sud), con Istituzioni (Istituto Superiore di Sanità), con altre Società Scientifiche (ANMCO, SID), con Aziende Farmaceutiche (GSK), a dimostrazione di una particolare propensione di AMD ad "aprirsi" a collaborazioni esterne per dare valore alla quotidianità dell'assistenza. Oggi la ricerca in AMD è una realtà consolidata e come vedremo in pieno sviluppo sia formativo che organizzativo.

Una Società Scientifica attenta al cambiamento in ambito assistenziale si doveva dotare di una struttura di comunicazione delle informazioni al passo con i tempi. È così nata e si è andata sviluppando nel tempo la progettualità di AMD-Comu-

nicazione, che attualmente rappresenta una realtà degna di essere posta "a Statuto". Il sito di AMD (www.aemmedi.it) non è solamente uno strumento informatico di comunicazione societaria, ma anche di formazione all'EBM, di aggiornamento continuo, di valorizzazione della ricerca di AMD, delle attività dei vari Gruppi (strategici ed a progetto), di valorizzazione delle Sezioni Regionali. Dobbiamo sicuramente proseguire nell'implementazione del progetto comunicativo, ma le basi sono ormai consolidate. L'apertura alla formazione a distanza è un chiaro esempio. La comunicazione, in una Società come AMD attenta alle necessità delle persone con diabete, non poteva prescindere dall'interfacciarsi direttamente con esse. Per questo è nato e si è sviluppato negli anni Diabete.it, vera finestra aperta sul mondo dei fruitori dell'assistenza diabetologica. In un momento storico nel quale il diabete rischia di diventare una vera pandemia, non potevamo non rivolgerci a coloro che sono "a rischio" di diventare diabetici, fornendo una informazione e formazione corretta per la prevenzione. Per questo è stato costruito il progetto "diabetenograzie", accessibile dal portale di Aemmedi, ma per sua stessa natura inserito a pieno titolo fra le attività della Fondazione AMD-ONLUS. Per l'intervento in ambito di prevenzione possiamo contare sull'alleanza strategica di Slow Food, che ha dimostrato una grande sensibilità ai temi della alimentazione sana, gustosa e sostenibile, nel rispetto delle tradizioni e dell'ecosistema nel quale tutti noi viviamo.

Ho citato la Fondazione AMD-ONLUS, che rappresenta un ulteriore sviluppo di AMD in ambito sociale. Le sue attività sono sempre più rivolte a diffondere la cultura della prevenzione, alla difesa dei diritti inalienabili delle persone con diabete, alla promozione di una ricerca clinica, sanitaria e traslazionale indipendente.

Formazione, qualità, ricerca, comunicazione, educazione terapeutica, centralità del paziente hanno rappresentato, sinteticamente, le linee di sviluppo di AMD negli anni passati, in sintonia con la *mission* societaria. Un necessario sviluppo e sintesi parziale di tali temi sono stati la progettazione ed implementazione dei Percorsi Assistenziali. In essi trovano spazio, dignità ed applicazione nella pratica assistenziale i vari temi sviluppati in AMD. Non dobbiamo dimenticarci che AMD ha parlato di Percorso Assistenziale e di centralità del paziente molto prima che questi divenissero patrimonio comune di coloro

che si occupano a vario titolo di patologie croniche. Se oggi noi abbiamo elaborato i concetti di disegno, applicazione, implementazione e verifica di un Percorso di Cura, declinato in una logica sistemica di Processo di Cura, lo dobbiamo a chi, in AMD, ha avuto la capacità e la tenacia di portare avanti il progetto, costruendolo con la metodologia della ricerca scientifica, applicandolo a temi concreti, di pratica clinica e non limitandosi all'obiettivo del sapere, ma ampliandolo anche con quello del saper fare.

Tutto questo fa parte integrante della "storia" di AMD in ambito assistenziale; con questi presupposti l'attuale Direttivo si è confrontato fin dal suo nascere, affermando con forza la strategia della continuità, così come abbiamo imparato a fare negli anni: ognuno, secondo le proprie capacità e le opportunità del momento, porta un nuovo tassello in AMD, che si aggiunge al preesistente e lo consolida, ricercando la massima condivisione possibile, ma lasciando anche spazio alle innovazioni, alla progettualità, alla ricerca che parte da pochi per poi diventare patrimonio di tutti.

In primo luogo, quindi, si è voluto dare continuità ai progetti in corso. La Formazione ha ricevuto particolare attenzione, indicando come via di sviluppo il consolidamento delle competenze dei formatori di AMD e l'ampliamento del numero dei formatori senior, per garantire il ricambio all'interno della Scuola. Si sono finanziati con risorse interne i Corsi per formatori e l'*upgrade* dei formatori senior, si è iniziata una formazione interna per creare le competenze per la formazione a distanza, che integri la formazione di tipo residenziale, senza mai rinunciare ai principi di eticità della Scuola. È un processo appena iniziato, ma che darà sicuramente frutti nell'immediato futuro, appena le norme legislative ce ne daranno la opportunità. In questa logica di massima apertura, si sono sviluppate le "consulenze" della Scuola, di supporto alle iniziative formative dei formatori e dei soci, modificando in tal senso lo stesso Sistema Gestione Qualità, per rendere il processo più snello. Lo stesso impegno è stato posto nel recepire all'interno del Sistema Qualità stesso, le nuove (e spesso confuse) norme per l'accreditamento ECM, senza costringere coloro che progettano un evento formativo a fare i salti mortali fra "moduli" spesso vissuti come un laccio, ma di fatto indispensabili non solo a dare evidenza a quanto viene fatto, ma anche a dare "valore" a come viene progettato, validato, erogato, verificato

un processo formativo. Colgo questa occasione per ribadire ulteriormente che la Scuola ha permesso a tutti noi (non solo ai formatori o agli "addetti ai lavori") di maturare la consapevolezza che un evento formativo, per essere considerato tale, necessita di essere declinato come un vero e proprio processo. Elementi fondamentali e imprescindibili sono pertanto la progettazione, la pianificazione, l'erogazione (che deve essere consona alla progettazione, costantemente monitorata e validata), la verifica a breve e medio-lungo termine. Nella realtà attuale la progettazione e la realizzazione di un evento formativo non può essere frutto di un singolo, ma presuppone l'interazione fra molti. È pertanto indispensabile avere un "sistema" che permetta di dare evidenza, verificabilità e ripetibilità a quanto viene fatto. In questa visione il Sistema Gestione Qualità diventa garanzia non solo per chi progetta e/o eroga l'evento formativo o per chi lo commissiona, ma anche per i fruitori stessi, che potranno verificarne in maniera scientifica le ricadute nella pratica clinica e/o nella propria crescita culturale.

Un sentito ringraziamento ad Antonella Pellegrini, a tutto il CD Scuola, a tutti i formatori per l'impegno profuso ed i risultati raggiunti.

Abbiamo precedentemente esaminato il percorso che la qualità ha fatto negli anni; era apparentemente difficile un ulteriore sviluppo, ma ci abbiamo provato. Per questo si sono sviluppati progetti di accreditamento non tanto con l'obiettivo di creare nuovi Centri accreditati, quanto con quello della formazione all'accreditamento, che ha visto alcune Regioni all'avanguardia. È una linea di sviluppo che andrà proseguita, rispondendo in questo alla regionalizzazione della sanità e contribuendo, da un punto di vista culturale, alla preparazione all'accreditamento istituzionale. Gli Annali AMD, la implementazione del file dati, la diffusione della cultura della corretta raccolta dei dati clinici sono stati altri ambiti di sviluppo della qualità, che ha infine progettato un ambizioso, ma strategico, progetto di intervento traslazionale. Si vuole andare a verificare, nella realtà clinica italiana, se interventi di miglioramento della qualità organizzativa, siano in grado di influenzare significativamente gli outcome. Il progetto, che abbiamo chiamato "Bridge", è ormai in fase di lancio, dopo una lunga e meticolosa progettazione: rappresenta un progetto strategico per AMD e come tale avrà anche finanziamento diretto da parte della Società.

A Walter deBigontina e a tutto il CD della Qualità il ringraziamento per l'opera svolta e l'impegno profuso.

La ricerca ha trovato in AMD ampio spazio negli ultimi anni. Numerosi sono i progetti conclusi e molti sono in avanzata esecuzione. Dopo il successo dello studio DAI, nato dalla collaborazione fattiva con l'Istituto Superiore di Sanità, che ha fornito interessanti dati epidemiologici ed ha costituito la base per il progetto Annali, è in fase di progettazione uno studio DAI-2, con particolare attenzione alle complicanze macrovascolari, vera sfida nel trattamento del diabete di tipo 2. Sempre in ambito cardiovascolare è giunto a conclusione lo studio DYDA, in collaborazione con ANMCO. Esso ci ha permesso non solo di acquisire importanti dati sulla presenza di alterazioni cardiache in pazienti asintomatici e esenti da eventi cardiovascolari noti, ma anche di instaurare e consolidare una stretta collaborazione con i colleghi cardiologi, nella logica della integrazione multiprofessionale. Lo studio DEMAND ha fornito interessanti spunti per la complicanza microvascolare renale nel diabetico, ottenendo riconoscimenti in ambito nazionale ed internazionale. È in avanzato svolgimento lo studio QUASAR. I primi dati evidenziano una stretta correlazione fra esiti clinici e "complessità" organizzativa. Già nel 1993, al Congresso di Catania, l'indagine sui modelli assistenziali aveva suggerito una stretta relazione fra capacità di gestire positivamente la malattia diabetica e organizzazione delle cure nelle Strutture Specialistiche di Diabetologia: è dimostrato che una cura efficace ed efficiente di una patologia così complessa come il diabete non può prescindere da una organizzazione assistenziale parimenti complessa, per gestire la quale occorrono competenze professionali, umane ed organizzative. Si può ragionevolmente affermare che AMD ha messo a disposizione dei diabetologi italiani gli strumenti necessari per affrontare tale complessità in una logica di processo ed in una visione di sistema. Particolare evidenza assume il progetto ANNALI, nato dall'intuizione di pochi e sviluppato con la collaborazione di molti. È un progetto trasversale in AMD. In esso si coniugano e si integrano le competenze ideative, il rigore scientifico e metodologico, la elaborazione di indicatori di qualità, la diffusione della cultura del dato e la costante opera di monitoraggio. Per questi motivi rappresenta una peculiarità della nostra Società. Esso oramai

non è più solo una fotografia dello stato dell'arte, ma costituisce la base per una riflessione critica, in ambito nazionale ed ora anche regionale, sui principali ambiti nei quali intervenire con una logica di miglioramento basata sui principi della Qualità. La pubblicazione su *Diabetes Care*, l'attenzione dimostrata dalle Autorità Istituzionali, i prevedibili sviluppi futuri ci inorgoliscono, ma al tempo stesso ci invitano ad una sempre maggiore attenzione e rigore scientifico. Dobbiamo avere la capacità di coinvolgere sempre più Centri, perché questo formidabile strumento di analisi, confronto e miglioramento divenga strumento quotidiano del nostro operare di "professionisti della cronicità".

Ad Umberto Valentini, a tutto il CSR, ai tanti che hanno collaborato nei progetti di ricerca va il ringraziamento di tutta AMD.

Questo CDN ha, però, evidenziato che la ricerca clinica e sanitaria non poteva rimanere in un ambito ristretto ed ha pertanto sviluppato e supportato due importanti iniziative. Da un lato si è intrapreso un percorso di formazione alla Ricerca Clinica ed al Governo Clinico, aperto a giovani diabetologi, soci di AMD, ed allargato a rappresentanti dell'OSDI (che ringrazio per la sensibilità e l'entusiasmo con cui hanno aderito all'iniziativa). Ben 40 colleghi si sono impegnati in un arduo percorso formativo presso il GIMBE® di Bologna, magistralmente guidato da Nino Cartabellotta. Al termine di questo primo *step*, AMD ha acquisito un gruppo di persone competenti, in grado di garantire continuità nelle varie progettualità di AMD, collaborando nelle varie iniziative. Al termine di questo primo percorso formativo sono stati elaborati ben quattro progetti di ricerca che AMD porterà avanti in maniera indipendente, cercando finanziamenti non condizionanti, ove possibile, per garantire la continuità di un progetto che è appena partito. Sempre in ambito formativo, si è sentita l'esigenza di migliorare le capacità di "public speaking", essendo ormai indispensabile anche saper correttamente presentare i propri studi. La collaborazione con l'INRCA di Ancona e in particolare con Antonio Ceriello sta iniziando a dare i suoi frutti.

Parallelamente alla implementazione della formazione alla ricerca, grazie anche alla instancabile attività di Carlo Giorda, si è sviluppata la "Rete di Ricerca AMD", che vuole presentarsi come una entità unica nei confronti di progetti di ricerca autonomi o sponsorizzati, sia che il finanziamento

derivi da Istituzioni pubbliche (AIFA, Ministero della Salute, Comunità Europea,...) che da Aziende private. Anche in questo caso, se l'inizio ha visto la partecipazione di un numero limitato (seppur ampio) di Centri, l'intenzione è quello di favorire l'adesione di quante più Strutture possibile, garantendone la formazione ed i requisiti. Siamo impegnati a supportare i bisogni di chi desidera inserirsi nel progetto ed a mantenere elevato lo standard di chi è già inserito. La collocazione della Rete di Ricerca è chiaramente in AMD, anche se le norme vigenti, purtroppo spesso poco chiare ed in continuo divenire, ci indicheranno di volta in volta la collocazione più consona (AMD o Fondazione AMD-ONLUS), fermo restando che il CSR è il driver scientifico della Società su mandato del CDN.

È prevedibile, ed auspicabile, che la Rete di Ricerca, così come il progetto Annali, divengano interfaccia delle Istituzioni per la verifica, nella pratica clinica, delle pratiche assistenziali e delle innovazioni, siano esse in ambito terapeutico o organizzativo.

Questi anni hanno visto completare la messa a punto del sito di Aemmedi. Si è voluto dare più spazio alle pagine regionali, che dovranno diventare una vetrina delle molteplici iniziative locali e anche una occasione di scambio di informazioni ed idee in una sanità regionalizzata. È necessario un impegno costante da parte dei CD regionali per garantire continuità al progetto. La parte EBM (Thesaurus ed Infodiabetes) sono ormai un riferimento per tutti noi. La manutenzione ed il costante aggiornamento richiedono un impegno assai oneroso: compito di AMD è quello di fornire supporto al lavoro del gruppo. In questa logica si prevederà anche l'immissione di nuove "forze", individuate fra coloro che hanno frequentato i Corsi GIMBE®. È partita, ancora in "sordina", la FAD, che si unisce al progetto Diabetes Care on line; se vi sarà il gradimento dei soci, come già indicano i primi accessi, si proseguirà su questa strada. Mi preme qui ricordare come Diabetes Care on line non sostituisce, ma si affianca a Diabetes Care in edizione cartacea in italiano. Tutti noi dobbiamo ringraziare Mimmo Cucinotta per aver messo a disposizione dei diabetologi italiani uno strumento di aggiornamento tanto prestigioso. È compito di AMD garantirne la continuità, e lo faremo.

La collaborazione fra il Gruppo ComunicAZione, Slow Food e la Fondazione AMD-ONLUS ha permesso la nascita ed il proseguimento del pro-

getto "Diabetenograzie". È uno strumento di interfaccia con il mondo sociale, che necessita di corretta informazione in ambito di prevenzione. Vogliamo in particolare riferirci anche ad un pubblico in età infanto-giovanile, ed il "topolino" diventerà la nostra mascotte di riferimento. Alle persone con diabete è rivolto diabeto.it. È una iniziativa strategica di AMD e come tale sarà ulteriormente implementata e supportata, anche per ascoltare i bisogni delle persone e su di essi migliorare i nostri interventi.

A Luca Monge, a tutto il CD di ComunicAZione ed a tutti i collaboratori il ringraziamento di AMD.

Il Manuale dei Percorsi Assistenziali non rappresenta solo una iniziativa editoriale di grande utilità pratica, ma è una prima e parziale sintesi di una grande attività formativa e organizzativa del Gruppo Percorsi Assistenziali. Il Gruppo, fortemente e giustamente voluto da Umberto Valentini, ha fornito una necessaria sintesi di tanti progetti e prodotti di AMD, orientati a costruire modalità assistenziali metodologicamente corrette, ma soprattutto permeate dal costante presupposto della centralità della persona con diabete. Fin dal suo inizio il progetto era chiaramente orientato alla diffusione quanto più capillare possibile della formazione, integrata con la Scuola AMD e con le diverse competenze che sono presenti in AMD. È stato svolto un grande lavoro di sintesi ed ormai i concetti di profilo, percorso, processo di cura, fanno parte del nostro bagaglio culturale.

A Nicoletta Musacchio, al CD Percorsi ed a tutti coloro che hanno collaborato va il mio personale ringraziamento.

Accanto alle attività dei gruppi strategici, costruiti quindi per rispondere alle strategie societarie, che i vari CDN individuano per il biennio di propria competenza, è necessario ricordare quelle dei vari gruppi di progetto, che nascono dalla iniziativa di alcuni soci e operano su approvazione e condivisione del CDN.

Tra questi ha superato la fase "sperimentale" il progetto di collaborazione con i farmacisti, che ha visto in Giovanni Perrone l'instancabile promotore. Abbiamo attualmente un progetto estremamente ampio ed ambizioso, che intende integrare le farmacie nella "rete" assistenziale delle persone con diabete, in una logica di processo assistenziale che non può più prescindere dal coinvolgimento di attori diversi, purchè sia garantita una visione strategica di sistema.

Lo studio dell'assistenza specialistica territoriale ha fornito elementi per una progettazione ulteriore. Le criticità emerse evidenziano la necessità di integrare maggiormente i professionisti impiegati in strutture organizzative diverse. In un quadro di regionalizzazione della sanità è sembrato opportuno prendere spunto dagli annali regionali per costruire su di essi riunioni di *audit* regionali e poi locali. Per questo è necessario prima formare "esperti" in *audit* clinico che fungano da facilitatori in incontri locali. A Pietro Pata ed ai suoi collaboratori l'augurio di poter proseguire nel cammino intrapreso.

Sempre in ambito organizzativo-professionale ha ricevuto nuovo impulso il progetto di formazione sul campo denominato Stagedia. Si è fatto tesoro delle esperienze passate, per progettare brevi stage di affiancamento di diabetologi su temi predefiniti. Sono certo che Lao Lostia ed i suoi collaboratori forniranno a tanti diabetologi una preziosa occasione di aggiornamento e scambio di idee.

Grazie all'impegno di Giuseppe Armentano e di chi ha collaborato con lui, si è sviluppato, riscuotendo un incredibile successo, il progetto di formazione alla diagnosi delle complicanze vascolari in ambito diabetologico. I partecipanti hanno acquisito competenze ed esperienza in tale ambito, al fine di creare una uniformità di approccio al problema, che garantisca efficacia ed efficienza al sistema curante.

AMD non poteva certo trascurare gli aspetti "umanistici" della cura delle persone con diabete. In questo ambito il contributo di Paolo Di Berardino e del suo gruppo è stato determinante, contribuendo a fornire strumenti condivisi e standardizzati per l'approccio alle problematiche psicologiche che condizionano, spesso in maniera determinante, la riuscita dell'intervento terapeutico. Parimenti, grazie alle competenze di Marco Tagliaferro, si è iniziato a discutere degli aspetti etici della cura, analizzandone da un angolo visuale spesso trascurato, alcuni aspetti peculiari. È un impegno complesso e talora occasione di confronto, ma certamente apre nuove prospettive che meritano di essere studiate e perseguite.

In ambito assistenziale, in una patologia come il diabete, non potevano certo essere trascurati gli aspetti nutrizionali. Per questo è proseguito l'impegno di Giuseppe Marelli e del gruppo alimentazione, che ha continuato nella collaborazione con ADI, grazie all'opera di Sergio Leotta, sviluppando iniziative comuni, anche di tipo congressuale ed editoriale. Moltri sono i progetti portati a termine

ed in corso di attuazione, a dimostrazione di una grande vitalità e spirito di iniziativa.

Anche se AMD è e rimane una Società Scientifica, senza fini di tipo sindacale, abbiamo voluto rispondere positivamente alla richiesta di altre Società Scientifiche in ambito endocrino-metabolico, per sedersi ad un tavolo comune che affrontasse anche aspetti normativi della nostra professione. L'impegno di Rossella Iannarelli, Titti Suraci ed Alessandro Ozzello ci permetterà di dare valore, quantomeno propositivo, alle molteplici attività diabetologiche che troppo spesso non risultano evidenti come tali, ma inserite in contesti diversi. Dobbiamo farci trovare preparati al momento in cui verremo chiamati ad un tavolo istituzionale.

Accanto a questi progetti strutturati e di medio respiro, sono stati portate avanti iniziative formative nate dalla collaborazione non condizionante con Aziende Farmaceutiche o dei Devices, su temi professionali specifici e/o contingenti. Fra queste iniziative vorrei ricordare GOOD, ISLAND, Mangiare a la carte, Consiglio. Per brevità non riesco a menzionare tutte le iniziative meritevoli, ma a tutti coloro che in tali attività hanno portato il proprio contributo, in nome e per conto di AMD, va il ringraziamento di tutta la Società.

Come ricordato più volte, AMD si è da sempre aperta alla collaborazione con interlocutori diversi per iniziative in ambito assistenziale, sia che esse fossero rivolte direttamente alle persone con diabete, sia che fossero indirizzate a sensibilizzare al problema la popolazione generale e le Istituzioni.

Mi preme ricordare il progetto DAWN, nel quale AMD collabora con IDF ed il Ministero della Salute, il Barometer Forum, giunto quest'anno alla seconda edizione e che ha riscosso un grande successo mediatico. Di grande impatto ed impegno è il progetto BCD, insieme a IDF, SID e le Associazioni dei pazienti: già tante piazze sono state visitate ed altre ancora sono in programma per l'immediato futuro.

Siamo fortemente impegnati all'interno del progetto IGEA, per il quale non possiamo non ringraziare Marina Maggini per l'impegno profuso. In esso trovano ampio spazio gli strumenti formativi ed operativi di AMD. È nostro orgoglio vederli utilizzati dalle Istituzioni a conferma di una creatività e progettualità di grande valore.

Da giugno 2008 Diabete Italia è sostanzialmente cambiato. La storica collaborazione fra le due Società Scientifiche SID ed AMD, si è allargata, gra-

zie all'impegno di Riccardo Vigneri, con l'ingresso, a pieno titolo, delle Associazioni rappresentative dei pazienti, di età adulta ed evolutiva, della SIEDP, delle Associazioni professionali degli infermieri (OSDI) e dei podologi. È un "network" ampiamente rappresentativo che permette al proprio interno la discussione e condivisione dei grandi temi che interessano il diabete e le malattie metaboliche ed al tempo stesso garantisce una unica voce nei confronti del mondo esterno su grandi temi sociali. È sicuramente un percorso difficile, faticoso e non privo di ostacoli, ma posso garantire che fino ad oggi è prevalsa da parte di tutti la volontà di mettere da parte le proprie individualità per il bene comune. Ringrazio tutti i componenti del Comitato di Coordinamento (CC) di Diabete Italia, i componenti non rappresentati nel CC e le segreterie di SID ed AMD per l'impegno e la fattiva collaborazione.

La collaborazione con SID non si esaurisce certo all'interno di Diabete Italia, ma si esplica innanzi tutto all'interno dei Gruppi Interassociativi. Essi hanno finalmente un proprio regolamento, che garantisce l'alternanza alla guida del gruppo e nella sua composizione, la certezza che la progettualità sia in sintonia con le strategie delle due Società Scientifiche e la valorizzazione delle competenze dei tanti diabetologi impegnati in attività cliniche e di ricerca. Sono a tutti note le tante iniziative del GISED, del Gruppo Piede, del Gruppo Tecnologie, del Gruppo Attività Motoria, del Gruppo Gravidanza: ai Coordinatori ed ai componenti dei vari gruppi il plauso di tutta AMD per l'impegno e la serietà dimostrate.

Durante il mio mandato di Presidente di AMD ho avuto il piacere di conoscere e collaborare con Riccardo Vigneri prima e Cavallo Perin in seguito: sono stati momenti di fattiva interazione e accrescimento personale, a dimostrazione, qualora ce ne fosse bisogno, che eticità, serietà, stima e rispetto reciproco permettono la più ampia collaborazione. Mi piace qui ricordare come, ben 35 anni fa, nel primo Statuto di AMD, era previsto che un rappresentante di SID facesse parte del Consiglio Direttivo Nazionale di AMD, pur senza diritto di voto. Sarebbe veramente segno di grande sensibilità se in un prossimo futuro si addivenisse ad uno scambio reciproco di presenze nei due Direttivi Nazionali.

È stato impegno forte di questo CDN dare maggiore rappresentatività e coinvolgimento alle Sezioni Regionali. Tutto quello di buono che è stato realizzato è merito dell'opera di Maria Franca Mulas;

grazie al suo impegno, costante e fattivo, abbiamo inserito, per la prima volta, a pieno titolo, le Sezioni Regionali nella progettazione e nelle attività del Congresso di Cernobbio, espressione del CSR di AMD e della Fondazione AMD-ONLUS. Accanto a questa attività congressuale, abbiamo voluto coinvolgere le Sezioni Regionali nella condivisione della responsabilità nella gestione di AMD. Per questo con tutti i Presidenti e Vice-presidenti disponibili abbiamo discusso i regolamenti societari, recependo le loro osservazioni. Sempre di più le Sezioni Regionali, come previsto dallo Statuto, saranno chiamate a condividere e realizzare nelle proprie realtà la politica e le strategie di AMD, in una attività di servizio sicuramente impegnativa, ma di grande utilità per tutti i Soci. Alcune delle modifiche statutarie, proposte in questa Assemblea di Rimini, vanno in questa direzione di maggiore condivisione e compartecipazione. A tutti i rappresentanti regionali il mio personale ringraziamento per l'impegno e la collaborazione sempre dimostrate.

Ho citato il Congresso di Cernobbio non a caso. Per la prima volta abbiamo voluto dare un tema unico ad una iniziativa congressuale. È stato scelto il tema della *clinical governance*, perché proprio questa ha rappresentato una caratterizzazione di questi ultimi anni: riflettere sulla storia di AMD in ambito assistenziale per proporre una sintesi in ambito di governo clinico, ovvero un sistema di obiettivi, strategie, responsabilità e strumenti finalizzati ad "allineare" i processi clinici ad obiettivi di qualità e sicurezza, che abbiamo voluto esplicitare come *"l'accompagnamento efficace della persona con diabete attraverso il nostro mondo diabetologico e il sistema socio-sanitario"*.

AMD, infatti, si è concretamente inserita nella *clinical governance* realizzando, spesso in modo "anticipatorio", una dimensione culturale che, partendo dal bisogno di considerare la centralità della persona nel sistema di cura, ha sviluppato una serie di strumenti integrati per migliorare l'assistenza sanitaria nel nostro Paese.

Esiste un filo conduttore nella crescita di AMD che è strettamente legato alla realtà assistenziale ed alle persone con diabete.

Per questo AMD ha inteso dare evidenza al contributo dei propri soci al governo clinico in Diabetologia.

Vorrei infine ricordare che abbiamo cercato di dare sistematicità alle varie iniziative editoriali di

AMD. Accanto alla ormai storica collaborazione con SIMG nella rivista MEDIA, al nuovo impulso a Diabetes Care edizione italiana, affiancata da Diabetes care on line, è stata mantenuta la Collana Monografica e partecipiamo al Comitato Editoriale di Acta Diabetologica. Sentivamo la necessità di una nostra rivista ufficiale. Ormai il Bollettino ci andava un po' stretto. Per questo, come dichiarato nell'Editoriale di questo numero 0, è nata la attuale forma editoriale di Aemmedi. Essa vuole ulteriormente contribuire alla crescita della Società Scientifica nel suo insieme, dando evidenza alle molteplici iniziative in atto e future, valorizzando aspetti dell'assistenza spesso trascurati nelle iniziative editoriali di diverso impatto, favorendo la comunicazione e l'interazione reciproca.

Sono certo che, grazie al contributo dei tutti, anche questo prodotto saprà riscuotere ampio consenso.

Come risulta evidente da questa ampia, ma ampiamente incompleta sintesi, tanto è stato fatto. Un percorso complesso, talora contraddittorio, talora apparentemente caotico, ma sempre "autentico", come quello che insieme abbiamo fatto negli anni, doveva avere una sua "casa comune". Abbiamo pertanto concretizzato il mandato dell'Assemblea di Sorrento acquistando una sede per AMD a Roma, in viale delle Milizie 96. La nuova sede, appena inaugurata, sarà veramente il punto di riferimento per tutti i soci, a simbolo di una unità di intenti che va ben oltre le persone che, di volta in volta, sono chiamate a tradurre le aspettative societarie in fatti concreti. Al suo interno troverà spazio la storia di AMD e verrà progettato il suo futuro.

In un momento come questo, nel quale, dopo un periodo faticoso di impegno societario, è necessario fare una riflessione meditata e serena, posso affermare, anche a nome di tutti coloro che hanno condiviso con me questo percorso, che la vera forza di AMD sta nell'impegno spontaneo e disinteressato di tutti i soci che, non lo dimentichiamo MAI, esercitano in primo luogo una professione, quella di medico, che li occupa pressochè in maniera totale e quindi non possono (ma direi non devono) diventare gestori di

una Società Scientifica in maniera totalizzante, pena, a mio avviso, la perdita del senso di realtà, che per tutti noi è rappresentato dalla cura delle persone con diabete.

Con questo messaggio intendo infine ringraziare tutti i soci di AMD, il Consiglio Direttivo Nazionale, la Consulta dei Presidenti Regionali ed il suo Presidente, i Direttori ed i componenti dei Gruppi Strategici ed a Progetto, la Segreteria di AMD, ed in maniera particolare e "speciale" Cristina Ferrero, tutti coloro che mi hanno supportato e "sopportato" anche in momenti per me particolarmente critici sul piano personale, chiedendo umana comprensione per innumerevoli errori e imperfezioni, nella certezza che, comunque, i valori di eticità, onestà e spirito societario che hanno improntato l'operato mio personale e di tutto l'attuale Consiglio Direttivo, sono stati compresi, apprezzati e condivisi.

Un ringraziamento particolare va a Sandro Gentile che ha sempre condiviso con me la guida di AMD. Il suo supporto umano e professionale sono stati determinati, con la consueta gentilezza e signorilità. A lui ed al prossimo CDN il compito di portare avanti il progetto, con la certezza che contribuiranno alla crescita di AMD e che tutti noi non faremo mai mancare loro il nostro contributo ed il nostro sostegno.

BIBLIOGRAFIA

1. *La storia dell'AMD attraverso i suoi congressi 1997-2001*. Edizioni P & M Associati, Milano 2001.
2. ORLANDINI D, DE BIGONTINA G, SCALDAFERRI E. *Manuale di Accredimento delle Strutture Diabetologiche*. II Edizione. Edizioni Tierre, Firenze 1999.
3. TORRE E, COMASCHI AM. *Il Costo della Salute. Un'introduzione all'Economia Sanitaria*. Ed. Medico-Scientifiche, Torino 2007.
4. ORLANDINI D, DE BIGONTINA G. *Manuale di Accredimento delle Strutture Diabetologiche*. III Edizione. Springer-Verlag, Milano 2007.
5. DE GIGONTINA G, CIMINO A, FAVA D, MELONCELLI I, ORLANDINI D. *Indicatori AMD 2006*. www.aemmedi.it
6. MUSACCHIO N, ARCANGELI A, CAVALLO MR, GIANCATERINI A, NOTO G, ORRACH M, OZZELLO A, VALENTINI U. *I profili di Assistenza per le malattie croniche: il modello Diabete Mellito*. Springer-Verlag, Milano 2007
7. *Bilancio di Comunicazione AMD: Attività 2006-2008*. www.aemmedi.it
8. *Annali AMD 2008: Indicatori di qualità dell'assistenza diabetologia in Italia*. www.aemmedi.it
9. *2008 AMD Annals: Quality Indicators in Diabetes Care in Italy*. Changing Diabetes Barometer. www.aemmedi.it

Come leggere la letteratura scientifica

Stefano De Riu

*U.O.S. di Diabetologia e Malattie del Ricambio
ASL Salerno 1*

Corrispondenza: Stefano De Riu

E-mail: essederiu@libero.it

Il Giornale di AMD, 2009;12:14-15

Leggere una rivista medica richiede tempo. Ma esiste anche un'altra barriera, sottovalutata e difficile da valicare: la mancanza di una adeguata formazione in metodologia clinica che ci permetta di leggere attivamente e criticamente la letteratura medica.

Barriere che ci portano a ignorare, di fatto, cosa possiamo trovarci e cosa invece è inutile cercare, in quelle pagine a volte impalpabili ed enigmatiche. La nostra formazione sembra un insieme di proposte di varia provenienza di alterna e spesso dubbia qualità (1), che difficilmente può permetterci di costruirci un'opinione personale lineare. Utile sarebbe seguire con costanza la filosofia culturale di una rivista che favorisca il ragionamento clinico e sviluppi le nostre capacità critiche.

Oggi, le riviste si citano, magari, ma si leggono molto raramente. Si leggono poco ma l'editoria scientifica è in grande crescita. Si tratta di un business così fiorente che ogni anno si assiste ad un aumento del numero delle pubblicazioni scientifiche cartacee ed elettroniche e dei siti pronti ad offrire accesso e disponibilità di pubblicazione. Il fatturato delle case editrici dell'editoria scientifica (Reed Elsevier e Pearson tra tutte) è aumentato del 250% negli ultimi

anni ed è dovuto soprattutto all'astuta pratica della vendita degli estratti di studi pubblicati, i reprint, comprati a lotti dalle aziende del farmaco sponsor dello studio in questione (2). L'associazione tra il marchio dell'azienda e la testata di una rivista prestigiosa è un potente strumento di marketing in sé (3).

Complessivamente la banca dati all'interno della quale pesca Pubmed, la Medline, contiene ad oggi oltre 18 milioni di riferimenti bibliografici, tratti da più di cinquemila periodici internazionali, e cresce al ritmo di mezzo milione di citazioni all'anno.

L'alto numero di riviste scientifiche fa sì che un lavoro rifiutato da una o più riviste trovi comunque spazio di pubblicazione. Allora dobbiamo imparare a difenderci. In primo luogo non bisogna farsi confondere dall'autorevolezza delle fonti informative ma incrociare le informazioni provenienti da fonti diverse. E per autorevole fonte informativa si intende non solo la rivista di prestigio, ma anche il carismatico relatore congressuale. Infatti spesso la scienza non è obiettiva (4). Meglio imparare a decodificare bene il contenuto facendo attenzione alle trappole che rendono difficile la vita a chi desidera aggiornarsi. Consideriamo a questo punto alcuni dati. Il 16% degli articoli pubblicati su riviste anche prestigiose è integralmente contraddetto da nuovi studi e le conclusioni di un altro 16% sono successivamente ridimensionate da altre (5).

Quando si legge un articolo scientifico, per evitare di essere tratti in inganno, bisogna analizzare con cura alcuni punti:

- verificare la coerenza tra obiettivi dello studio e risultati presentati

- verificare che il disegno dello studio sia chiaro, coerente e dichiarato
- fare attenzione ai gruppi di controllo, a volte sono fasulli
- diffidare degli end point compositi e surrogati
- avvicinarsi con estrema cautela all'analisi dei sottogruppi
- considerare con prudenza gli studi di non inferiorità
- cercare sempre la dichiarazione relativa al conflitto di interessi
- non fidarsi di dati analizzati con troppi test statistici
- cercare una sintesi del lavoro pubblicata su una rivista di editoria secondaria tipo "ACP Journal"

È un dovere del professionista che vive in epoca EBM quello di sviluppare conoscenze tecniche che lo aiutino a ritrovare con efficienza le migliori evidenze disponibili e interpretare criticamente tali evidenze ponendo attenzioni a tre punti: validità interna, rilevanza clinica, applicabilità (6).

Compito del lettore è infine quello di verificare la presenza di eventuali errori sistematici (*bias*) prima di proseguire nella lettura dell'articolo. Infatti, l'introduzione di *bias* nel disegno sperimentale di uno studio, può indurre false convinzioni che rischiano di tradursi in

scelte cliniche o organizzative sbagliate se non dannose.

Secondo dovere è quello di sviluppare il *clinical judgment* che determina il peso decisionale delle evidenze, tenendo conto sia delle preferenze che delle aspettative del paziente, sia del contesto sociale organizzativo ed economico ove si esercita.

Diventa necessario, in un bombardamento informativo come quello attuale, scuotersi dalla passività recettiva, inerte e comoda, e diventare attivi interpreti della nostra formazione culturale e consapevoli attori delle nostre scelte cliniche e professionali.

BIBLIOGRAFIA

1. ALTMAN DG. *Poor quality medical research. What can journals do.* JAMA 2002;287:2765-67.
2. JEFFERSON TOM. *Attenti alle bufale... e ai mandriani.* 2008. Il Pensiero Scientifico.
3. BOBBIO M. *Giuro di esercitare la medicina in libertà e indipendenza.* 2004 Einaudi.
4. MONTORI V. et al. *Users guide to detecting misleading claims in clinical research report* BMJ 2004;329:1093-6.
5. IOANNIDIS JPA. *Contradicted and initially strong effects in highly cited clinical Research.* JAMA 2005;294:218-8
6. ADRIANE FUGH-BERMAN, SHAHRAM AHARI. *Following the Script: How Drug Reps Make Friends and Influence Doctors.* PLOS Medicine 2007; 4:621-3.
7. IMOGEN EVANS, HAZEL TORTHON, IAN CHALMERS. *Testing treatments. Better research for better healthcare.* 2007 British library.
8. POMPONIO G. *Oltre lo specchio. Leggere, valutare e interpretare uno studio clinico.* 2008. Seed.



Il fallimento secondario degli ipoglicemizzanti orali nel diabete mellito di tipo 2: inquadramento fisiopatologico e approccio terapeutico



Società Italiana di Diabetologia

Gruppo di Lavoro Intersocietario Associazione Medici Diabetologi e Società Italiana di Diabetologia

Renzo Cordera, *Università di Genova*; Domenico Cucinotta, *Università di Messina* (Coordinatore); Salvatore De Cosmo, *IRCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG)*; Alberto De Micheli, *Azienda Ospedaliera Universitaria "San Martino", Genova*; Antonio Pontiroli, *Università e Ospedale "San Paolo", Milano*; Giorgio Sesti, *Università "Magna Graecia" di Catanzaro* (Coordinatore)

Il Giornale di AMD, 2009;12:16-39

Introduzione e metodologia

Il diabete mellito di tipo 2 (DMT2) è una malattia a elevata diffusione in tutto il mondo e la sua prevalenza è in continua crescita, in particolare nei paesi in via di sviluppo. Sebbene le cause del DMT2 siano ignote, è ampiamente dimostrato che fattori genetici interagiscono con fattori ambientali per lo sviluppo della malattia. Alla patogenesi del DMT2 concorrono sia una ridotta sensibilità all'azione insulinica da parte dei tessuti peri-

ferici (fegato, muscolo e tessuto adiposo), sia difetti della secrezione insulinica da parte della β -cellula pancreatica. L'aumentata prevalenza del DMT2 è in larga parte imputabile all'incremento dell'obesità e alla concomitante riduzione dell'attività fisica. Oltre l'80% dei soggetti con DMT2 è in sovrappeso e l'obesità e la sedentarietà sono i principali fattori di rischio. Pertanto la corretta alimentazione e l'esercizio fisico sono elementi fondamentali nel trattamento del DMT2 e fanno parte integrante della strategia terapeutica della malattia. Tuttavia meno del 10% dei pazienti affetti da DMT2 mantiene livelli glicemici accettabili nel tempo, nonostante un valido regime alimentare e un costante esercizio fisico. Quando questi interventi sullo stile di vita falliscono è indicato l'intervento farmacologico, al fine di ottenere un adeguato controllo glicemico.

Nello sviluppo di una strategia terapeutica per il DMT2 va ricordato che la malattia è caratterizzata da un progressivo deficit della funzione della β -cellula pancreatica, che non riesce nel tempo a produrre la quantità di insulina necessaria per compensare i difetti di azione periferica. Dal punto di vista terapeutico questo progressivo declino si manifesta con la necessità di

trattare i pazienti con due o tre ipoglicemizzanti orali (IO), fino alla terapia insulinica sostitutiva.

Il fallimento degli IO nel trattamento del DMT2 è un problema annoso, spesso poco considerato.

Per questo motivo, le due società scientifiche diabetologiche italiane (Associazione Medici Diabetologi [AMD] e Società Italiana di Diabetologia [SID]) hanno costituito un Gruppo di Lavoro Intersocietario con l'intento di realizzare, attenendosi all'impostazione e a quanto raccomandato dagli Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito, un Documento in grado di fornire ai medici coinvolti nella cura del diabete informazioni, sulla base di evidenze scientifiche, sulle cause e la fisiopatologia del fallimento degli IO nel DMT2 e sull'efficacia degli approcci terapeutici che precedono e seguono il fallimento degli IO.

Il Gruppo di Lavoro si è posto come obiettivi prioritari la proposta di una definizione pratica di fallimento secondario degli IO (*secondary failure*) (1), l'inquadramento fisiopatologico in base ai differenti fenotipi dei pazienti e di conseguenza un approccio terapeutico step by step il più possibile in linea con i fenotipi identificati. Gli obiettivi e gli strumenti individuati non intendono precludere valutazioni più approfondite o differenti modalità di gestione dei pazienti

Definizione di fallimento secondario

- Un paziente con DMT2 in terapia con il dosaggio massimo consentito di farmaci IO (terapia piena) è definito in fallimento secondario quando il suo controllo glicemico non si mantiene entro il target raccomandato, dopo un congruo periodo di tempo in cui tale target è stato raggiunto.
- Gli obiettivi glicemici in diabetici adulti di tipo 2 indicati dagli Standard di Cura italiani sono:
 - H bA1c < 7,0%* (6,5% in singoli pazienti).
 - Glicemia a digiuno e preprandiale 90-130 mg/dl⁺.
 - Glicemia postprandiale ‡ < 180 mg/dl⁺.

Epidemiologia

- Incidenza annua assai variabile (per lo più tra il 5 e il 20%), a causa delle diverse modalità di definizione dell'evento.

* Facendo riferimento ai valori di 4,0-6,0% della popolazione non diabetica, con il metodo utilizzato dal Diabetes Control and Complications Trial.

⁺ Valori a digiuno < 110 mg/dl e valori postprandiali < 145 mg/dl sono perseguibili nel DMT2 (IDF 2005).

[‡] La misurazione della glicemia postprandiale deve essere effettuata 2 ore dopo l'inizio del pasto.

da parte degli Specialisti, quando necessario. Per giungere alla stesura finale del Documento è stato scelto il metodo della Consensus Conference, dove il Gruppo di Lavoro ha collegialmente e approfonditamente discusso i lavori di ciascuno dei componenti per arrivare, attraverso due riunioni residenziali e un focus telematico, al consenso finale.

Gli articoli pubblicati sul tema del fallimento secondario sono stati ricercati nella banca dati PubMed della National Library of Medicine e dei National Institutes of Health (9 luglio 2007). Sono stati anche consultati il Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), il Database of Abstract of Reviews of Effects (DARE) e il Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), sul portale della Cochrane Library.

Ulteriori lavori sono stati tratti dai riferimenti bibliografici degli articoli esaminati.

Definizione ed epidemiologia

Il trattamento del DMT2 si basa sull'impiego di dieta ed esercizio fisico, cui si associano farmaci che agiscono sulla secrezione insulinica o sulla resistenza insulinica. Pochi anni dopo l'introduzione delle sulfoniluree di prima generazione e delle biguanidi nella terapia del DMT2 ci si rese conto che la loro efficacia sulla glicemia era in molti pazienti di durata limitata, da alcuni mesi a qualche anno, dopo di che era necessario il passaggio alla terapia insulinica. Quest'evenienza clinica veniva denominata *secondary failure* (fallimento secondario) (1), per distinguerla dalla *primary failure* (fallimento primario) in cui non si osservava alcun effetto sulla glicemia sin dall'introduzione del farmaco. Oggi si sa che i pazienti con fallimento primario, soprattutto se di peso corporeo normale, sono per lo più affetti da DMT2 a lento esordio (Latent Autoimmune Diabetes in Adults [LADA]), o sono trattati con dosi insufficienti di farmaco.

Diverso è il discorso per il fallimento secondario, di cui non sono universalmente accettate la frequenza, le cause e la possibile reversibilità, portando a una sostanziale indeterminatezza della sua definizione. I presupposti fondamentali per tale definizione dovrebbero essere: 1) che i farmaci abbiano dimostrato di essere efficaci per un periodo misurabile, utilizzando

Tabella 1. Studi retrospettivi (2-15) e confronti diretti (16-22)

Rif.	Durata (anni)	Farmaco	% incidenza annua (dati globali)	% incidenza annua (dati revisionati)	BMI dei pazienti (kg/m ²)	Criteri di fallimento secondario	Follow-up
2	3	T	36		n.d.	FBG > 200 mg/dl	TI
3	5	T	20		n.d.	Clinici	TI
4	5	T	22	0,7	n.d.	Clinici	TI
5	3,2	T		0,7	n.d.	Clinici	TI
6	2,4 2,6	T P		2,7 1,2	n.d.	FBG > 180 mg/dl	TI
7	6	T/C	14,7	2,7	Tutti	Clinici	TI
8	9	T	14,7		n.d.	Clinici	TI
9	6			10,9 0,6	Magro OW	FBG > 270 mg/dl	TI TI
10	20 (Retrospettivo)	Vari farmaci		6,2 2,5 1,2	Magro OW Obeso	FBG > 160 mg/dl; PPG > 200 mg/dl	TI TI
11	Retrospettivo	G	5,0		n.d.	Clinici	TI
12	2	Vari farmaci		3,8	28	Clinici	TI
13	10 (Retrospettivo)	Vari farmaci		2,3	Magro	FBG > 180 mg/dl	TI
14	5	Vari farmaci		0,8	n.d.	Clinici	n.d.
15	1			10	28	Clinici	TI
16	5	Glic G Glip		1,4 3,5 5,1	n.d.	HbA _{1c} > 10%; PPG > 180 mg/dl	n.d.
17	6	Chl G		6,7 8,0	26,8	FBG > 270 mg/dl	Rx
18	9	Sulfo M		8,4 9,1	Magro OW	HbA _{1c} > 7%	Rx
19	5,5	Sulfo M		7,8 6,3	n.d.	Rx	Rx o TI
20	8	Sulfo		8,0 10,0 15,0	30	Rx o HbA _{1c} > 8%	Rx
21	8	M		3,6 7,0 9,0	36	Rx o HbA _{1c} > 8%	Rx
22	5	R G M	15 34 21	3 6,8 4,2	32	FBG > 180 mg/dl	Rx

T = tolbutamide; C = carbutamide; Chl = clorpropamide; P = fenformina; G = glibenclamide; M = metformina; Glic = gliclazide; Glip = glipizide, Sulfo = sulfonilurea; OW (*Overweight*) = sovrappeso; R = rosiglitazone; FBG (*Fasting Blood Glucose*) = glicemia a digiuno; PPG (*Post Prandial blood Glucose*) = glicemia postprandiale; Rx = passaggio a terapia combinata; n.d. = non determinato; Clinici = controllo metabolico insoddisfacente; TI = terapia insulinica.

uno dei possibili parametri disponibili (glicemia, emoglobina glicosilata [HbA_{1c}]) e 2) che esista un evento clinico definibile (come ad es. perdita di efficacia, aggiunta di altro farmaco, passaggio ad altra forma di terapia, in primis a insulina). Pertanto si può definire in fallimento secondario un paziente in terapia piena con IO il cui controllo glicemico non si mantiene entro il target raccomandato, dopo che tale controllo era stato raggiunto per un periodo di tempo sufficientemente prolungato.

La Tabella I mostra i risultati degli studi di incidenza riportati in letteratura, dai più datati ai più recenti. In questi studi, la durata del periodo di efficacia degli IO è molto ampia variando dai 6 mesi ai 3-5 anni. Anche l'incidenza annua del fallimento è assai variabile, oscillando dal 5 a oltre il 20%. Questa variabilità dipende sostanzialmente dalla difformità dei parametri utilizzati per valutare l'efficacia terapeutica: negli studi più datati è stata prevalentemente utilizzata la glicemia a digiuno, mentre negli studi più recenti, accanto alla glicemia a digiuno, è stata presa in considerazione l'HbA_{1c}. In altri studi è stato preso come parametro l'aggiunta di un altro farmaco o il passaggio ad altra forma di terapia. Per tutte queste considerazioni è pressoché impossibile riportare un dato epidemiologico omogeneo e la reale entità del fenomeno risulta difficilmente quantificabile.

Eziologia

I fattori eziopatogenetici responsabili del fallimento secondario della terapia con IO sono poco noti. Tra questi, i fattori genetici e quelli autoimmunitari hanno ricevuto maggiore attenzione da

- Fattori genetici potrebbero influenzare la risposta terapeutica agli IO.
- Il reale rischio di fallimento secondario della terapia con IO dovuto a fattori genetici deve ancora essere determinato sulla base di studi di intervento a lungo termine e con adeguata potenza statistica.
- Lo screening genetico dei pazienti con DMT2 per la presenza di polimorfismi in grado di influenzare la risposta terapeutica agli IO è utile per l'inquadramento patogenetico, ma non rappresenta attualmente una pratica diffusa su cui basare la scelta terapeutica.

parte degli studiosi mentre tra i fattori ambientali sono stati chiamati in causa l'obesità, la glucotossicità e i trattamenti farmacologici che interferiscono con l'azione insulinica.

Fattori genetici

Il DMT2 è una malattia complessa ed eterogenea in cui fattori ambientali e genetici interagiscono tra di loro per determinarne lo sviluppo.

Fattori genetici potrebbero anche predisporre a una maggiore suscettibilità al fallimento secondario della terapia con IO. La farmacogenetica è una disciplina in rapido sviluppo che si rivolge alla ricerca di profili genetici in grado di influenzare la risposta ai farmaci nel singolo individuo (23). Anche nell'ambito del DMT2 alcuni studi hanno evidenziato il ruolo di fattori farmacogenetici nel fallimento secondario della terapia con IO.

I pazienti con fallimento secondario della terapia con IO presentano con maggiore frequenza il genotipo HLA-B8 e con minor frequenza il genotipo HLA-B7 in accordo con la presenza di autoimmunità diretta contro la β -cellula pancreatica (24). In uno studio giapponese, la prevalenza del genotipo HLA-DRB1*0901, uno degli alleli di suscettibilità per DMT1, era maggiore nei pazienti diabetici di tipo 2 con fallimento secondario della terapia con IO (25).

Alcuni studi hanno evidenziato il ruolo patogenetico di alcuni polimorfismi di geni che codificano per proteine coinvolte nella funzione della β -cellula pancreatica. Tra questi, un comune polimorfismo (E23K) è stato identificato nel gene KCNJ11 che codifica per una proteina, denominata Kir6.2, che si assembla con il recettore delle sulfoniluree SUR1 per svolgere la funzione di canale del potassio ATP-dipendente.

Questo polimorfismo di Kir6.2 ha effetti funzionali sulla secrezione insulinica ed è stato osservato che i portatori dell'allele K hanno un aumentato rischio di andare incontro a fallimento secondario della terapia con IO (OR 1,45; 95% IC 1,01-2,09) (26).

Un secondo gene implicato nella funzione β -cellulare è quello che codifica per il substrato del recettore insulinico denominato IRS-1.

Questa proteina svolge un importante ruolo nella trasduzione del segnale autocrino dell'in-

sulina che regola la secrezione insulinica, la crescita e la sopravvivenza della β -cellula. Un comune polimorfismo (G972R) di IRS-1 che ne altera la funzione di trasduzione del segnale è stato associato a un aumentato rischio di fallimento secondario della terapia con IO (OR 2,1; 95% IC 1,17-3,70) (27). Infine, è stato identificato un polimorfismo del promotore del gene che codifica per la proteina disaccoppiante UCP2 (G-866A) che causa un aumento della trascrizione del gene (allele A > allele G). Un aumento dell'espressione di UCP2 a livello della β -cellula pancreatica riduce la formazione di adenosintrifosfato (ATP) che è necessaria per la chiusura dei canali del potassio a cui segue la depolarizzazione della membrana plasmatica con ingresso del calcio e il rilascio dei granuli contenenti insulina. I soggetti portatori dell'allele A presentano una riduzione della secrezione insulinica durante carico orale di glucosio (28) e vanno incontro a terapia insulinica più precocemente rispetto ai portatori dell'allele G (29).

Alcuni studi hanno analizzato l'influenza sulla risposta terapeutica ai tiazolidinedioni (TZD) da parte dei pazienti diabetici portatori del comune polimorfismo Pro12Ala del gene che codifica per il fattore di trascrizione *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ* (PPAR γ) a cui i TZD si legano. In uno studio, l'impatto del polimorfismo Pro12Ala di PPAR γ è stato indagato in pazienti con DMT2 trattati per 26 settimane con pioglitazone senza riscontrare alcuna differenza di efficacia del farmaco tra i portatori dei due alleli (30). Nello studio TRIPOD (*Troglitazone In Prevention Of Diabetes*), è stato indagato l'effetto del polimorfismo Pro12Ala di PPAR γ sulla risposta al troglitazone in donne con pregresso diabete gestazionale (31). Anche in questo studio non è stata osservata alcuna differenza tra le portatrici dei due alleli in termini di risposta all'azione insulino-sensibilizzante del farmaco o di sviluppo di diabete (31).

Infine, l'impatto del polimorfismo Pro12Ala di PPAR γ è stato indagato in pazienti coreani con DMT2 trattati per 12 settimane con rosiglitazone (32).

Gli autori hanno osservato che i portatori dell'allele Ala avevano una maggiore risposta terapeutica rispetto ai portatori dell'allele Pro (32).

- Tra i pazienti con DMT2 che vanno incontro a fallimento secondario della terapia con IO, una percentuale compresa tra il 10 e il 38% può essere rappresentata da pazienti con LADA (o NIRAD).
- Poiché non esistono studi di intervento mirati a stabilire il migliore trattamento per questi pazienti, non è possibile indicare se questi soggetti beneficerebbero di una precoce terapia con insulina o altri farmaci regolatori della funzione β -cellulare quali le "incretine".
- Lo screening dei pazienti con DMT2 per la presenza di anticorpi anti-GAD è utile per l'inquadramento diagnostico e prognostico dei pazienti con LADA (o NIRAD), ma non rappresenta attualmente un criterio su cui basare la scelta terapeutica.

Fattori autoimmunitari

Risale al 1977 la prima osservazione che pazienti diabetici di tipo 2 con positività ad anticorpi anti-isola (ICA) hanno una maggiore incidenza di fallimento secondario della terapia con IO che richiede trattamento con insulina (22). A questa pionieristica osservazione sono seguiti numerosi studi che hanno condotto alla definizione di quella forma di diabete autoimmune a lenta evoluzione verso l'insulino-dipendenza, definito LADA (*Latent Autoimmune Diabetes in Adults*) (33, 34) o NIRAD (*Non Insulin Requiring Autoimmune Diabetes*) (35). Rispetto ai pazienti con "classico" DMT2, i pazienti con LADA sono caratterizzati da positività ad anticorpi anti-GAD (*Glutamic Acid Decarboxylase*) e/o anti-tirosina fosfatasi IA-2 (IA-2), dalla maggiore prevalenza di anticorpi anti-tiroide e anti-mucosa gastrica, da anamnesi familiare positiva per DMT1 o malattie autoimmuni, da un minore peso corporeo, da più elevati livelli di glicemia ed emoglobina glicosilata, da una più marcata compromissione della funzione β -cellulare, da una più precoce età di insorgenza della malattia (22, 33, 35, 36, 40). Essi sono inizialmente trattati con dieta e/o IO, ma nell'arco di 2-6 anni manifestano un progressivo deterioramento della funzione β -cellulare, tale da richiedere terapia insulinica. La prevalenza di pazienti con LADA varia a seconda della popolazione in studio. Nello studio UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) la prevalenza di pazienti con positività per anticorpi anti-ICA, anti-GAD o anti-IA-2 è risultata pari all'11,6% (41), mentre nel Botnia

Study la prevalenza di pazienti con positività per anticorpi anti-GAD era del 9,3% (35). In Italia lo studio NIRAD, condotto su 4250 pazienti con DMT2, ha evidenziato che la prevalenza di pazienti con positività per anticorpi anti-GAD e/o anti-IA-2 era del 4,5% (42).

Nell'UKPDS la proporzione di pazienti nella fascia di età compresa tra 25 e 34 anni che richiedevano trattamento insulinico dopo 6 anni era del 94% nei pazienti con positività per anticorpi anti-ICA e anti-GAD a fronte del 14% nei pazienti senza anticorpi mentre tra la proporzione di pazienti con più di 55 anni e positività per anticorpi anti-ICA e anti-GAD che richiedevano trattamento insulinico dopo 6 anni era del 77% rispetto al 5% dei pazienti senza anticorpi (38).

Inoltre, il rischio di andare incontro a terapia insulinica nei pazienti con età inferiore a 44 anni e positività per anticorpi anti-GAD era 13,4 volte maggiore (OR 13,4; 95% IC 5,28-34,0) rispetto ai pazienti senza positività agli anticorpi e si riduceva a 5,62 volte (OR 5,62; 95% IC 3,23-9,80) nei pazienti di età maggiore dei 45 anni (38). Nel Botnia Study (Finlandia), la proporzione di pazienti con positività per anticorpi anti-GAD che richiedevano trattamento insulinico era del 30% rispetto al 12% dei pazienti senza anticorpi (35). La prevalenza di pazienti con positività per anticorpi anti-GAD e fallimento secondario della terapia con IO è risultata pari al 38% nell'UKPDS (38) mentre in uno studio giapponese era del 9,3% (25).

Altri fattori

Lo stress causato da concomitanti malattie e da infezioni, i traumi e gli interventi chirurgici costituiscono condizioni ambientali che peggiorano il controllo metabolico in pazienti con DMT2 e che frequentemente richiedono un aggiustamento della terapia o l'introduzione della terapia insulinica, in genere per un periodo transitorio. Diversi farmaci interferiscono con l'azione o la secrezione insulinica e possono indurre un peggioramento del controllo metabolico fino al fallimento secondario della terapia con IO. Tra questi quelli più comunemente utilizzati sono i corticosteroidi, i diuretici tiazidici, gli ormoni tiroidei, e l' α -interferone. Di recente si è osservato che l'uso di farmaci antipsicoti-

ci favorisce il passaggio a terapia insulinica con una frequenza del 4,5% all'anno (44).

Meccanismi fisiopatologici e caratterizzazione fenotipica

Il DMT2 è una malattia progressiva in cui la ridotta sensibilità insulinica (resistenza insulinica) si associa a un'inadeguata capacità qualitativa e quantitativa di produzione e secrezione insulinica. Al momento della diagnosi, mentre la resistenza insulinica è pienamente espressa, la massa β -cellulare è ridotta di circa il 50-70% a causa di fenomeni apoptotici iniziati almeno 10 anni prima della diagnosi e che progrediscono nel tempo fino a portare virtualmente tutti i pazienti affetti da DMT2 alla necessità di terapia insulinica per il mantenimento del controllo glicemico 17. L'intervallo di tempo che intercorre tra la diagnosi di DMT2 e la necessità di terapia insulinica, per l'inefficacia della terapia con IO, dipende quindi dalla pendenza della retta indice della progressiva disfunzione β -cellulare: più la retta è pendente, più corto è questo intervallo (Fig. 1).

Si può quindi interpretare il fallimento secondario della terapia con IO come un problema di tempo, cioè dell'intervallo che intercorre tra la diagnosi e la necessità di terapia insulinica. La massa β -cellulare, sia nell'animale sia nell'uomo,

- Il DMT2 è una malattia progressiva, caratterizzata da una costante e continua riduzione di massa β -cellulare, dovuta a fenomeni apoptotici non compensati da un'adeguata "rigenerazione" di β -cellule.
- Gluco-lipotossicità, fattori autoimmunitari e accumulo di amiloide sono i principali meccanismi patogenetici di questo processo. I soggetti affetti da DMT2 con fallimento secondario sono caratterizzati da un'accelerazione di questo fenomeno, che produce una più rapida perdita di massa β -cellulare.
- Studi di intervento suggeriscono che farmaci insulino-sensibilizzanti (metformina e glitazoni) potrebbero modificare la storia naturale del DMT2. È possibile che anche le incretine agiscano in questo senso.
- I predittori clinici di fallimento secondario al momento della diagnosi sono: BMI, valore di HbA1c e positività per immunità anticorpale anti β -cellula.

è un organo plastico suscettibile di iperplasia in condizioni fisiologiche (gravidanza) e patologiche (obesità), così come di progressiva riduzione in presenza di noxae metaboliche o immunitarie 44 (Fig. 2). Butler et al. hanno dimostrato in reperti autoptici che la massa β -cellulare è diminuita sia nei prediabetici sia nei diabetici tipo 2 e che questa riduzione è dovuta a un'accelerata apoptosi, non compensata da un'adeguata proliferazione e neoformazione di β -cellule (45).

È ragionevole pensare che fattori genetici e fattori ambientali, interagendo tra loro, siano in grado di influenzare la massa β -cellulare e la sua sopravvivenza. In altre parole, in presenza di β -cellule "robuste" un soggetto affetto da un'importante resistenza insulinica sarà comunque in grado di mantenere l'euglicemia, attraverso il progressivo aumento della massa β -cellulare, mentre il diabete si svilupperà in quei soggetti con β -cellule meno efficienti e più fragili.

L'attivazione della apoptosi è mediata da segnali intracellulari innescati dai seguenti fattori (46-48):

1. glucotossicità;
2. lipotossicità;
3. accumulo di amiloide;
4. danno immunomediato.

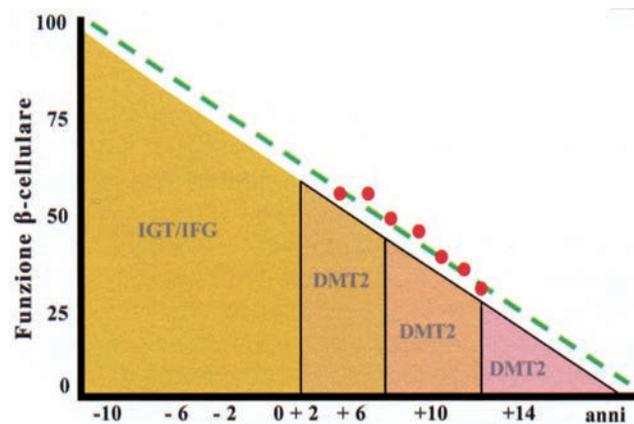


Figura 1. Progressione del DMT2.

1. Glucotossicità

Le β -cellule sono molto sensibili a variazioni della concentrazione di glucosio: quando queste sono ridotte e in un range fisiologico attivano la secrezione e la sintesi dell'insulina. Quando le

variazioni della concentrazione di glucosio sono ampie e prolungate attivano l'apoptosi.

L'iperglicemia cronica ha effetti tossici (glucotossicità) o di desensibilizzazione delle β -cellule pancreatiche che determinano un difetto di secrezione insulinica. Il ruolo della glucotossicità nella progressione della malattia diabetica non ha però trovato conferma in uno studio di soggetti con iperglicemia postprandiale nei quali il trattamento con acarbiosio, verosimilmente in grado di ridurre l'iperglicemia postprandiale, non ha modificato il numero di soggetti in cui è comparsa iperglicemia a digiuno (49).

2. Lipotossicità

Il ruolo dei lipidi sulla "salute" della β -cellula è piuttosto complesso. Gli acidi grassi liberi (FFA) aumentano la secrezione e la produzione di insulina in soggetti sani, mentre la prolungata esposizione a FFA in soggetti geneticamente predisposti al DMT2 potrebbe contribuire alla progressiva patologia β -cellulare. Anche il tipo di FFA è molto importante; l'incubazione *in vitro* di β -cellule umane con acido palmitico attiva l'apoptosi, diminuisce la loro proliferazione e altera la loro funzione. Al contrario l'acido oleico ha effetti protettivi sulla β -cellula. Effetti anti- o pro-apoptotici sono stati anche descritti per le lipoproteine. Secondo alcuni autori l'effetto apoptotico degli FFA si manifesterebbe soltanto

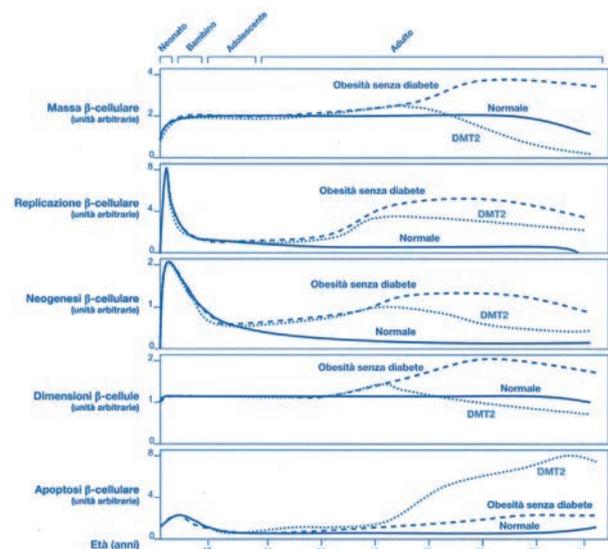


Figura 2. Plasticità della β -cellula in condizioni normali, di obesità o di DMT2.

in presenza di iperglicemia. Anche l'obesità e in particolare il grasso viscerale potrebbero giocare un ruolo sulla massa delle β -cellule.

Attraverso l'aumentata produzione di citochine infiammatorie, l'eccesso di tessuto adiposo favorisce uno stato pro-infiammatorio che può avere effetti pro-apoptotici sulla β -cellula.

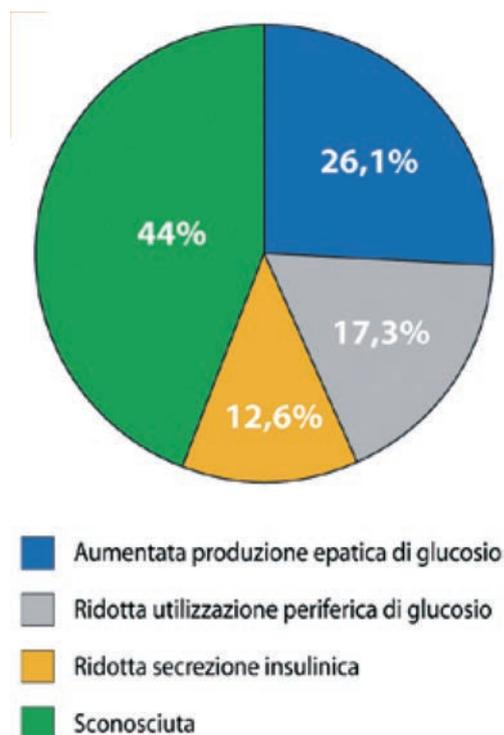


Figura 3. Fattori che spiegano il fallimento secondario della terapia con IO in un'analisi di regressione lineare multipla⁵¹.

3. Accumulo di amiloide

Interessante è l'ipotesi del ruolo giocato dall'accumulo di amiloide nelle β -cellule. Questo accumulo deriva dalla produzione di IAPP (*Islet Amyloid Polypeptide*), polipeptide prodotto e secreto dalla β -cellula in parallelo con l'insulina. Secondo questa ipotesi l'eccessiva stimolazione di IAPP in condizioni di resistenza insulinica provocherebbe l'accumulo di amiloide nelle β -cellule, attivando i processi apoptotici (50).

4. Danno immunomediato

È possibile che lo stress metabolico cui è sottoposta la β -cellula possa innescare una risposta autoimmune simile a quella che si attiva nel DMT1.

Nei soggetti con LADA è verosimile che siano attivi gli stessi processi di danno della β -cellula presenti nei soggetti con DMT1 sebbene attenuati.

Dal punto di vista fisiopatologico, i pazienti con fallimento secondario degli IO presentano un aumento della produzione epatica di glucosio, un difetto di utilizzazione periferica del glucosio dovuto principalmente a un'alterazione del metabolismo ossidativo del glucosio e un deficit di secrezione insulinica (51) (Fig. 3).

La velocità di progressione con cui si arriva al fallimento secondario e alla necessità di terapia insulinica sostitutiva è diversa da soggetto a soggetto, pur essendo i meccanismi fisiopatologici sovrapponibili e può dipendere da:

1. *Momento della storia naturale della malattia in cui è stata fatta la diagnosi lungo la linea di progressivo declino della funzione della β -cellula* (Fig. 1). Questo momento potrebbe essere approssimativamente dedotto dai livelli di iperglicemia a digiuno o di HbA1c al momento della diagnosi. Alcune evidenze suggeriscono che nel caso di trattamento con sulfoniluree o con biguanidi, il livello di HbA1c durante il primo anno è un fattore predittivo di fallimento secondario (20, 52). Nello studio UKPDS, i pazienti che al momento del reclutamento mostravano livelli più elevati di glicemia o di HbA1c erano quelli che avevano il maggiore rischio di fallimento secondario della terapia con IO, suggerendo così un effetto negativo dell'esposizione a elevati livelli glicemici (16). A supporto del ruolo patogenetico della glucotossicità, vi sono alcune osservazioni che hanno dimostrato la parziale reversibilità dei difetti di secrezione e di azione insulinica associati al fallimento secondario della terapia con IO dopo correzione dello scompenso metabolico tramite la somministrazione di insulina (52, 53). Il fallimento della terapia con metformina è inversamente correlato ai valori di HbA1c inizialmente ottenuti con la terapia e all'età, direttamente al peso corporeo, alle dosi di metformina utilizzate, alla presenza di micro- o macro-albuminuria. Quando la sulfonilurea viene aggiunta a metformina i fattori predittivi di fallimento secondario dell'associazione sono gli elevati

valori di HbA1c iniziali, l'età più giovane, il sesso femminile, i valori elevati di creatinina e l'essere ex-fumatori (54).

2. *Grado di sovrappeso/obesità e dell'insulino-resistenza ad esso associato.* Il ruolo dell'obesità risulta controverso in quanto alcune evidenze suggeriscono che il fallimento secondario della terapia con IO è più frequente nei pazienti con minore indice di massa corporea (*Body Mass Index [BMI]*) 10. Nello studio UKPDS, i pazienti con BMI < 25 kg/m² mostrano un maggiore rischio di fallimento secondario della terapia con IO rispetto ai pazienti in sovrappeso o obesi durante i primi 2 anni di trattamento. Tuttavia, dal secondo anno in poi, i pazienti obesi mostrano un maggiore rischio di fallimento secondario rispetto ai pazienti normali o in sovrappeso. D'altra parte, lo studio UKPDS ha anche dimostrato che i pazienti in sovrappeso trattati con metformina hanno un rischio di fallimento secondario della terapia dopo 6 o 9 anni simile a quello dei pazienti in sovrappeso trattati con sulfonilurea, malgrado questi ultimi esibissero un maggiore incremento ponderale (16). Una simile osservazione è stata riportata nello studio ADOPT (*A Diabetes Outcome Progression Trial*) in cui è stato osservato che i pazienti diabetici in trattamento con rosiglitazone avevano un'incidenza di fallimento secondario della monoterapia minore (15%) rispetto a quella osservata nei pazienti trattati con metformina (32%) o con glibenclamide (63%) malgrado questi ultimi andassero incontro a un minore incremento ponderale o a una riduzione del peso come nel caso del gruppo trattato con metformina (21). Alcuni studi su campioni limitati hanno dimostrato che la riduzione del peso corporeo ripristina la risposta alla terapia con IO in pazienti andati incontro a fallimento secondario (55).

3. *Forme fenotipiche.* Come riportato in precedenza, fattori autoimmunitari (LADA) e predisposizione genetica

possono accelerare lo sviluppo di fallimento secondario agli IO.

4. *Categoria di IO.* Numerosi studi sporadici e lo studio ADOPT (21) (che ha analizzato rosiglitazone vs. metformina vs. glibenclamide) hanno dimostrato che farmaci insulino-sensibilizzanti con differenti meccanismi d'azione hanno un'efficacia più durevole in monoterapia o hanno una più lenta progressione verso la necessità di terapia insulinica rispetto al trattamento con sulfoniluree (Fig. 4). Nello studio UKPDS i soggetti randomizzati a glibenclamide rispetto a metformina sono andati più rapidamente incontro a fallimento secondario della sulfonilurea (16). Numerose osservazioni hanno peraltro dimostrato che esistono differenze all'interno della classe delle sulfoniluree ed è possibile che lo studio ADOPT non dimostri un effetto di classe, ma piuttosto di una specifica sulfonilurea (56, 57).

Definizione

Per aderenza (o *compliance*) del paziente si intende la sua capacità/volontà di mettere in atto in maniera corretta le prescrizioni, soprattutto di ordine terapeutico, fornitegli dall'équipe di cura. Più tecnicamente, essa viene definita come il livello (o la percentuale) di coincidenza tra il comportamento del paziente (stile di vita e assunzione di farmaci) e le indicazioni che gli sono state date (63).

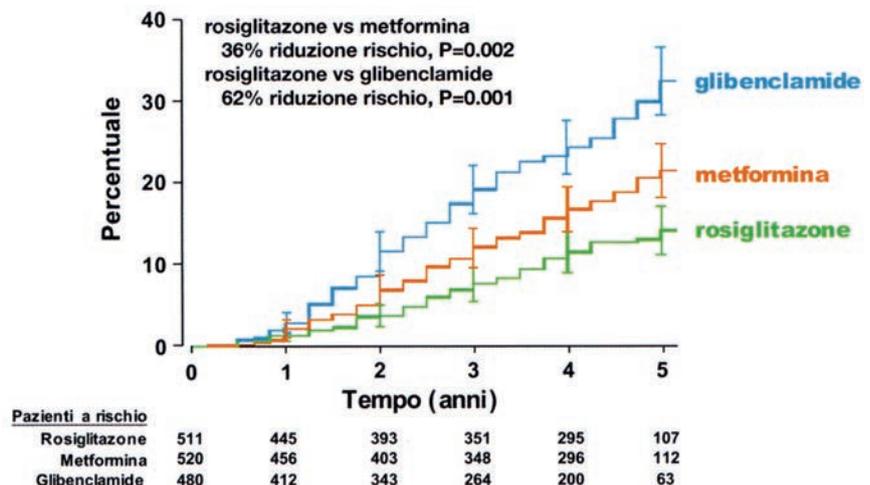


Figura 4.

Incidenza cumulativa di FPG > 140 mg/dl tra i pazienti con FPG ≤ 140 mg/dl all'osservazione iniziale (21).

Aderenza (**compliance**): concetti generali

Definizione: livello (o percentuale) di coincidenza tra il comportamento del paziente (stile di vita e assunzione di farmaci) e le indicazioni che gli sono state date.

Metodi di valutazione: misure autoriferite (diari alimentari, ecc.), prescrizioni ritirate in farmacia, conta dei farmaci assunti (negli studi clinici).

Principali fattori che la influenzano: livello di coinvolgimento del paziente nella gestione della patologia, complessità del trattamento (modifiche dello stile di vita, numero di compresse da assumere e loro effetti collaterali, ecc.), condizioni psicologiche (depressione, ecc.).

Aderenza e DMT2

Prevalenza: modesta aderenza alle prescrizioni dietetiche (specie per eccessivi apporto calorico globale e assunzione di grassi e di fibre) (58); in media solo $\frac{3}{4}$ dei pazienti assume correttamente la dose di IO prescritta (59).

Conseguenze: peggioramento del controllo metabolico (60), aumento del rischio di ospedalizzazione (61).

Provvedimenti di documentata efficacia: educazione del paziente da parte di personale qualificato, semplificazione del regime terapeutico, accorgimenti pratici (reminders, ecc.) (62).

L'aderenza del paziente a quanto prescrittogli rappresenta pertanto un elemento fondamentale per raggiungere gli obiettivi del trattamento, soprattutto quando tale trattamento è lungo e articolato come nelle patologie croniche e una scarsa aderenza è sicuramente alla base di una buona percentuale di casi considerati come fallimento della terapia con IO nel DMT2.

L'aderenza al trattamento nel DMT2 e nel fallimento secondario degli IO

È da tempo noto che il DMT2 è una delle condizioni cliniche nelle quali è più facile registrare un basso livello di aderenza: secondo osservazioni di alcuni anni orsono, per esempio, la frequenza e l'accuratezza della terapia insulinica oscillano tra il 20 e l'80%, l'aderenza alle raccomandazioni dietetiche è all'incirca del 65% e quella all'automonitoraggio glicemico è di poco superiore al 50%; ancor più bassa (< 30%) è l'aderenza all'esercizio fisico consigliato (63). Una rassegna sistematica di tutti i lavori apparsi in letteratura sull'aderenza al trattamento farmacologico delle persone con diabete riporta che, quando valutata in maniera

retrospettiva su database di prescrizioni, l'aderenza al trattamento orale era compresa tra il 36 e il 93%, mentre negli studi prospettici condotti con dispositivi che registravano automaticamente l'assunzione dei farmaci essa variava dal 67 all'85%; in media circa $\frac{3}{4}$ della popolazione con DMT2 assumeva correttamente gli IO. L'aderenza alla prescrizione di insulina, sempre nel DMT2, era più bassa e cioè del 63% (59). Del tutto recentemente un'indagine multicentrica italiana ha documentato, sulla base del diario di tre giorni, che in questi pazienti l'aderenza alle raccomandazioni alimentari è modesta: l'assunzione calorica giornaliera è in media di 1700 Kcal, quindi ben al di sopra della quantità raccomandata e, per quanto riguarda i singoli macronutrienti, la peggiore aderenza al trattamento si registra per i grassi saturi (il 43% ne assume > 10% dell'introito calorico totale) e per le fibre (solo il 25% ne assume > 15 g/1000 Kcal) (58). Pur non essendovi dati specifici, è assai verosimile che un'elevata percentuale di soggetti con DMT2 e apparente fallimento degli IO sia non aderente al trattamento, in particolare alle modifiche dello stile di vita. Oltre ai dati già riferiti, ne è evidenza indiretta anche il riscontro frequente di un grado più o meno elevato di sovrappeso/obesità, che non consente pertanto di escludere che la non aderenza alle prescrizioni alimentari sia la vera causa della mancata risposta alla terapia.

Fattori che influenzano l'aderenza e ricadute cliniche

L'aderenza al trattamento dipende da vari fattori, tra cui preminente è la complessità del trattamento stesso, intesa non solo come numero di farmaci da assumere ma anche e soprattutto come difficoltà a cambiare, spesso in maniera eclatante, lo stile di vita: ai soggetti con DMT2 infatti non viene solo prescritto di assumere i (tanti) farmaci, ma anche di seguire una dieta, di praticare esercizio fisico, di monitorare la glicemia e, cosa ancora più complicata, di effettuare gli opportuni aggiustamenti. Tutto questo sforzo, oltretutto, nella maggior parte dei casi non ha ricadute immediate e soggettivamente percepibili e ciò rende ancor più difficile un'aderenza elevata. Infine, un altro importante livello di criticità è da individuare nella carente informazione/formazione fornita

ai pazienti dal sanitario o dal team di cura. Se in generale le prescrizioni farmaceutiche vengono compilate e spiegate in maniera adeguata, altrettanto non si può dire degli altri aspetti di gestione della malattia: ad esempio, è stato riportato che a oltre $\frac{2}{3}$ dei pazienti viene detto di praticare attività fisica, ma che a meno di $\frac{1}{4}$ di essi viene spiegato come fare (64).

Numerose evidenze documentano come in realtà il fattore che più di tutti influenza negativamente l'aderenza è la complessità della terapia farmacologica. Un'indagine molto ampia, condotta negli USA mediante l'analisi delle prescrizioni farmaceutiche utilizzate per un periodo di 6 mesi da 6500 assistiti diabetici di un'organizzazione sanitaria, ha dimostrato che nei pazienti in monoterapia che venivano trasferiti, per problemi di compenso, a un trattamento con più farmaci l'aderenza era migliore (87%) in quelli trattati con gli schemi più semplici a base di combinazioni precostituite, rispetto a quelli che assumevano combinazioni estemporanee (71%) (65).

Come prevedibile, una scarsa aderenza ha ricadute negative sul controllo della malattia. Uno studio prospettico osservazionale, condotto in Francia su una coorte molto ampia (11.896 soggetti con DMT2, trattati con IO), ha dimostrato che l'aderenza era ottimale nel 37% dei pazienti, discreta nel 46%, modesta nell'11%, scarsa nel 6% ed era correlata con il numero di assunzioni di farmaci: la miglior aderenza si registrava nei pazienti che assumevano una sola dose giornaliera e anche i livelli di HbA_{1c} erano positivamente correlati con il numero di dosi (66). Ancor più preoccupante è l'osservazione che esiste un rapporto diretto tra aderenza al trattamento e ricoveri ospedalieri: secondo uno studio condotto sui database amministrativi di 900 pazienti con DMT2 in cura presso un'organizzazione sanitaria nordamericana, coloro che assumevano meno dell'80% degli IO prescritti avevano un rischio elevato di ospedalizzazione nell'anno successivo (60).

Come migliorare l'aderenza nel DMT2?

Sicuramente lo strumento migliore per migliorare l'aderenza di un paziente con DMT2 è il suo attivo coinvolgimento nella gestione della patologia, attraverso un percorso educativo adeguato. La comprensione della complessità della

malattia, e di conseguenza del suo trattamento, assieme alla consapevolezza dei benefici a medio e a lungo termine che derivano da tale trattamento, rappresentano la migliore motivazione per il paziente e di conseguenza ne rafforzano l'aderenza. Una metanalisi recente conferma che gli interventi educazionali sono efficaci nel migliorare l'aderenza al trattamento del paziente con DMT2, purché condotti in maniera strutturata e continuativa (61). Un altro metodo sicuramente efficace per migliorare l'aderenza è quello di rendere più semplice il trattamento, riducendo laddove possibile il numero e le dosi giornaliere dei farmaci con il ricorso a prodotti combinati e/o a lento rilascio, ma anche utilizzando farmaci con minori effetti collaterali e con costi più contenuti (67).

Infine, una rassegna sistematica di 21 studi clinici controllati sugli interventi atti a migliorare l'aderenza alle raccomandazioni di cura nel DMT2, condotta dalla Cochrane Collaboration, ha confermato che gli interventi efficaci in questo senso (con riduzione dell'HbA_{1c} e di altre misure di esito intermedio) erano anzitutto quello educativo condotto da personale dedicato, ma anche l'uso di sistemi di avvertimento nella vita quotidiana e la semplificazione della terapia (62).

L'inerzia terapeutica

Definizione e cause

Per inerzia terapeutica (o, più genericamente, inerzia clinica) si definisce quel comportamento del medico, o dell'équipe di cura, che associa la presa d'atto del problema con la mancata adozione di misure atte a risolverlo (68). La definizione ha il merito di mettere assieme i due elementi fondamentali che compongono questo atteggiamento clinico e cioè da una parte la consapevolezza che il paziente non raggiunge gli obiettivi prefissati e, dall'altra, la non implementazione del trattamento pur in presenza di mezzi idonei a raggiungere tali obiettivi. Questo differenzia l'inerzia da altre situazioni, come l'ignoranza degli obiettivi del trattamento, il fallimento della terapia, le barriere dei sistemi sanitari e dell'organizzazione delle cure, ecc. Le cause dell'inerzia clinica sono fondamentalmente tre:

Elementi essenziali che caratterizzano l'inerzia terapeutica (o inerzia clinica) (68):

- Definizione: atteggiamento del medico che, pur nella consapevolezza che il paziente non raggiunge gli obiettivi del trattamento, non adotta gli interventi atti a risolvere il problema.

- Cause:

- sovrastima delle cure fornite e della loro reale efficacia (il medico è convinto di stare facendo il massimo e di essere aderente alle linee guida anche quando non lo è);

- utilizzo di motivazioni banali per evitare di intensificare la terapia (“il paziente non mi segue”, “il problema non è poi così grave”;

- “non è sicuro che questa cura funzioni”, ecc.);

- carenze culturali e organizzative (formazione universitaria e post-universitaria carenti e organizzazione del proprio lavoro e del sistema sanitario inadeguate per la gestione di patologie croniche).

- Soluzioni:

- formazione continua del medico e organizzazione del lavoro e dei sistemi di cura finalizzati alla gestione di patologie croniche, secondo le indicazioni delle linee guida (Treat-To-Target);

- adozione di strumenti (meglio se elettronici e inseriti nelle cartelle cliniche) che allertino di fronte al problema e suggeriscano soluzioni adeguate;

- utilizzo di sistemi di feedback che forniscano una valutazione periodica e dinamica della propria performance (indicatori di processo e di esito delle cure), confrontabile con gli standard di cura. Raccomandazioni specifiche per superare l'inerzia terapeutica nella gestione dei pazienti con DMT2 e fallimento degli IO

- Assumere un atteggiamento proattivo, non dilazionando nel tempo il passaggio alla terapia insulinica nell'attesa di improbabili miglioramenti del compenso glicemico (ove ciò avvenisse e se opportuno, è sempre possibile ritornare agli IO).

- Superare gli ostacoli posti dal paziente, fornendogli tutti gli elementi necessari per una condivisione e un'adeguata gestione della nuova terapia.

- Porsi un limite temporale ravvicinato per verificare l'efficacia ed eventualmente implementare la nuova terapia.

- Fornire al medico di medicina generale gli strumenti necessari per individuare immediatamente la condizione di fallimento degli IO

- nei suoi pazienti e attivare rapidamente la consulenza specialistica o attuare i primi interventi, nella sua attesa.

1. la sovrastima da parte dei sanitari delle cure fornite, che vengono ritenute adeguate an-

che quando non lo sono o non sono applicate correttamente dal paziente;

2. l'uso di *soft reasons* (motivazioni banali) per evitare l'intensificazione delle cure (scarsa fiducia nella capacità/volontà del paziente di applicare la cura consigliata soprattutto in corso di patologie asintomatiche, perplessità sulla reale efficacia delle cure e sulla possibilità di applicare nella realtà clinica i risultati dei trial, ecc.);

3. mancanza di adeguata preparazione culturale, ad esempio su come “trattare per obiettivi” e carenze organizzative in merito alla gestione delle patologie croniche, soprattutto da parte della medicina generale (68).

Le dimensioni del problema nel DMT2

Numerosi studi osservazionali, sia trasversali sia prospettici, confermano che il problema dell'inerzia terapeutica assume particolare rilievo nei soggetti con DMT2, anche se in cura presso strutture specialistiche qualificate. Ad esempio, su 600 pazienti seguiti presso il Massachusetts General Hospital con valori di HbA_{1c} non al target, solo nel 50% dei casi veniva intensificata entro un anno la terapia (ma la percentuale era ancora più bassa per il trattamento anti-ipertensivo e ipolipemizzante) (69). In un'ampia coorte di pazienti in mediocre compenso con sole sulfoniluree (HbA_{1c} media 7,6%), l'aggiunta di metformina avveniva solo per valori medi di HbA_{1c} di 9,4% e i pazienti avevano in media ben 4,5 misurazioni di HbA_{1c} > 8% prima dell'aggiunta del secondo farmaco (70). Ancor più interessanti i dati prospettici provenienti da una grande organizzazione sanitaria americana, la Kaiser Permanente, dove è stata calcolata l'entità dell'esposizione all'iperglicemia, espressa come mesi di HbA_{1c} elevata prima dell'implementazione della terapia, in soggetti con DMT2 non più responsivi agli IO. Se si considerava come valore soglia di HbA_{1c} elevata l'8%, nei soggetti trattati con sulfoniluree questo periodo in media era di 19 mesi, in quelli non più responsivi alla metformina era di 17 mesi e in quelli in terapia combinata era di 30 mesi.

Se però si utilizzava un valore più basso e in linea con le attuali indicazioni, cioè 7%, il periodo durante il quale i pazienti erano esposti all'iperglicemia era addirittura di 45, 33 e 58 mesi, rispetti-

vamente. Infine, costruendo un modello deduttivo sulla base di questi dati, veniva calcolato che un ipotetico paziente medio, dall'inizio del trattamento non farmacologico fino al fallimento della terapia combinata sulfoniluree-metformina, trascorrevva 10 anni con una HbA_{1c} > 7% (71). Il problema è più evidente nei pazienti seguiti dalla medicina generale rispetto a quelli in cura presso specialisti (intensificazione della terapia entro i 4 mesi successivi al riscontro di una HbA_{1c} > 8% nel 37,4 e nel 45,1% dei casi, rispettivamente) e la differenza è legata soprattutto a una maggiore aggressività nella prescrizione di insulina da parte dello specialista (72).

Le soluzioni

Ci sono evidenze che dimostrano che l'inerzia clinica può essere superata, soprattutto se viene migliorato il livello di preparazione dei medici, sia nella fase di formazione universitaria sia durante tutta la vita professionale con rinforzi periodici, miranti in particolare a fornire le conoscenze e gli strumenti idonei alla gestione delle patologie croniche.

Tre sono i punti qualificanti di questo processo formativo, soprattutto nell'ambito della medicina generale: la presa di coscienza e la condivisione dei benefici (ma anche dei costi e degli effetti collaterali) del trattamento per obiettivi secondo le indicazioni delle linee guida, la consapevolezza delle difficoltà pratiche legate a questo tipo di trattamento, in genere multifarmacologico, e un'adeguata organizzazione dell'attività professionale (68). A questo proposito è fondamentale inserire nel contesto della propria organizzazione sistemi di valutazione periodica del modo di lavorare (indicatori di processo) e dei risultati ottenuti (indicatori di esito). Inoltre, un modo efficace per implementare la qualità delle cure è quello di inserire nella pratica clinica dei "promemoria", che possono assumere la forma di segnali di allerta compu-

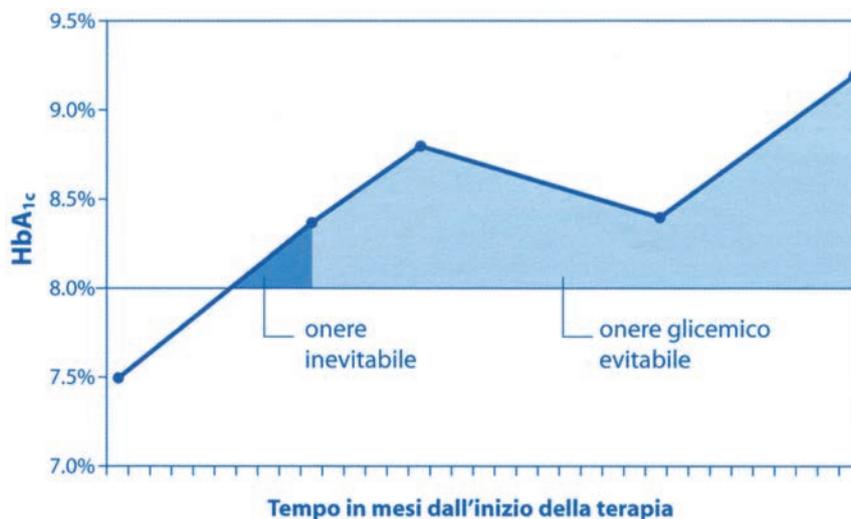


Figura 5. Rappresentazione schematica dell'onere glicemico evitabile quando dall'atteggiamento "reattivo" (o cauto) si passa a quello "proattivo" (o aggressivo)⁷⁴.

terizzati nel caso di valori anomali (come una HbA_{1c} sopra il target), oppure liste su cui spuntare gli interventi consigliati per determinate situazioni cliniche o ancora semplici fogli con gli elementi essenziali delle linee guida e chiare indicazioni su come e quando intervenire (68).

Un contributo importante alla soluzione del problema nel nostro Paese potrà venire anche dal file dati AMD, che raccoglie i dati degli indicatori di processo e di esito di una vasta rete di Centri di Diabetologia in tutta Italia, li elabora e fornisce a ogni centro un report periodico sulla propria performance, dal quale è possibile valutare lo scostamento sia dalla media nazionale sia dagli standard delle linee guida (73).

Questi strumenti possono validamente contribuire a modificare l'atteggiamento comune a molti sanitari e responsabile dell'inerzia clinica in questi pazienti, che viene definito "reattivo" (ma che può essere anche definito "cauto") e che prevede un intervento per gradi e senza fretta in presenza di obiettivi glicemici chiaramente e ripetutamente non soddisfacenti, passando a un atteggiamento "proattivo" (o "aggressivo"), cioè con interventi immediati ed efficaci (Fig. 5) (74).

Come superare l'inerzia nei soggetti con fallimento secondario degli IO?

Il fallimento secondario degli IO nel DMT2 è probabilmente uno degli esempi più eclatanti di inerzia clinico-terapeutica nell'ambito di tut-

te le patologie croniche, fondamentalmente per la riluttanza del paziente (che si riflette su e talora accentua la riluttanza dello stesso medico) a intraprendere la terapia insulinica. Di fronte al rifiuto del paziente è pressoché inevitabile la ricerca di un compromesso, che consiste nel concedere un'altra opportunità al trattamento attuato ma che inevitabilmente comporta un ritardo più o meno prolungato nella soluzione del problema. Altre motivazioni sono quelle già elencate sopra e cioè la non conoscenza degli obiettivi terapeutici indicati dalle linee guida e delle modalità di cura per obiettivi, le barriere poste dai sistemi sanitari, ancora oggi strutturati soprattutto per la cura di acuti e dalla propria organizzazione di lavoro, non sempre adeguata; per tutti questi problemi le soluzioni possono essere quelle già indicate. Il problema principale però, cioè la riluttanza/avversione nei confronti della terapia insulinica, può essere superato solo con un'adeguata informazione/formazione del paziente e, se necessario, anche del medico. Nel caso del medico di medicina generale il problema è acuito dal fatto che questi, nel nostro Paese, solo raramente si sente in grado di attuare e gestire la terapia insulinica ed è pertanto indotto a rinviare la soluzione del problema o a cercare alternative quasi sempre inefficaci. Poiché la gestione dei pazienti con DMT2 è per la quota preponderante affidata al medico generalista, è evidente che la soluzione del problema dell'inerzia clinica nei soggetti con fallimento degli IO non può non passare attraverso un adeguato coinvolgimento di questa figura professionale.

Fallimento della terapia con i singoli farmaci orali: la terapia di combinazione

Fallimento dei singoli IO

Secondo le indicazioni attualmente più accreditate la terapia farmacologica iniziale nel DMT2 è la metformina (75-77). È opportuno pertanto assumere il fallimento della terapia con metformina come punto di partenza per le diverse opzioni terapeutiche. Va tuttavia ricordato che per il passato, quando l'uso della metformina era meno diffuso, sono stati pubblicati molti lavori sul fallimento della terapia con sulfoniluree (78).

- L'incidenza nel tempo di fallimento è più bassa con i TZD rispetto a metformina e con questa rispetto alle sulfoniluree.
- In caso di fallimento della terapia con metformina l'aggiunta di sulfoniluree o TZD ottiene un miglioramento transitorio del compenso glicemico; l'aggiunta di TZD potrebbe garantire un più lungo intervallo di tempo prima del fallimento della terapia con due farmaci.
- È possibile utilizzare la terapia orale tricombinata quando le associazioni metformina-secretagoghi o metformina-TZ D non sono in grado di mantenere il controllo della glicemia; va comunque considerata la possibilità di iniziare direttamente la terapia insulinica.

In uno studio retrospettivo di 4 anni su 9426 pazienti trattati con metformina, sulfoniluree o TZD si è osservato che il decremento percentuale della HbA_{1c} era del 17,2% con le sulfoniluree, del 12,7% con la metformina e del 10,8% con i TZD, mentre erano equivalenti (circa 65%) le percentuali di pazienti con HbA_{1c} al di sopra di 7% che raggiungevano l'obiettivo < 7% e i tempi per il raggiungimento dell'obiettivo.

I valori più bassi di HbA_{1c} si ottenevano in media al sesto mese di terapia, ma con metformina e TZD erano mantenuti fino al nono mese.

Il fallimento secondario si manifestava mediamente dopo 550 giorni di terapia. Il tasso di fallimento secondario era del 40,7% nei pazienti trattati con sulfoniluree, del 35,5% nei pazienti trattati con metformina e del 30,6% nei pazienti trattati con TZD. Dopo aggiustamento per le covariate, i pazienti trattati con sulfoniluree avevano un OR pari a 1,25 (95% IC 1,05-1,50) rispetto a quelli trattati con metformina di fallimento secondario, mentre l'OR dei pazienti trattati con TZD era 0,78 (95% IC 0,62-0,99) rispetto ai trattati con metformina (79).

In un altro studio osservazionale retrospettivo con un follow-up medio di 5,7 anni, la terapia con metformina era associata a un più lungo periodo di tempo prima del fallimento secondario (OR 0,89; 95% IC 0,82-0,98), della progressione a terapia combinata (OR 0,79; 95% IC 0,71-0,87) e dell'inizio di terapia insulinica (OR 0,65; 95% IC 0,51-0,82) (18).

Nello studio UKPDS 17 dopo un'iniziale efficacia di tutti i trattamenti, a distanza di 9 anni di monoterapia con dieta, insulina, o sulfoniluree

Tabella 2. Insufficienza del trattamento dietetico e dei singoli ipoglicemizzanti orali.

Studio	Dieta	Sulfonilurea	Metformina	TZD	Follow-up
UKPDS, 1999	81%	76%	87%		9 anni
ADOPT, 2006		34%	21%	15%	5 anni
Eurich, 2005		46,8%	38%		5,7 ± 1,8
Riedel AA, 2007		40,7% OR 1,25 (IC 1,05-1,50)	35,5% OR 1	30,6% OR 0,78 (IC 0,62-0,99)	4 anni (intervallo medio a secondary failure 550 gg)

Tabella 3. Insufficienza delle associazioni di ipoglicemizzanti orali.

PERCENTUALI DI FALLIMENTO DEL TRATTAMENTO				TEMPO MEDIO PER IL FALLIMENTO DELLA TERAPIA COMBINATA		
Studio	Metformina + sulfonilurea	Metformina + TZD	Follow-up	Studio	Metformina + sulfonilurea	Metformina + TZD
Riedel AA, 2007b	50%	31,8%	1,8 anni	Riedel AA, 2007 b	489,5 ± 239,2gg	480,1 ± 207,1 gg
Cook MN, 2005	68%		4 anni	Bell DS, 2000	7,9 ± 1,1 anno	

Tabella 4. Tripla terapia. Percentuali di fallimento.

Studio	Farmaci	Fallimento	Follow-up	Note
Bell DSH, 2006	Metformina, sulfoniluree, TZD	49%	72 ± 1,5 mesi	Terapia insulinica dopo 38 mesi in media
Dormandy, 2005; PROactive	Sulfonilurea, metformina, pioglitazone	11% (vs. 21% con la duplice terapia)	34,5 mesi	

rea, il 9%, il 28% e il 24% dei pazienti, rispettivamente, avevano mantenuto livelli di HbA_{1c} < 7%. Tra gli obesi trattati con metformina il 13% manteneva livelli di HbA_{1c} < 7% dopo 9 anni.

Nello studio ADOPT (21) l'analisi di Kaplan-Meier ha dimostrato un'incidenza cumulativa di fallimento della monoterapia a 5 anni del 15% con il rosiglitazone, del 21% con la metformina e del 34% con la glibenclamide (Tab. II).

Efficacia clinica delle diverse associazioni di IO dopo fallimento della monoterapia

L'associazione della metformina con le sulfoniluree può determinare una riduzione della HbA_{1c} di 1,5-2% (80), con i TZD di 0,3-0,8% (81, 82), con acarbiosio di 1,4% (83), con repaglinide di 1,5% (84). Con l'insulina si possono ottenere rapide riduzioni fino a 2,5-2,7% (76, 85). Al di là dell'efficacia immediata è di notevole interesse, dal punto di vista clinico, quanto l'efficacia dei diversi farmaci possa

durare nel tempo. Dai risultati dei diversi studi si può stimare che circa il 65% dei pazienti che aggiungono una sulfonilurea o un TZD alla metformina raggiunge inizialmente l'obiettivo terapeutico, ma in seguito in 2 pazienti su 5 si manifesta il fallimento secondario della terapia. Il tempo medio per il fallimento della terapia combinata è 1,3 anni (86). Recentemente è stato eseguito uno studio retrospettivo sull'aggiunta di sulfoniluree o rosiglitazone alla metformina, con un follow-up medio di 1,8 anni (86). Fra i pazienti che all'inizio dello studio avevano una HbA_{1c} maggiore o uguale a 7,0%, il 67,8% di quelli trattati con metformina-sulfonilurea e il 62,9% di quelli trattati con metformina-glitzazone raggiungevano una HbA_{1c} < 7% durante il periodo di osservazione. Questa percentuale era più bassa nei pazienti con più elevata HbA_{1c} basale (OR 0,68; 95% IC 0,59-0,79). Complessivamente il 41,5% dei pazienti andava incontro a fallimento secondario della duplice combinazione ma la percentuale era

- Nei pazienti con DMT2, se il target terapeutico non è stato raggiunto con terapia nutrizionale, attività fisica e dosaggio pieno degli IO, è indispensabile l'inizio della terapia insulinica al fine di migliorare il controllo glicemico.
- La terapia insulinica può essere iniziata anche più precocemente, dopo il fallimento della terapia con un singolo IO (usualmente metformina).
- Nei pazienti con DMT2 è stata dimostrata l'efficacia della terapia d'associazione tra insulina e tutti gli IO, sia come singole molecole sia in combinazione tra di loro.
- Quando è utilizzata la metformina in combinazione con insulina in soggetti in sovrappeso/obesi, rispetto alla sola terapia insulinica il controllo glicemico è migliore, si riduce il rischio di ipoglicemie e vi è minor aumento del peso corporeo. Se possibile, quando si inizia la terapia insulinica è opportuno continuare la terapia con metformina.
- Quando viene utilizzata insulina basale in aggiunta agli IO, gli analoghi long-acting glargine (in monosomministrazione giornaliera) e detemir (in duplice somministrazione giornaliera) si sono dimostrati in grado di ridurre le ipoglicemie, specie notturne, rispetto all'NPH (Neutral Protamine Hagedorn). Alcuni studi inoltre suggeriscono che detemir induce un minore aumento di peso rispetto all'NPH.
- Gli analoghi ad azione rapida ai pasti e le insuline premiscelate (analoghi rapidi + insulina isofano in rapporto variabile) 2 o 3 volte al giorno sono stati anch'essi proposti per iniziare la terapia insulinica nel fallimento degli IO, ma le evidenze a supporto del loro uso sono minori. Quando si utilizzano queste insuline è opportuno sospendere eventuali farmaci secretagoghi.
- Quando la terapia di associazione non è più efficace si deve prendere in considerazione la terapia con insulina basale + insulina regolare o analoghi rapidi ai pasti (schema basal-bolus); in alternativa e in condizioni particolari è possibile ricorrere all'uso di insuline premiscelate ai pasti.

del 50% nei pazienti che erano trattati con metformina + sulfonilurea e del 31,5% nei pazienti trattati con metformina + TZD.

In uno studio retrospettivo è stato evidenziato che il tempo medio in cui una terapia di associazione manteneva una HbA_{1c} < 8,0% era 7,9 ± 1,1 anni (95% IC 5,7-10,1) (87).

In un altro studio retrospettivo, invece, l'aggiunta di sulfonilurea alla metformina dopo fallimento della prima è risultata efficace a distanza

di 4 anni (HbA_{1c} < 8,0%) soltanto nel 32% dei pazienti che avevano raggiunto una HbA_{1c} < 7%, in un periodo medio di 2 mesi di duplice terapia (54).

In uno studio controllato, la riduzione della HbA_{1c} a 2 anni era maggiore nei pazienti in cui era stato aggiunto pioglitazone alla terapia con metformina rispetto a quelli cui era stata aggiunta gliclazide (1,07% vs. 0,76%, p = 0,003) e la percentuale di pazienti con HbA_{1c} < 7,0 era 30,6% per i trattati con pioglitazone vs. 25,2% nei trattati con gliclazide (p = 0,128). Non vi erano differenze tra l'aggiunta di pioglitazone o di metformina alla terapia con gliclazide (88). L'aggiunta di acarbiosio alle sulfoniluree dà risultati prevalentemente sulla glicemia postprandiale (89). Tuttavia, in pazienti in fallimento secondario alle sulfoniluree, la metformina è apparsa più efficace dell'acarbiosio nel ridurre i livelli di HbA_{1c} (90) (Tab. III).

Tripla terapia con IO

In uno studio con un follow-up medio di 72 ± 1,5 mesi (range 53-80), il 51% dei pazienti trattati con una triplice associazione metformina-sulfoniluree-TZD rimaneva in buon compenso, con una HbA_{1c} media di 6,9 ± 0,2%. Nei restanti pazienti si rendeva necessaria la terapia insulinica, in media dopo un periodo di 38 mesi (range 18-68). Nei pazienti trattati con terapia tripla l'incremento ponderale è stato minore rispetto ai trattati con insulina (91).

Nello studio PROactive, in cui il pioglitazone era aggiunto all'abituale terapia ipoglicemizzante con uno o più farmaci, nel gruppo trattato con pioglitazone soltanto circa la metà dei pazienti rispetto ai controlli aveva necessità di trattamento insulinico (HR 0,47; 95% IC 0,39-0,56; p = 0,027) (92) (Tab. IV).

L'aggiunta di acarbiosio in pazienti con fallimento della terapia con glibenclamide-metformina determina riduzione della glicemia sia a digiuno sia postprandiale, anche se non si ottiene un controllo metabolico ottimale (93).

Fallimento della terapia piena con i farmaci orali: la terapia insulinica

Efficacia della terapia di combinazione IO e insulina: evidenze cliniche

L'approccio al fallimento della terapia piena con IO è necessariamente rappresentato dalla terapia insulinica, che peraltro può essere pre-

sa in considerazione anche in caso di fallimento della terapia con un singolo IO, usualmente metformina (76). La terapia di associazione IO più insulina rappresenta nella pratica clinica la modalità più frequente per iniziare la terapia insulinica nel fallimento degli IO. Numerosi trial clinici randomizzati hanno valutato in questi anni l'utilità di tale terapia.

Quale IO?

Sulfoniluree e insulina

Questo tipo di associazione, che generalmente prevede l'aggiunta alle sulfoniluree assunte ai pasti di una sola somministrazione di insulina a lunga durata d'azione al momento di coricarsi, è stata studiata soprattutto negli anni passati. Una metanalisi di 18 trial pubblicati su quest'argomento ha mostrato come i pazienti che assumevano sulfoniluree più insulina raggiungevano un miglior controllo glicemico rispetto ai pazienti che continuavano la sola terapia insulinica. Questi effetti positivi si raggiungevano peraltro con una posologia insulinica inferiore e con un verosimile miglioramento della secrezione β -cellulare (78). L'aumento del peso corporeo era maggiore nei pazienti che utilizzavano sulfoniluree più insulina, anche se la differenza non raggiungeva una significatività statistica.

Metformina e insulina

L'associazione di metformina alla terapia insulinica è sicuramente quella più studiata. Essa ha diversi effetti benefici: migliora il controllo metabolico, l'insulino-sensibilità, il profilo lipidico, riduce l'aumento di peso corporeo che si associa inevitabilmente all'inizio della terapia insulinica e riduce le ipoglicemie. Un trial controllato, randomizzato in doppio cieco, condotto su 45 pazienti con DMT2 non ben controllati con la sola terapia insulinica, ha dimostrato come l'aggiunta di metformina determinava una maggiore e significativa riduzione dell'HbA1c rispetto alla sola terapia insulinica (2,5 vs. 1,6%, rispettivamente, $p = 0,04$), con un minor aumento della posologia insulinica, una riduzione significativa del numero delle ipoglicemie e una tendenza verso un minor guadagno di peso corporeo (94).

Un altro trial recentemente pubblicato ha valutato l'associazione di insulina glargine e metfor-

mina vs. NPH più metformina in 110 pazienti con DMT2 obesi non più controllati dalla terapia orale. I risultati dello studio hanno mostrato un simile controllo glicemico con i due diversi schemi di terapia pur con una glicemia pre-cena più soddisfacente nei pazienti che utilizzavano glargine. La riduzione delle ipoglicemie in questo ultimo gruppo di pazienti era significativa nelle prime 12 settimane dello studio ma non nel proseguo dello stesso (95). Un minor rischio di ipoglicemie associata all'utilizzo di glargine è stato comunque confermato da una metanalisi recentemente pubblicata e che ha specificamente esplorato questo aspetto della terapia con glargine (96).

TZD e insulina

I TZD aumentano l'insulino-sensibilità nei tessuti target, oltre ad avere altri effetti benefici come la riduzione della pressione arteriosa, il miglioramento della funzione endoteliale e la diminuzione dei livelli plasmatici degli acidi grassi liberi. Raskin et al. (97) hanno dimostrato l'efficacia dell'aggiunta di TZD in pazienti con DMT2 non più controllati da una duplice somministrazione giornaliera di insulina. I pazienti trattati con 8 mg di rosiglitazone hanno mostrato infatti dopo 26 settimane di trattamento una riduzione media dell'HbA1c di 1,2% rispetto al valore basale e del 12% del dosaggio dell'insulina somministrata. Accanto a questi effetti benefici è da ricordare che i pazienti riportavano eventi noti per essere associati all'uso di TZD quali edema, ipoglicemia e scompenso cardiaco. Un altro trial in cui è stato utilizzato il pioglitazone ha mostrato accanto agli eventi positivi sul controllo glicemico anche una riduzione dei livelli di trigliceridi e un aumento del colesterolo HDL. Anche in questo studio erano presenti ipoglicemia ed edema (98).

Metformina + TZD + insulina

L'effetto di questa tripla terapia è stata valutata in un trial nel quale un numero non elevato di pazienti con DMT2 e obesi è stato randomizzato a tripla terapia (rosiglitazone, metformina e insulina) e confrontato a pazienti in sola terapia insulinica. I pazienti in tripla terapia raggiungevano un miglior controllo glicemico con un minor numero di ipoglicemie rispetto al gruppo di controllo in sola terapia insulinica (99).

Come iniziare la terapia insulinica nel DMT2?

IDF, 2005:

Insulina basale una volta al giorno (glargine o detemir o NPH) o insuline premiscelate due volte al giorno o schema basal-bolus.

Mantenere la metformina, sospendere i secretagoghi se si usa insulina rapida.

ADA-EASD, 2006:

Insulina intermedia serale o long-acting la sera o al mattino.

Aggiustare la dose sulla base della glicemia a digiuno; se HbA_{1c} non soddisfacente, passare a schemi più complessi.

Standard Italiani di Cura del Diabete, 2007:

Insulina basale o analogo rapido ai pasti o schema basal-bolus; solo in casi particolari insuline premiscelate mattino e sera.

Mantenere la metformina, sospendere i secretagoghi se si usa insulina rapida.

Sulfoniluree + metformina + insulina

Esistono pochi trial che hanno valutato specificatamente questo tipo di associazione. Uno studio ha verificato l'efficacia della combinazione di differenti IO (glibenclamide, metformina o glibenclamide + metformina) in associazione all'insulina bed-time (NPH) somministrati a pazienti con DMT2 non più controllati dalla sola terapia con sulfoniluree, confrontandoli con un gruppo in trattamento con una duplice somministrazione di NPH. I pazienti che assumevano metformina + insulina erano quelli che mostravano il miglior controllo metabolico (85).

Una recente pubblicazione della Cochrane Collaboration 100 ha rivisto gli studi di confronto tra terapia d'associazione IO + insulina e terapia insulinica come unica terapia, in pazienti con DMT2 in fallimento secondario. Questa analisi ha concluso per un'equivalente efficacia dei due regimi terapeutici sul controllo glicemico, a fronte di una riduzione del 43% della quantità giornaliera di insulina utilizzata nei pazienti in terapia d'associazione rispetto alla sola terapia insulinica. La maggior parte degli studi analizzati non ha documentato differenze tra i due regimi terapeutici in termini di episodi di ipoglicemie, né differenze per quanto riguarda la qualità di vita dei pazienti. La terapia di associazione IO + insulina ha determinato, invece, un minor incremento di peso corporeo, solo però se nella terapia di associazione era utilizzata metformina con o senza sulfoniluree.

Quale insulina?

Esistono in letteratura diversi studi su come iniziare la terapia insulinica nei pazienti con fallimento secondario degli IO, ma con schemi terapeutici spesso assai differenti, anche in funzione delle caratteristiche cliniche individuali dei pazienti e supportati da evidenze scientifiche anch'esse differenti per qualità e numerosità.

Insuline basali

L'uso di un'insulina basale in aggiunta agli IO rappresenta una pratica assai comune e molto ben studiata negli anni '80 con l'uso soprattutto delle insuline lente zinco-sospese, successivamente ritirate dal commercio e dell'insulina isofano (NPH). Di recente questa pratica ha ricevuto un nuovo impulso grazie alla commercializzazione degli analoghi long-acting glargine e detemir. Diversi trial hanno confrontato in pazienti con DMT2 l'efficacia dell'aggiunta agli IO di un'unica somministrazione giornaliera di glargine rispetto all'NPH. Tra questi, quello che ha studiato una delle popolazioni più numerose è stato il *Treat-To-Target* (101). In questo studio sono stati infatti reclutati 756 pazienti con DMT2 e valori medi di HbA_{1c} di 8,6% (range 7,5-10%). I pazienti sono stati quindi randomizzati a ricevere glargine oppure NPH in un'unica somministrazione serale oltre l'IO in corso. Sebbene il target di HbA_{1c} inferiore a 7% sia stato raggiunto nel 58% dei pazienti in entrambi i gruppi, i pazienti trattati con glargine hanno manifestato un minor numero (42%) di ipoglicemie notturne.

Recentemente sono stati pubblicati alcuni studi sull'utilizzo dell'insulina detemir in aggiunta a IO. Nel più ampio di essi la duplice somministrazione giornaliera di insulina detemir ha mostrato, a parità di controllo glicemico, una riduzione sia del numero delle ipoglicemie sia dell'aumento del peso corporeo rispetto alla duplice somministrazione giornaliera di NPH (102). Nell'unico studio disponibile di confronto diretto tra i due analoghi long-acting somministrati in aggiunta agli IO in oltre 500 pazienti con fallimento secondario, appena pubblicato, glargine (una volta al giorno) e detemir (una o due volte al giorno) si sono dimostrati egualmente assai efficaci nel ridurre i livelli di HbA_{1c} (in media da 8,6 a 7,1 e 7,2%, rispettivamente,

dopo 52 settimane), con una dose media giornaliera di insulina superiore e un incremento ponderale inferiore con detemir (103).

Insuline premiscelate

Alcuni studi hanno confrontato l'uso di insuline premiscelate, somministrate in genere prima di colazione e di cena, con quello degli analoghi long-acting in monosomministrazione in pazienti con fallimento secondario degli IO. In uno studio randomizzato di 12 settimane la somministrazione 2 volte al giorno della premiscela lispro 25% + lispro protamina (NPL) 75% consentiva di raggiungere un miglior controllo glicemico (HbA_{1c} 7,4 vs. 7,8%, $p < 0,002$), ma con maggiori incremento ponderale e numero di eventi ipoglicemici rispetto a glargine somministrata la sera, in ambedue i casi in associazione a metformina (104). Nello studio INITIATE il confronto tra insulina premiscelata bifasica aspart 30/70 a colazione e a cena e glargine una volta al giorno, sempre in aggiunta a metformina o pioglitazone, dimostrava risultati sostanzialmente simili ai precedenti (105). Invece uno studio di confronto tra premiscelate umane (regolare + NPH nel rapporto 30:70), assunte due volte al giorno senza IO e glargine una volta al giorno, assieme agli IO, dimostrava la superiorità di quest'ultimo schema non solo in termini di minor rischio ipoglicemico ma anche come miglioramento del compenso metabolico (106).

Analoghi rapidi ai pasti

L'evidente difformità dei dati provenienti da questi studi e la mancanza di una valutazione diretta di altri schemi, come la somministrazione solo di analoghi rapidi ai pasti, rappresenta la motivazione alla conduzione di un ampio studio recentemente pubblicato, il 4T. Questo studio ha paragonato, in 708 pazienti in fallimento secondario (HbA_{1c} tra 7 e 10%), l'effetto a un anno dell'associazione agli IO (sulfoniluree + metformina) di tre diversi schemi di terapia insulinica: la premiscelata 30/70 (30% di aspart e 70% di aspart protaminata) due volte al giorno, prima di colazione e di cena, l'analogo *short-acting* aspart tre volte al giorno, prima dei pasti principali e l'analogo *long-acting* detemir una volta al giorno, la sera (ma se necessario anche al mattino). L'analisi dei risultati ha mostrato come, pur se globalmente l'*endpoint* di una $HbA_{1c} < 6,5\%$

veniva raggiunto in una minoranza di pazienti, la prima (aggiunta di due premiscelate) e la seconda opzione (tre somministrazioni di analogo ai pasti) ottenevano un miglior effetto rispetto all'aggiunta di analogo *long-acting* nella casistica globale. I primi due schemi insulinici erano associati però a un aumentato rischio di ipoglicemie e a maggiore incremento ponderale, rispetto all'utilizzo di detemir. Inoltre, quando veniva effettuata l'analisi dei risultati nel sottogruppo di pazienti che di base avevano una $HbA_{1c} < 8,5\%$, non vi erano differenze nel controllo glicemico tra i tre tipi di trattamento. Per questo motivo gli autori concludono che, in questo tipo di pazienti, la semplicità dello schema con insulina basale, assieme al minor numero di ipoglicemie e al minor guadagno ponderale, lo rende preferibile agli altri schemi come terapia di prima scelta, in aggiunta agli IO, nel fallimento secondario (107).

Terapia insulinica intensiva

Non esistono in atto studi clinici controllati e di ampie dimensioni che valutino gli schemi di terapia insulinica oggi considerati più efficaci ai fini del controllo glicemico, come lo schema *basal-bolus*, quale primo approccio nei pazienti con fallimento degli IO. Di recente sono stati pubblicati i risultati di un trial che ha confrontato, in pazienti con DMT2 che non rispondevano più alla terapia di associazione IO + insulina basale, due schemi di terapia insulinica intensiva: insulina premiscelata (50% lispro/50% lispro protaminata) somministrata ai 3 pasti vs. schema *basal-bolus* (lispro ai pasti più glargine), in aggiunta agli IO (tranne i secretagoghi, che venivano sospesi). Lo studio è durato 24 settimane e ha mostrato come, in effetti, lo schema *basal-bolus* fosse superiore in termini di controllo glicemico (HbA_{1c} 6,78 vs. 6,95%, $p = 0,021$) rispetto all'utilizzo delle premiscelate ai pasti, con una frequenza di ipoglicemie simile nei due gruppi di pazienti (108).

Risultati diversi provengono invece da un altro studio, condotto su circa 400 pazienti già in trattamento non intensivo con insulina, in cui la premiscelata a base di aspart, somministrata tre volte al giorno prima dei pasti, si dimostrava non inferiore in termini di compenso metabolico e di rischio ipoglicemico allo schema *basal-bolus* aspart + NPH (109).

Le indicazioni delle linee guida

Tra le linee guida più recenti e più accreditate che affrontano il problema del trattamento insulinico nel DMT2 va anzitutto ricordata la *Global Guideline for Type 2 Diabetes* della *International Diabetes Federation* (IDF), che esorta a iniziare la terapia insulinica non appena il controllo metabolico peggiora (con un valore suggerito di $HbA_{1c} > 7,5\%$) nonostante il dosaggio pieno degli IO e propone tre modalità di trattamento:

1. insulina basale una volta al giorno (glargine, detemir o NPH, tenendo presente che con quest'ultima il rischio di ipoglicemia è maggiore);
2. insuline premiscelate due volte al giorno, specie con valori più elevati di HbA_{1c} ;
3. schema *basal-bolus* se il controllo metabolico non è ottimale con gli altri schemi o se si desidera uno stile di vita più flessibile. Viene anche raccomandato di continuare a utilizzare la metformina e, con le insuline basali, eventualmente anche i secretagoghi (75).

Anche i recenti Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito indicano il valore di $HbA_{1c} > 7,5\%$ in presenza di terapia massimale con IO come il momento in cui iniziare la terapia insulinica e suggeriscono di mantenere la metformina, mentre i secretagoghi dovrebbero essere sospesi se si usano insuline ai pasti. Per quanto riguarda gli schemi consigliati, invece, vengono proposti in alternativa le insuline basali, gli analoghi rapidi ai pasti e lo schema *basal-bolus*, riservando le insuline premiscelate due volte al giorno solo ai pazienti con gravi ed evidenti problemi di aderenza al trattamento (77).

Infine il documento di consenso *American Diabetes Association* (ADA) - *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) propone un algoritmo molto dettagliato che, come già ricordato, prevede la terapia insulinica come una delle opzioni da considerare anche nei pazienti non più responsivi alla sola metformina (le altre due opzioni sono le sulfoniluree o i TZD) e, nello stadio successivo, in quelli non più responsivi alla combinazione metformina + sulfoniluree o metformina + TZD. Viene consigliato di iniziare con un'insulina intermedia serale o *long-acting* la sera o al mattino, con dosi da incrementare progressivamente in funzione della glicemia a

digiuno; se dopo 2-3 mesi la HbA_{1c} è $> 7\%$ e la glicemia a digiuno è nel range desiderato si suggerisce di aggiungere una seconda iniezione (rapida a colazione se la glicemia pre-pranzo è alta; rapida a pranzo o

NPH a colazione se è alta la glicemia pre-cena; rapida a cena se è alta la glicemia prima di andare a letto). Solo nel caso in cui la HbA_{1c} persista elevata viene consigliato di valutare la glicemia postprandiale e di utilizzare/aggiustare la dose dell'insulina rapida ai pasti (76).

Appare abbastanza evidente che le varie linee guida concordano sui vantaggi di iniziare il trattamento insulinico nel fallimento secondario degli IO con l'aggiunta, alla terapia orale, di un'insulina basale. Questa indicazione è supportata da numerosi studi clinici citati in precedenza e ha il vantaggio di coniugare buoni risultati con ridotti effetti collaterali e semplicità d'uso. È peraltro evidente che l'efficacia nel tempo di questo schema terapeutico può essere limitata e che, quando anch'esso fallisce, lo schema *basal-bolus* appare l'opzione preferibile; in alcuni pazienti comunque (minore aderenza al trattamento, stile di vita molto regolare) possono essere efficaci anche schemi diversi e in particolare quello con insuline premiscelate ai pasti.

Futuri sviluppi

Nei prossimi anni la terapia del DMT2 potrà avvalersi di nuovi farmaci che agiscono prevalentemente, ma non esclusivamente, sulla β -cellula pancreatica.

Infatti negli ultimi anni la ricerca farmaceutica ha rivolto la propria attenzione al potenziale uso terapeutico del Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1), un ormone intestinale rilasciato in risposta all'ingestione di cibo che potenzia la secrezione insulinica glucosio-dipendente da parte della β -cellula pancreatica e inibisce la secrezione di glucagone da parte delle α -cellule pancreatiche. Studi in vitro o nell'animale da esperimento suggeriscono che il GLP-1 è in grado di promuovere la replicazione delle β -cellule pancreatiche, di inibirne l'apoptosi e di stimolare la neogenesi delle β -cellule pancreatiche. Altre azioni del GLP-1 includono l'inibizione dello svuotamento gastrico e la riduzione dell'appetito. Nel sog-

getto con DMT2 sono presenti ridotti livelli circolanti di GLP-1 dopo pasto. L'impiego terapeutico del GLP-1 nativo è limitato dalla sua breve emivita, inferiore ai 2 minuti, per effetto della rapida degradazione da parte dell'enzima dipeptidil peptidasi-4 (DPP-4). Per ovviare a questo inconveniente sono stati percorsi due approcci, da una parte la ricerca di analoghi del GLP-1 resistenti alla degradazione e dall'altra l'inibizione dell'enzima DPP-4. Alla prima strategia risponde l'identificazione, nella saliva di un rettile del Nord America (Gila monster), di exendina-4 da cui è stato derivato l'analogo di sintesi exenatide. Iniettato sottocute in pazienti affetti da DMT2 esso determina un significativo miglioramento del controllo glicometabolico, con particolare riguardo all'iperglicemia postprandiale (110-115). Un secondo analogo del GLP-1 in avanzata fase di studio è la liraglutide che, legandosi all'albumina, risulta resistente all'azione dell'enzima DPP-4. Oltre a una riduzione dell'emoglobina glicosilata e della glicemia, gli analoghi del GLP-1 (exenatide e liraglutide) si sono dimostrati in grado di indurre un significativo calo ponderale (110-118). I loro effetti collaterali più frequenti sono a carico dell'apparato gastroenterico, ma si attenuano titolando la dose. Il secondo approccio ha portato allo sviluppo di sostanze che inibiscono l'azione dell'enzima DPP-4 quali il sitagliptin e il vildagliptin (118-126). Questi farmaci, somministrati per via orale a pazienti con DMT2, determinano un aumento dei livelli di GLP-1, aumentano il rilascio di insulina glucosio-dipendente e riducono i livelli di glucagone, determinando così un significativo miglioramento del controllo glicemico. Il sitagliptin e il vildagliptin sono ben tollerati e sono risultati sostanzialmente privi di significativi effetti collaterali.

Il trattamento con analoghi del GLP-1 o con inibitori di DPP-4 potrebbe inoltre garantire un'importante protezione della funzione e della massa β -cellulare, prevenendone il progressivo deficit che caratterizza la storia naturale del DMT2 e, così facendo, dilazionare nel tempo la necessità di ricorrere alla terapia insulinica.

BIBLIOGRAFIA

1. PONTIROLI AE, CALDERARA A, POZZA G. Secondary failure of oral hypoglycaemic agents: frequency, possible causes, and management. *Diabetes/Metabolism Reviews* 1994;10:31-43.

2. DeLAWTER DW, MOSS JM, TYROLER S, CANARY JJ. Secondary failure of response to tolbutamide treatment. *J Am Med Ass* 1959;171:1786-92.
3. SCHOFFLING K. Fünf jahre sulfonylharnstofftherapie des diabetes mellitus. *Med Welt* 1961;16:827-35.
4. CAMERINI-DAVALOS RA, MARBLE A. Incidence and causes of secondary failure in treatment with tolbutamide. Experience with 2500 patients, treated for up to 5 years. *J Am Med Ass* 1962;181:89-92.
5. MEHNERT H. Clinical and experimental findings after 5 years treatment of diabetes with sulfonylureas. *Diabetes* 1962;11:80-4.
6. KRALL LP, BRADLEY RF. Secondary failure in the treatment of diabetes mellitus with tolbutamide and with phenformin. *Diabetes* 1962;11(Suppl.1):88-91.
7. BERNHARD H. Long term observation on oral hypoglycemic agents in diabetes. The effect of carbutamide and tolbutamide. *Diabetes* 1965;14:59-70.
8. BALODIMOS MC, CAMERINI-DAVALOS RA, MARBLE A. Nine years' experience with tolbutamide in the treatment of diabetes. *Metabolism* 1966;11:957-70.
9. LYONS TI, KENNEDY L, ATKINSON AB, BUCHANAN KD, HADDEN DR, WEAVER JA. Predicting the need for insulin therapy in late onset (40-69 years) diabetes mellitus. *Diabet Med* 1984;1:105-7.
10. PONTIROLI AE, CALDERARA A, MAFFI P, BONISOLLI L, CARENINI A, PIATTI PM, et al. Secondary failure to oral hypoglycemic agents in non-obese patients with non-insulin dependent diabetes is related to reduced insulin release. *Diab Metab* 1989;15:79-84.
11. THOELKE H, RATZMANN KP. Häufigkeit des sekundärerbages einer sulfonylharnstoff-therapie. *Dtsch Med Wochenschr* 1989;114:580-3.
12. LANDING-OLLSSON M, NILSSON KO, LERRUNAK A, SUNDKVIST G. Islet cell antibodies and fasting C-peptide predict requirement at diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetologia* 1990;33:561-8.
13. SNEHALATHA C, RAMACHANDRAN A, MOHAN V, TIMOTHY H, Viswanathan M. Beta cell function in long term NIDDM (type 2) patients and its relation to treatment. *Horm Metab Res* 1986;18:391-4.
14. NISKANEN LK, UUSITUPA MI, SARLUND H, SITONEN O, PYORALA K. Five-year follow-up study on plasma insulin levels in newly diagnosed NIDDM patients and nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 1990;13:41-8.
15. HARROWER AD. Efficacy of gliclazide in comparison with other sulphonylureas in the treatment of NIDDM. *Diabetes Res Clin Pract* 1991;14(Suppl.2):65-7.
16. MATTHEWS DR, CULL CA, STRATTON IM, HOLMAN RR, TURNER RC. UKPDS 26: sulphonylurea failure in non-insulin-dependent diabetic patients over six years. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Diabet Med* 1998;15:297-303.
17. TURNER RC, CULL CA, FRIGHI V, HOLMAN RR. Glycemic control with diet, sulphonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA* 1999;281:2005-12.
18. EURICH DT, SIMPSON SH, MAJUMDAR SR, JOHNSON JA. Secondary failure rates associated with metformin and sulphonylurea therapy for type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* 2005;25:810-6.
19. NICHOLS GA, ALEXANDER CM, GIRMAN CJ, KAMAL-BAHL SJ, BROWN JB. Treatment escalation and rise in HbA1c following successful initial metformin therapy. *Diabetes Care* 2006;29:504-9.
20. NICHOLS GA, ALEXANDER CM, GIRMAN CJ, KAMAL-BAHL SJ, BROWN JB. Contemporary analysis of secondary failure of successful sulphonylurea therapy. *Endocr Pract* 2007;13:37-44.
21. KAHN SE, HAFNER SM, HEISE MA, HERMAN WH, HOLMAN RR, JONES NP, et al.; ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J* 2006;355:2427-43.
22. IRVINE WJ, McCALLUM CJ, GRAY RS, DUNCAN LPJ. Clinical and pathogenetic significance of pancreatic islet cell antibodies in diabetes treated with oral hypoglycemic agents. *Lancet* 1977;1:1025-7.
23. SESTI G, HRIBAL ML. Pharmacogenetics in type 2 diabetes: polymorphisms in candidate genes affecting responses to antidiabetic oral treatment. *Current Pharmacogenomics* 2006;4:69-78.
24. GROOP LC, PELKONEN R, KOSKIMIES S, BOTTAZZO GF, DONIACH D. Secondary failure to treatment with oral antidiabetic agents in non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes Care* 1986;9:129-33.
25. FUKUI M, NAKANO K, MARUYA E, SAJI H, OHTA K, OHTA M, et al. Diagnostic significance of antibodies to glutamic acid decarboxylase

- se in Japanese diabetic patients with secondary oral hypoglycemic agents failure. *Clin Immunol Immunopathol* 1997;85:182-6.
26. SESTI G, LARATTA E, CARDELLINI M, ANDREOZZI F, DEL GUERRA S, IRACE C, et al. The E23K variant of KCNJ11 encoding the pancreatic beta-cell KATP channel subunits Kir6.2 is associated with an increased risk of secondary failure to sulfonylurea in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2334-9.
 27. SESTI G, MARINI MA, CARDELLINI M, SCIACQUA A, FRONTONI S, ANDREOZZI F, et al. The Arg972 variant in insulin receptor substrate-1 is associated with an increased risk of secondary failure to sulfonylurea in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:1394-8.
 28. SESTI G, CARDELLINI M, MARINI MA, FRONTONI S, D'ADAMO M, DEL GUERRA S, et al. A common polymorphism in the promoter of UCP2 contributes to the variation in insulin secretion in glucosetolerant subjects. *Diabetes* 2003;52:1280-3.
 29. SASAHARA M, NISHI M, KAWASHIMA H, UEDA K, SAKAGASHIRA S, FURUTA H, et al. Uncoupling protein 2 promoter polymorphism -866g/a affects its expression in β -cells and modulates clinical profiles of Japanese type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2004;53:482-5.
 30. BLÜHER M, LÜBBEN G, PASCHKE R. Analysis of the relationship between the Pro12Ala variant in the PPAR- γ -2 gene and the response rate to therapy with pioglitazone in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:825-31.
 31. SNITKER S, WATANABE RM, ANI I, XIANG AH, MARROQUIN A, OCHOA C, et al.; Troglitazone in Prevention of Diabetes (TRIPOD) study. Changes in insulin sensitivity in response to troglitazone do not differ between subjects with and without the common, functional pro12ala peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2 gene variant. *Diabetes Care* 2004;27:1365-8.
 32. KANG ES, PARK SY, KIM HJ, KIM CS, AHN CW, CHA BS, et al. Effects of Pro12Ala polymorphism of peroxisome proliferator-activated receptor γ 2 gene on rosiglitazone response in type 2 diabetes. *Clin Pharmacol Ther* 2005;78:202-8.
 33. TUOMI T, GROOP LC, ZIMMET PZ, ROWLEY MJ, KNOWLES W, MACKAY IR. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulindependent onset of disease. *Diabetes* 1993;42:359-62.
 34. ZIMMET PZ, TUOMI T, MACKAY IR, ROWLEY MJ, KNOWLES W, COHEN M, et al. Latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA): the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency. *Diabet Med* 1994;11:299-303.
 35. TUOMI T, CARLSSON A, LI H, ISOMAA B, MIETTINEN A, NILSSON A, et al. Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies. *Diabetes* 1999;48:150-7.
 36. IRVINE WJ, SAVERS JS, FEEK CM, PRESCOTT RJ, DUNCAN IT. The value of islet cell antibody in predicting secondary failure of oral hypoglycaemic agent therapy in diabetes mellitus. *J Clin Lab Immunol* 1979;2:23-6.
 37. GROOP LC, BOTTAZZO GF, DONIACH D. Islet cell antibodies identify latent type I diabetes in patients aged 35-75 years. *Diabetes* 1986;35:237-41.
 38. TURNER R, STRATTON I, HORTON V, MANLEY S, ZIMMET P, MACKAY IR, et al. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes: UK Prospective Diabetes Study Group. *Lancet* 1997;350:1288-93.
 39. BOTTAZZO GF, BOSI E, CULL CA, BONIFACIO E, LOCATELLI M, ZIMMET P, et al. IA-2 antibody prevalence and risk assessment of early insulin requirement in subjects presenting with type 2 diabetes (UKPDS 71). *Diabetologia* 2005;48:703-8.
 40. FUKUI M, NAKANO K, SHIGETA H, YOSHIMORI K, FUJII M, KITAGAWA Y, et al. Antibodies to glutamic acid decarboxylase in Japanese diabetic patients with secondary failure of oral hypoglycaemic therapy. *Diabet Med* 1997;14:148-52.
 41. DAVIS TM, WRIGHT AD, MEHTA ZM, CULL CA, STRATTON IM, BOTTAZZO GF, et al. Islet antibodies in clinically diagnosed type 2 diabetes: prevalence and relationship with metabolic control (UKPDS 70). *Diabetologia* 2005;48:695-702.
 42. BUZZETTI R, DI PIETRO S, GIACCARI A, PETRONE A, LOCATELLI M, SURACI C, et al.; Non Insulin Requiring Autoimmune Diabetes Study Group. High titer of autoantibodies to GAD identifies a specific phenotype of adult-onset autoimmune diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:932-8.
 43. SPOELSTRA JA, STOLK RP, COHEN D, KLUNGEL OH, ERKENS JA, LEUKENS HG, et al. Antipsychotic drugs may worsen metabolic control in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Psychiatry* 2004;65:674-8.
 44. RHODES CJ. Type 2 diabetes: a matter of β -cell life and death. *Science* 2005;207:380.
 45. BUTLER AE, JONSON J, BONNER-WEIR S, RITZEL R, RIZZA RA, BUTLER PC. β -cell deficit and increased β -cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes* 2003;52:102-10.
 46. POITOUT V, ROBERTSON RP. Minireview. Secondary β -cell failure in type 2 diabetes. A convergence of glucotoxicity and lipotoxicity. *Endocrinology* 2002;143:339-42.
 47. WAJCHENBERG BL. β -cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment. *Endocrine Reviews* 2007;28:187-218.
 48. ROBERTSON RP, HARMON J, TRAN POT, POITOUT V. β -cell glucose toxicity, lipotoxicity, and chronic oxidative stress in type 2 diabetes. *Diabetes* 2004;53:S119-24.
 49. KIRKMAN MS, SHANKAR RR, SHANKAR S, SHEN C, BRIZENDINE E, BARON A, et al. Treating postprandial hyperglycemia does not appear to delay progression of early type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:2095-101.
 50. MATVEYENKO AV, BUTLER PC. β -cell deficit due to increased apoptosis in the human islet amyloid polypeptide transgenic (HIP) rat recapitulates the metabolic defects present in type 2 diabetes. *Diabetes* 2006;55:2106-14.
 51. GROOP L, SCHALIN C, FRANSILA-KALLUNKI A, WIDEN E, EKSTRAND A, ERIKSSON J. Characteristics of non-insulin-dependent diabetic patients with secondary failure to oral antidiabetic therapy. *Am J Med* 1989;87:183-90.
 52. PONTIROLI AE, DINO G, CAPRA F, POZZA G. Combined therapy with glibenclamide and ultralente insulin in lean patients with NIDDM with secondary failure of sulfonylureas. Follow-up at two years. *Diabetes Metab* 1990;16:323-7.
 53. DEL PRATO S, VIGILI DE KREUTZENBERG S, RICCIO A, MAIFRENI L, DUNER E, LISATO G, et al. Partial recovery of insulin secretion and action after combined insulin-sulfonylurea treatment in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients with secondary failure to oral agents. *Diabetologia* 1990;33:688-95.
 54. COOK MN, GIRMAN CJ, STEIN PP, ALEXANDER CM, HOLMAN RR. Glycemic control continues to deteriorate after sulfonylureas are added to metformin among patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:995-1000.
 55. PONTIROLI AE, CALDERARA A, PACCHIONI M, CASSISA C, POZZA G. Weight loss reverses secondary failure of oral hypoglycaemic agents in obese non-insulin-dependent diabetic patients independently of the duration of the disease. *Diabetes Metab* 1993;19:30-5.
 56. HARROWER AD. Comparison of efficacy, secondary failure rate and complication of sulfonylureas. *Diabetes Complications* 1994;8:201-3.
 57. SATOH J, TAKAHASHI K, TAKIZAWA Y, ISHIHARA H, HIRAI M, KATAGIRI H, et al. Secondary sulfonylurea failure: comparison of period until insulin treatment between diabetic patients treated with gliclazide and glibenclamide. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;70:291-7.
 58. RIVELLESE AA, BOEMI M, CAVALOT F, COSTAGLIOLA L, DE FEO P, MICCOLI R, et al. Dietary habits in type II diabetes mellitus: how is adherence to dietary recommendations? *Eur J Clin Nutr* 2007 (online publication).
 59. CRAMER JA. A systematic review of adherence with medications for diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:1219-24.
 60. LAU DT, NAU DP. Oral antihyperglycemic medication non adherence and subsequent hospitalization among individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2149-53.
 61. WENS J, VERMEIRE E, HEARNSHAW H, LINDENMEYER A, BIOT Y, VAN ROYEN P. Educational interventions aiming at improving adherence to treatment recommendations in type 2 diabetes. *Diab Res Clin Pract* 2007 (online publication).
 62. VERMEIRE E, WENS J, VAN ROYEN P, HEARNSHAW H, LINDENMEYER A. Interventions for improving adherence to treatment recommendations in people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2:CD003638.
 63. MC NABB WL. Adherence in diabetes: can we define it and can we measure it? *Diabetes Care* 1997;20:215-20.
 64. WILSON W, ARY DV, BIGLAN A, GLAGOW RE, TOOBERT DJ, CAMPBELL DR. Psychosocial predictors of self-care behaviors (compliance

- ce) and glycaemic control in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1986;9:614-22.
65. PAES AHP, BAKKER A, SOE-AGNIE CJ. Impact of dosage frequency on patient compliance. *Diabetes Care* 1997;20:1512-7.
 66. MELIKIAN C, WHITE TJ, VANDERPLAS A, DEZII CM, CHANG E. Adherence to oral antidiabetic therapy in a managed care organization: a comparison of monotherapy, combined therapy, and fixed-dose combination therapy. *Clin Ther* 2002;24:460-7.
 67. BANGALORE S, KAMALAKANNAN G, PARKAR S, MESSERLI PH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007;120:713-9.
 68. PHILLIPS LS, BRANCH WT, COOK CB, DOYLE JP, EL-KEBBI IM, GALINA DL, et al. Clinical inertia. *Ann Intern Med* 2001;135:825-34.
 69. GRANT RW, CAGLIERO E, DUBEY AK. Clinical inertia in the management of type 2 diabetes metabolic risk factors. *Diabet Med* 2004;21:50-5.
 70. BROWN JB, NICHOLS GA. Slow response to loss of glycaemic control in type 2 diabetes mellitus. *Am J Manag Care* 2003;9:213-7.
 71. BROWN JB, NICHOLS GA, PERRY A. The burden of treatment failure in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:1535-40.
 72. SHAH BR, HUX JE, LAUPACIS A, ZINMAN B, VAN WALRAVEN C. Clinical inertia in response to inadequate glycaemic control. *Diabetes Care* 2005;28:600-6.
 73. AMD. *Annali 2007: indicatori di qualità dell'assistenza diabetologica in Italia*. Roma: Associazione Medici Diabetologi 2007.
 74. DEL PRATO S, FELTON AM, MUNRO N, NESTO R, ZIMMET P, ZINMAN B; Global Partnership for Effective Diabetes Management. Improving glucose management: ten steps to get more patients with type 2 diabetes to glycaemic goals. *Int J Clin Pract* 2005;59:1345-55.
 75. IDF Clinical Guidelines Task Force. *Global guideline for type 2 diabetes*. Bruxelles: International Diabetes Federation 2005 (<http://www.idf.org/home/index.cfm?node=1457>).
 76. NATHAN DM, BUSE JB, DAVIDSON MB, HEINE RJ, HOLMAN RR, SHERWIN R, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1963-72.
 77. *Diabete Italia*, AMD, SID. *Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito*. Torino: Infomedica 2007 (http://www.infodiabetes.it/standard_di_cura/linee_guida_07.pdf).
 78. JOHNSON JL, WOLF SL, KABADI UM. Efficacy of insulin and sulfonylurea combination therapy in type II diabetes. A meta-analysis of the randomized placebo-controlled trials. *Arch Intern Med* 1996;156:259-64.
 79. RIEDEL AA, HEIEN H, WOGEN J, PLAUSCHINAT CA. Loss of glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus who were receiving initial metformin, sulfonylurea, or thiazolidinedione monotherapy. *Pharmacotherapy* 2007;27:1102-10.
 80. RIDDLE M. Combining sulfonylureas and other oral agents. *Am J Med* 2000;108(Suppl.6a):15-22.
 81. FONSECA V, ROSENSTOCK J, PATWARDHAN R, SALZMAN A. Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283:1695-702.
 82. BAILEY CJ, BAGDONAS A, RUBES J, McMORN SO, DONALDSON J, BISWAS N, et al. Rosiglitazone/metformin fixed-dose combination compared with uptitrated metformin alone in type 2 diabetes mellitus: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group study. *Clin Ther* 2005;27:1548-61.
 83. ROSENSTOCK J, BROWN A, FISCHER J, JAIN A, LITTLEJOHN T, NADEAU D, et al. Efficacy and safety of acarbose in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:2050-5.
 84. MOSES R, SLOBODNIUK R, BOYAGES S, COLAGIURI S, KIDSON W, CARTER J, et al. Effect of repaglinide addition to metformin monotherapy on glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:119-24.
 85. YKI-JÄRVINEN H, RYYSY L, NIKKILÄ K, TULOKAS T, VANAMO R, HEIKKILÄ M. Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;130:389-96.
 86. RIEDEL AA, HEIEN H, WOGEN J, PLAUSCHINAT CA. Secondary failure of glycaemic control for patients adding thiazolidinedione or sulfonylurea therapy to a metformin regimen. *Am J Manag Care* 2007;13:457-63.
 87. BELL DS, OVALLE F. How long can insulin therapy be avoided in the patient with type 2 diabetes mellitus by use of a combination of metformin and a sulfonylurea? *Endocr Pract* 2000;6:293-5.
 88. CHARBONNEL B, SCHERNTHANER G, BRUNETTI P, MATTHEWS DR, URQUHART R, TAN MH, et al. Longterm efficacy and tolerability of add-on pioglitazone therapy to failing monotherapy compared with addition of gliclazide or metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2005;48:1093-104.
 89. BROOKS B, MOLYNEAUX L, ZILKENS R, ROSS G, YUE DK. The use of Acarbose in Type 2 diabetic patients in secondary failure: effects on glycaemic control and diet induced thermogenesis. *Diabetes Res Clin Pract* 1998;42:175-80.
 90. CALLE-PASCUAL AL, GARCIA-HONDUVILLA J, MARTIN-ALVAREZ PJ, VARA E, CALLE JR, MUNGUIRA ME, et al. Comparison between acarbose, metformin, and insulin treatment in type 2 diabetic patients with secondary failure to sulfonylurea treatment. *Diabete Metab* 1995;21:256-60.
 91. BELL DS, OVALLE F. Long-term glycaemic efficacy and weight changes associated with thiazolidinediones when added at an advanced stage of type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2006;8:110-5.
 92. DORMANDY JA, CHARBONNEL B, ECKLAND DJ, ERDMANN E, MASSI-BENEDETTI M, MOULES IK, et al.; PROactive investigators. PROactive 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* 2005;366:1279-89.
 93. LÓPEZ-ALVARENGA JC, AGUILAR-SALINAS CA, VELASCO-PEREZ ML, ARITA-MELZER O, GUILLEN LE, WONG B, et al. Acarbose vs. bedtime NPH insulin in the treatment of secondary failures to sulphonylurea-metformin therapy in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 1999;1:29-35.
 94. AVILÉS-SANTA L, SINDING J, RASKIN P. Effects of metformin in patients with poorly controlled, insulin-treated type 2 diabetes mellitus. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;131:182-8.
 95. YKI-JÄRVINEN H, KAUPPINEN-MÄKELIN R, THIKKAINEN M, VÄHÄTALO M, VIRTAMO H, NIKKILÄ K, et al. Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study. *Diabetologia* 2006;49:442-51.
 96. ROSENSTOCK J, DAILEY G, MASSI-BENEDETTI M, FRITSCH A, LIN Z, SALZMAN A. Reduced Hypoglycemia Risk With Insulin Glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:950-5.
 97. RASKIN P, RENDELL M, RIDDLE MC, DOLE JF, FREED MI, ROSENSTOCK J; Rosiglitazone Clinical Trials Study Group. A randomized trial of rosiglitazone therapy in patients with inadequately controlled insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:1226-32.
 98. ROSENSTOCK J, EINHORN D, HERSHON K, GLAZER NB, YU S. Pioglitazone 014 Study Group Efficacy and safety of pioglitazone in type 2 diabetes: a randomised, placebo-controlled study in patients receiving stable insulin therapy. *Int J Clin Pract* 2002;56:251-7.
 99. POULSEN MK, HENRIKSEN JE, HOTHER-NIELSEN O, BECK-NIELSEN H. The combined effect of triple therapy with rosiglitazone, metformin, and insulin Aspart in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003;26:3273-9.
 100. GOUDSWAARD AN, FURLONG NJ, VALK GD, STOLK RP, RUTTEN GEHM. *The Cochrane Collaboration. Insulin monotherapy versus combinations of insulin with oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus*. New York: John Wiley & Sons 2005.
 101. RIDDLE MC, ROSENSTOCK J, GERICH J. *The Treat-to-Target Trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients*. *Diabetes Care* 2003;26:3080-6.
 102. HERMANSSEN K, DAVIES M, DEREZINSKI T, RAVN GM, CLAUSON P, HOME P; *Levemir Treat-to-Target Study Group*. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with nph insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1269-74.
 103. ROSENSTOCK J, DAVIES M, HOME PD, LARSEN J, KOENEN C, SCHERNTHANER

- NER G. *A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes.* *Diabetologia* 2008;51:408-16.
104. MALONE JK, KERR LF, CAMPAIGNE BN, SACHSON RA, HOLCOMBE JH. *Combined therapy with insulin lispro mix 75/25 plus metformin or insulin glargine plus metformin: a 16-week, randomized, open-label, crossover study in patients with type 2 diabetes beginning insulin therapy.* *Clin Ther* 2004;26:2034-44.
105. RASKIN P, ALLEN E, HOLLANDER P, LEWIN A, GABBAY RA, HU P, et al.; INITIATE Study Group. *Initiating insulin therapy in type 2 Diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs.* *Diabetes Care* 2005;28:260-5.
106. JANKA HU, PLEWE G, RIDDLE MC, KLIEBE-FRISCH C, SCHWEITZER MA, YKI-JÄRVINEN H. *Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice-daily premixed insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes.* *Diabetes Care* 2005;28:254-9.
107. HOLMAN RR, THORNE KI, FARMER AJ, DAVIES MJ, KEENAN JF, PAUL S, et al.; 4-T Study Group. *Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes.* *N Engl J Med* 2007;357:1716-30.
108. ROSENSTOCK J, AHMANN AJ, COLON G, SCISM-BACON J, JIANG H, MARTIN S. *Advancing insulin therapy in type 2 diabetes previously treated with glargine plus oral agents: prandial premixed (lispro/ILPS) vs. basal/bolus (glargine/lispro) therapy.* *Diabetes Care* 2008;31:20-5.
109. LIGTHELM RJ, MOURITZEN U, LYNNGAARD H, LANDIN-OLSSON M, FOX C, LE DEVEHAT C, et al. *Biphasic insulin aspart given thrice daily is as efficacious as a basal-bolus insulin regimen with four daily injections. A randomised open-label parallel group four months comparison in patients with type 2 diabetes.* *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006;114:511-9.
110. KOLTERMAN OG, BUSE JB, FINEMAN MS, GAINES E, HEINTZ S, BICSAK TA, et al. *Synthetic exendin-4 (exenatide) significantly reduces postprandial and fasting plasma glucose in subjects with type 2 diabetes.* *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3082-9.
111. FINEMAN MS, BICSAK TA, SHEN LZ, TAYLOR K, GAINES E, VARNIS A, et al. *Effect on glycaemic control of exenatide (synthetic exendin-4) additive to existing metformin and/or sulfonylurea treatment in patients with type 2 diabetes.* *Diabetes Care* 2003;26:2370-7.
112. BUSE JB, HENRY RR, HAN J, KIM DD, FINEMAN MS, BARON AD; Exenatide-113 Clinical Study Group. *Effects of exenatide (exendin-4) on glycaemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes.* *Diabetes Care* 2004;27:2628-35.
113. DEFONZO RA, RATNER RE, HAN J, KIM DD, FINEMAN MS, BARON AD. *Effects of exenatide (exendin-4) on glycaemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes.* *Diabetes Care* 2005;28:1092-100.
114. KENDALL DM, RIDDLE MC, ROSENSTOCK J, ZHUANG D, KIM DD, FINEMAN MS, et al. *Effects of exenatide (exendin-4) on glycaemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea.* *Diabetes Care* 2005;28:1083-91.
115. KIM D, MACCONNELL L, ZHUANG D, KOTHARE PA, TRAUTMANN M, FINEMAN M, et al. *Effects of once-weekly dosing of a long-acting release formulation of exenatide on glucose control and body weight in subjects with type 2 diabetes.* *Diabetes Care* 2007;30:1487-93.
116. MADSBAD S, SCHMITZ O, RANSTAM J, JAKOBSEN G, MATTHEWS DR. *NN2211-1310 International Study Group. Improved glycaemic control with no weight increase in patients with type 2 diabetes after once-daily treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 analog liraglutide (NN2211): a 12-week, double-blind, randomized, controlled trial.* *Diabetes Care* 2004;27:1335-42.
117. HARDER H, NIELSEN L, TU DT, ASTRUP A. *The effect of liraglutide, a long-acting glucagon-like peptide 1 derivative, on glycaemic control, body composition, and 24-h energy expenditure in patients with type 2 diabetes.* *Diabetes Care* 2004;27:1915-21.
118. VILSBØLL T, ZDRAVKOVIC M, LE-THI T, KRARUP T, SCHMITZ O, COURRÈGES JP, et al. *Liraglutide, a long-acting human glucagon-like peptide-1 analog, given as monotherapy significantly improves glycaemic control and lowers body weight without risk of hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes.* *Diabetes Care* 2007;30:1608-10.
119. HERMAN GA, BERGMAN A, STEVENS C, KOTÉY P, YI B, ZHAO P, et al. *Effect of single oral doses of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, on incretin and plasma glucose levels after an oral glucose tolerance test in patients with type 2 diabetes.* *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4612-9.
120. RAZ I, HANEFELD M, XU L, CARIA C, WILLIAMS-HERMAN D, KHATAMI H; Sitagliptin Study 023 Group. *Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus.* *Diabetologia* 2006;49:2564-71.
121. ASCHNER P, KIPNES MS, LUNCEFORD JK, SANCHEZ M, MICKEL C, WILLIAMS-HERMAN DE; Sitagliptin Study 021 Group. *Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycaemic control in patients with type 2 diabetes.* *Diabetes Care* 2006;29:2632-7.
122. CHARBONNEL B, KARASIK A, LIU J, WU M, MEININGER G; Sitagliptin Study 020 Group. *Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone.* *Diabetes Care* 2006;29:2638-43.
123. ROSENSTOCK J, BRAZG R, ANDRYUK PJ, LU K, STEIN P; Sitagliptin Study 019 Group. *Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study.* *Clin Ther* 2006;28:1556-68.
124. AHREN B, PACINI G, FOLEY JE, SCHWEIZER A. *Improved meal-related beta-cell function and insulin sensitivity by the dipeptidyl peptidase-IV inhibitor vildagliptin in metformin-treated patients with type 2 diabetes over 1 year.* *Diabetes Care* 2005;28:1936-40.
125. ROSENSTOCK J, BARON MA, DEJAGER S, MILLS D, SCHWEIZER A. *Comparison of vildagliptin and rosiglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial.* *Diabetes Care* 2007;30:217-23.
126. BOSI E, CAMISASCA RP, COLLOBER C, ROCHOTTE E, GARBER AJ. *Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin.* *Diabetes Care* 2007;30:890-5.

Questo documento viene riproposto in accordo con SID, previa autorizzazione di Pacini Editore e con il supporto non condizionante di Novo Nordisk e Sanofi-Aventis.



Il progetto educazione terapeutica strutturata (ETS) di AMD

Gruppo AMD ETS*

Corrispondenza: Sandro Gentile
E-mail: sandro.gentile1@gmail.com

Parole chiave: educazione terapeutica, diabete mellito, AMD, ETS, www.aemmedi.it

Keywords: therapeutic education, diabetes mellitus, AMD, ETS, www.aemmedi.it

Il Giornale di AMD, 2009;12:40-48

Riassunto

L'educazione terapeutica è ritenuta essenziale per consentire di adeguare i comportamenti e lo stile di vita alle necessità del piano di cura della persona con diabete. La Società Scientifica AMD ha progettato un percorso formativo per équipe diabetologiche, strutturate in modo omogeneo ed ha individuato indicatori di processo e di esito intermedio per valutarne l'efficacia a breve termine sulle attività cognitive e comportamentali delle persone con diabete. Gli strumenti utilizzati sono stati: fascicoli a stampa per équipe diabetologiche e per persone con diabete, dedicati a 5 argomenti (autocontrollo glicemico, ipoglicemia, alimentazione e prevenzione cardiovascolare, piede diabetico), storyboard sia per le riunioni di formazione delle équipe diabetologiche che per gli incontri con le persone con diabete, pacchetti didattici contenenti slides, indicazioni per l'organizzazione delle riunioni educative di gruppo, questionari validati per le attività cognitive e griglie di verifica per le attività pratiche. Su 650 équipe diabetologiche, hanno partecipato alla formazione in équipe 327 (327 diabetologi, 132 infermieri, 132 dietisti e 6 assi-

stenti sociali). Su 327, solo 109 équipe hanno realizzato 267 corsi educativi ($M 2,13 \pm 0,8 DS/\acute{e}quipe$) per 3267 persone con diabete, per un totale di 6677,9 ore/persona di attività. Il miglioramento delle conoscenze alla fine dei corsi è stato del $40 \pm 14\%$, mentre quello delle abilità è stato di $86 \pm 12\%$ ($p < 0,01$ vs basale). Tuttavia il miglioramento delle conoscenze e delle abilità è stato registrato dalle équipe, rispettivamente nel 100% e nel 31% delle attività svolte. Nonostante il significativo miglioramento delle conoscenze e delle abilità ottenuto con corsi educativi strutturati, il numero di équipe che hanno realizzato tali attività ed ancor più la bassa percentuale di attività pratiche realizzate e/o registrate indicano che esistono molte difficoltà nell'attuare attività educative strutturate e complete, basate non solo sulle conoscenze ma anche sulle abilità.

Summary

Therapeutic education is needed to modify lifestyle of people with diabetes and to obtain adherence to therapeutic plan. The Scientific Society AMD projected a structured and homogeneous education program in two steps: 1) formation of diabetological Italian teams; 1) organization of homogeneous and structured educative activities for people with diabetes. Indicators of knowledge and abilities used, were validated questionnaire and observation score, respectively. Two series of manuals for teams and for patients, respectively, were published with the aim to support educative activities. The items were: a) self blood glucose management, b) hypoglycaemia, c) nutrition, d) lifestyle, and cardio-vascular prevention, e) diabetic foot. Storyboard, slides and other supply were the support materials to organ-

ize education courses for diabetic people. Only 327/650 teams accepted to undergoing formation activities (327 diabetologists, 132 nurses, 132 dieticians, and 6 psychologists), and only 109/327 teams organized 267 education courses (M 2.13±0.8 DS/team), involving 3267 diabetic people, with a total of 6677,9 hour/person. After education, a significant improvement ($p<0.01$) in patient's knowledge ($40\pm 14\%$) and abilities ($86\pm 12\%$) were observed vs baseline, but such activities were performed in 100%, and 32% of the courses, respectively. The number of both, teams participating into the project as well as practical educative activities performed and/or recorded is low. Nevertheless the significant improvement of knowledge and abilities, data demonstrate that some difficulties exists to realize educative activities and a call to action is needed to obtain an implementation of structured education for all the diabetic people.

Introduzione

Sebbene l'educazione terapeutica sia considerata parte integrante del trattamento del diabete mellito, la sua organizzazione in percorsi strutturati sembra appannaggio di poche *équipe* diabetologiche (1). La letteratura scientifica su temi educativi fornisce evidenze della utilità dell'educazione terapeutica, quando viene attuata seguendo una metodologia rigorosa (2 - 5). Tuttavia, solo in una minoranza di studi vengono impiegate metodologie strutturate di implementazione, registrazione e verifica dei risultati dell'azione educativa (2). Ulteriore fattore che ostacola l'attuazione di programmi educativi efficaci e metodologicamente corretti risiede nelle forti differenze di tipo organizzativo esistenti tra le diverse strutture (circa 650) che compongono la rete diabetologica nazionale (Gruppo Modelli Assistenziali AMD, 6).

Sulla base di queste considerazioni è nata l'idea di realizzare un progetto nazionale che aveva lo scopo di coinvolgere il maggior numero possibile di strutture diabetologiche per migliorare l'implementazione di corsi di Educazione Terapeutica Strutturata (ETS) per pazienti diabetici, rendendo disponibili per le *équipe* diabetologiche basi metodologiche ed organizzative, supporti didattici, strumenti di registrazione, di valutazione e di verifica sia di processo che di esito, che fossero rigorosamente uniformi.

Struttura del progetto e Metodologia di realizzazione

Obiettivo principale: implementare percorsi di educazione terapeutica strutturata rivolti a pazienti diabetici, coinvolgendo il maggior numero possibile di *équipe* diabetologiche (ED) italiane delle circa 650 note, utilizzando un modello educativo comune ed omogeneo, verificato, registrabile (in modo analogo a quanto si fa per un trattamento farmacologico), dotato di indicatori di processo e di esito.

Obiettivi secondari: ottenere dalle ED partecipanti al Progetto ETS i risultati della registrazione dei percorsi educativi e degli indicatori di processo e di esito per farne oggetto di valutazione.

Il Progetto ETS è stato organizzato a cascata in fasi successive:

1. realizzazione di 5 fascicoli dedicati in prima istanza ad alcuni argomenti, oggetto di attività educativa: piede diabetico (7, 8), ipoglicemia (9, 10), autocontrollo (11, 12), alimentazione e stile di vita (13, 14), prevenzione cardio-vascolare (15, 16). Ciascun fascicolo è stato realizzato in 2 versioni, dedicate rispettivamente ad ED (5000 copie) ed a pazienti (30.000 copie). La versione per le ED rappresenta il canovaccio per realizzare Corsi di ETS per pazienti diabetici, contenendo sia aspetti di metodologia della formazione utilizzabili per realizzare incontri di gruppo, sia elementi di metodologia educativa vera e propria.
2. realizzazione di pacchetti educativi relativi ai 5 argomenti di cui sopra, contenenti story-board dedicata alla realizzazione da parte delle ED di incontri educativi di gruppo con pazienti diabetici, elenco dei materiali d'aula, relazioni formali ed esempi di esercitazioni pratiche, questionari validati per la valutazione delle conoscenze GISED (di inizio e fine corso) (17, 18), griglie di valutazione individuale delle abilità, questionari di valutazione del gradimento e della qualità dei docenti.
3. realizzazione di un Corso Master di formazione per formatori iscritti all'Albo dei Formatori dell'Associazione Medici Diabetologi (AMD) (Scuola di Formazione Continua, certificata ISO 9000), utilizzando i criteri ed i metodi propri della Scuola di Formazione AMD (Tabelle 1a, 1b, 1c, 1d) (19) con lo scopo di:
 - preparare e sperimentare tecniche di formazione di *équipe* diabetologiche ad attuare percorsi formativi rivolti a pazienti diabetici su temi specifici, mediante relazioni formali, lavori di gruppo

- po ed esercitazioni pratiche fortemente interattive
- valutare e sperimentare l'applicabilità delle tecniche nel proprio ambito professionale
- identificare ed utilizzare indicatori di processo e di esito delle attività educative
- 4. formazione dei Formatori AMD alla realizzazione di corsi di destinati alle *équipes* diabetologiche con

Tabella 1a. Il Formatore AMD garantisce l'attuazione delle attività formative mediante 4 fasi (19)

Progettazione documentata	La scheda di progettazione sono chiaramente esplicitati: mandato, obiettivi generali, obiettivi specifici, metodi e strumenti scelti per ottenere il risultato atteso. In essa sono esplicitati: responsabile di progetto, team di progettazione e di realizzazione, nome e qualifica professionale di elatori, docenti e tutor
Realizzazione documentata	Programma dettagliato Documento di progettazione dettagliato step by step indicante: chi fa che cosa, chi usa cosa, tempi, obiettivi parziali, risultato atteso, rationale e indicatori. Questo documento consente condivisione del lavoro anche in fase successiva alla progettazione e prima realizzazione, verifica della coerenza globale, archiviazione, possibilità di valutare la qualità della progettazione
	Materiale d'aula Materiale di supporto da consegnare ad ogni partecipante: programma lista dei partecipanti, copia delle relazioni, story board, patto formativo (per i corsi di formazione rivolti ai formatori AMD)
	Report sul corso Tutto il materiale prodotto durante il corso viene recuperato per produrre un report dettagliato che indichi l'efficacia e la qualità formativa del corso e dei singoli docenti (questionari e griglie di valutazione), la congruenza tra gli obiettivi dichiarati e quelli raggiunti durante il corso stesso
Valutazione Documentata	L'impiego di strumenti di verifica e valutazione già sperimentati valorizza il prodotto
	Verifica del processo mediante: radar-chart, righello, questionari, esercitazioni pratiche (supervisione e registrazione per la verifica delle abilità)
	Verifica del prodotto mediante: questionari di gradimento, questionari sulle conoscenze per la verifica dell'apprendimento
	Verifica della docenza mediante: questionari di valutazione

Tabella 1b. Realizzazione del risultato secondo la Scuola AMD attraverso il Formatore AMD (19)

Ruoli	Ridefinire i ruoli secondo l'evolversi del processo
Clima	Favorire il clima di partecipazione e coinvolgimento
Difficoltà	Incentivare la razionalizzazione delle difficoltà e dei momenti di crisi
Analisi	Facilitare l'analisi e la diagnosi dei problemi (problem finding)
Soluzione e verifica	Facilitare i processi di soluzione e verifica (problem solve)
Monitoraggio	Scegliere e prevedere sistemi di monitoraggio del processo

Tabella 1c. Strumenti formativi della Scuola AMD (19)

FASE DI COSTRUZIONE	GESTIONE DEL TEAM	MONITORAGGIO DEL TEAM
Raccolta delle aspettative	Giro di tavolo	Righello
Mappa del sapere comune	Discussione visualizzata	Radar-chart
Contratto d'aula	Metaplan®	Questionari di auto-valutazione
	Scelte pesate	Test di Moreno

Tabella 1d. Esempio di story board per corsi dedicati alle equipe diabetologiche sulla prevenzione delle lesioni del piede, secondo il modello formativo della Scuola AMD (19)

ATTIVITÀ	PAROLA CHIAVE	ATTORI	METODI	STRUMENTI	RISULTATI ATTESI	MONITORARE
Leggere i libretti	Conoscerli	Team/aziende	Discussione intra team	Libretti	Non cadere nuvole	Verifica 2 gg prima del corso
Registrazione partecipante e questionario iniziale	ECM	Team		Questionario 10 domande	Accreditarsi	Conteggio dei questionari ricevuti
Presentazione ETS	Conoscere	Coordinatore ETS + Partners	Presentazione	Diapo	Conoscere il progetto ETS	Controllare il tempo
Presentazione teams	Conoscersi	Coordinatore ETS	Giro di tavolo		Conoscersi	Controllare i partecipanti
Memo team: Il Metaplan	Presentazione dello strumento	Coordinatore	Presentazione	Diapo	Conoscere lo strumento	Controllare il tempo
Lavoro di gruppo	Obiettivi degli interventi educativi	Tutors + team	Bigliettini + scelta pesata	Bigliettini Tabellone Pennarelli	Individuare 3 obiettivi specifici	Radarchart + Righello
Plenaria	Condivisione degli obiettivi	Tutti	Presentazione + discussione	Lucidi	Condivisione e scelta dei 3 obiettivi	Controllare il tempo
Appunti metodologici	Tipologia degli obiettivi e verifica	Tutor	Lezione	Diapo	Rafforzare le conoscenze	Controllare il tempo
Appunti metodologici	Definizione degli indicatori di verifica	Tutor	Lezione	Diapo	Rafforzare conoscenze	Controllare il tempo
Lavoro di gruppo: Costruiamo il canovaccio sull'intervento educativo sul piede	difficoltà/ soluzioni	tutti	Bigliettini + scelta pesata	Bigliettini Tabellone Pennarelli	Produzione canovaccio	Radarchart + Righello
Plenaria	Compravendita	Tutti	Esposizione	Lucidi	Condivisione	Controllare il tempo
	Sintetizzare	Tutor	Intervento direttivo	Microfono e lavagna a fogli mobili	Programma intervento educativo	Controllare il tempo
Spiegazione progetto	contratto di attività	Coordinatore + partners	presentazione	lucido/ diapositive	comprensione contratto	Controllare il tempo
Rilevazione raccolta adesioni	ci sto/ non ci sto	Responsabile d'aula	presentazione	Lavagna	ci sto	numero di adesioni
Questionari ECM + gradimento + Consegna attestati	Giudizio efficacia corso/ docenti	tutti	Compilazione individuale	moduli	Indicatori di risultato	Efficacia corso/ docenti

l'obiettivo di garantire la condivisione e la uniforme e corretta applicabilità dell'azione educativa ai pazienti diabetici (Corsi Periferici)

5. realizzazione da parte delle *équipe* diabetologiche di corsi di ETS per pazienti diabetici, utilizzando un modello educativo comune ed omogeneo, sperimentato sul campo e verificato, registrabile (in modo analogo a quanto si fa per un trattamento farmacologico), dotato di indicatori di processo e di esito.
6. raccolta degli indicatori delle attività relative a:
 - Corso Master di formazione dei Formatori AMD (livello 1)
 - Corsi di formazione Periferici delle ED (livello 2)
 - Corsi di ETS per pazienti diabetici (livello 3)

La scelta di realizzare un Corso Master di formazione per i Formatori certificati AMD (livello 1) è stata fatta per garantire, sia l'uniformità nella diffusione dei pacchetti educativi attraverso i Corsi Periferici somministrati dai Formatori alle ED (livello 2) con la metodologia (17) della Scuola di Formazione AMD (Tabella 1°, 1b, 1c), sia per consentire una corretta ed uniforme somministrazione dei pacchetti educativi ai diabetici da parte delle ED già formate (livello 3).

Il Corso Master è stato realizzato dai componenti del board di progetto per 50 formatori AMD, ha avuto la durata di 6 sessioni di (4 giorni full-immersion), ha ottenuto 22 crediti formativi ministeriali ed ha avuto come oggetto la condivisione dei pacchetti educativi, completi di questionari GISED, griglie di valutazione delle abilità, fascicoli a stampa per *équipe* e per pazienti, griglie di valutazione dell'efficacia dei corsi e delle capacità didattiche di relatori e conduttori dei lavori di gruppo/esercitazioni, griglie di soddisfazione e questionari ECM. Ciascun Formatore ha sottoscritto il patto formativo così come previsto dalla metodologia della Scuola AMD (19).

Sono stati realizzati 27 corsi di livello 2 (tenuti dai Formatori AMD), ognuno per 10-12 ED, formate ciascuna da 3 componenti (diabetologo, infermiere, dietista). Ciascun corso di livello 2 ha avuto durata di 2 sessioni (1 giorno) ed ha ottenuto 9 crediti formativi per i diabetologi e 6 per le altre figure professionali.

Il materiale di ciascun corso era costituito da 1 pacchetto educativo completo di questionari GISED, griglie di valutazione, fascicoli a stampa per *équipe* e per pazienti, griglie di valutazione dell'efficacia dei corsi e delle capacità didattiche di relatori

e conduttori dei lavori di gruppo, griglie di soddisfazione e questionari ECM. A ciascun responsabile di *équipe* a fine corso è stato chiesto di sottoscrivere l'impegno di realizzare corsi di ETS a diabetici con la metodologia sperimentata (19). A ciascun partecipante è stato consegnato tutto il materiale didattico utilizzato (relativo ai 5 argomenti) ed una griglia di valutazione finale, da utilizzare presso la propria struttura a conclusione di ciascuna seduta educativa e da inviare alla segreteria nazionale AMD. A seconda della regione di provenienza, a ciascuna SD è stato attribuito di un referente, componente del board di progetto, disponibile a prestare eventuale supporto nella realizzazione dei corsi di ETS. Viceversa ciascun componente del board di progetto ha periodicamente contattato le ED dell'area di competenza sia per stimolarle ad implementare le attività educative secondo il modello previsto dal progetto, sia per raccogliere il materiale cartaceo come questionari, griglie, ecc.

Inoltre, dopo 6 e 8 mesi dalla partecipazione delle ED ai corsi di formazione periferici per la realizzazione di incontri di ETS e dopo aver ricevuto i pacchetti educativi completi, tutte le *equipe* che non ancora avevano realizzato corsi per i pazienti sono state sistematicamente contattate telefonicamente dalla segreteria nazionale AMD per conoscere il motivo del ritardo e per offrire eventuale supporto logistico.

Risultati

La Tabella 2 sintetizza le fasi del progetto. Le Tabelle 3, 4 e 5 sintetizzano i risultati generali del progetto. Hanno aderito al progetto partecipando ai 27 corsi per *équipe* diabetologiche, 327 strutture su 650 invitate (50,31%). Delle 327 *équipe* presenti, 130 erano rappresentate da 3 componenti e 197 da 2. L'80,12% (262/327) delle *équipe* partecipanti hanno sottoscritto l'impegno di erogare a diabetici corsi di ETS secondo il modello proposto. Infine, solo 109/262 (41,6%) *équipe* hanno realizzato corsi di ETS per pazienti diabetici (range 1-29, mediana n. 3,8 corsi).

I corsi periferici hanno coinvolto 3276 pazienti per una durata media/corso di 2,13 h. È stato registrato un miglioramento medio delle conoscenze del 40±11% e delle abilità del 86±12% nel 92% dei pazienti, rispetto alle azioni richieste.

Il 58,4% delle strutture che hanno partecipato ai corsi di formazione ETS per *equipe* (livello 2) han-

Tabella 2. Tipologia e partecipanti ai Corsi

	Tipo di Corso (n.)	partecipanti (n.)	adesioni al progetto (n.)	strutture che tengono corsi a pazienti (n.)	corsi a pazienti (n.)	pazienti coinvolti (n.)
Fase 1	1 Master formativo (1)	50 formatori AMD	50	-----	-----	-----
Fase 2	n. 27 Corsi di formazione per équipe diabetologiche (2)	327 diabetologi (*) 319 infermieri 132 dietisti 6 assistenti sociali	262/327	109/262	267	3276

(1) Master residenziale di 4 giorni con attribuzione di 22 Crediti Formativi Ministeriali
 (2) Attribuiti 12 Crediti Formativi Ministeriali
 (*) Responsabili di altrettante équipe diabetologiche

Tabella 3. Motivazioni offerte per la mancata attuazione di corsi a pazienti di 153/262 strutture che avevano sottoscritto l'impegno

Motivazione	strutture n. (%)
Rinuncia formale	37 (24,2)
Rinuncia di fatto senza motivazione	28 (24,2)
Pensionamento responsabile équipe	1 (0,65)
Problemi di struttura/di équipe	22 (14,4)
Realizzano i corsi ma non inviano questionari/griglie di verifica	36 (23,5)
PRinunciano perché partecipanti ad altro programma educativo	4 (2,65)
Non raggiungibili dopo l'adesione	25 (16,3)
Totale	153(58,4%)

Tabella 4. Durata e caratteristiche dei Corsi ETS a pazienti

M ± DS (h)	Ore totali	Ore/paziente
2,13 + 0,8	586	6677,9
Tipologia dell'intervento educativo	Cognitivo	Conseguimento abilità
Strutture: n. (%)	109 (100)	26 (23)
Corsi/argomento %	Rischio cardio-vascolare	10
	Ipoglicemia	14
	Autocontrollo	12
	Alimentazione/stile di vita	16
	Piede	48

Tabella 5. Esiti dell'intervento educativo a breve

Attività di tipo cognitivo Risposte corrette: Δ pre-post corsi educativi	+ 40 ± 14 %
Attività di tipo cognitivo % di soggetti che esegue correttamente il 91% delle azioni richieste (*)	86 ± 12 %
Corsi / Struttura (n.)	M ± DS 3,8 ± 9,5 Mediana 3 Range 1 - 29

(*) cut-off per azioni corrette posto al 90% di tutte le azioni

no rinunciato a realizzare i corsi di educazione ai pazienti con varie motivazioni (Tabella 2). In Tabella 3 sono sintetizzati i risultati dell'azione educativa, sia di tipo meramente cognitivo che di abilità. Va in ogni caso considerato che solo il 23% dei corsi per pazienti ha riguardato abilità, mentre nel 100% dei corsi sono stati programmate e svolte attività educative rivolte al conseguimento di obiettivi di conoscenza, a testimonianza del fatto che vengono preferire attività meno impegnative come quelle rivolte agli obiettivi di conoscenza, rispetto a temi per il conseguimento di abilità che presuppongono verosimilmente attività più impegnative, uso di materiali per esercitazioni pratiche, conoscenza ed attuazione di tecniche comunicative più complesse, disponibilità di strutture e organizzazione più complesse.

Considerazioni conclusive

Pur realizzando un notevole risultato, dimostrabile e verificato, nella capillarizzazione della terapia educativa, il progetto ETS raggiunge e coinvolge comunque un numero non rilevante di Centri di Diabetologia. Quali possono essere le motivazioni di questa evidenza?

È proprio vero che mancanza di tempo, personale, spazi adeguati, così come viene dichiarato sia da coloro che compilano il questionario dell'inchiesta GISED che dai partecipanti al progetto ETS, è una motivazione sufficiente per la mancata o sporadica attività educativa? Se si incrociano i dati di ETS con la complessità delle strutture partecipanti si scopre che le strutture

Tempo pieno/Part - time medici* vs. tipologia di struttura

	Tempo pieno	Tempo pieno + Part-Time	Solo Part-Time	N.r.
Struttura Complessa	62%	28%	-	10%
Struttura Semplice	44%	21%	30%	5%
Ambulatorio Divisionale	28%	11%	57%	4%
Territoriale	63%	9%	26%	2%
Privata	44%	34%	20%	2%

* Tempo dedicato alla diabetologia

Figura 1. Tempo dedicato alla diabetologia dal personale medico in rapporto alla tipologia della struttura diabetologica in cui opera.

Tempo pieno/Part - time non medici* vs. tipologia di struttura

	Tempo pieno	Tempo pieno + Part-Time	Solo Part-Time	N.r.
Struttura Complessa	60%	23%	2%	15%
Struttura Semplice	50%	19%	21%	10%
Ambulatorio Divisionale	32%	7%	38%	23%
Territoriale	55%	10%	10%	24%
Privata	56%	14%	8%	22%

* Tempo dedicato alla diabetologia

Figura 2. Tempo dedicato alla diabetologia dal personale infermieristico in rapporto alla tipologia della struttura diabetologica in cui opera.

Tempo pieno/Part - time dietisti* vs. tipologia di struttura

	Tempo pieno	Tempo pieno + Part-Time	Solo Part-Time	N.r.
Struttura Complessa	36%	6%	16%	4%
Struttura Semplice	18%	4%	27%	51%
Ambulatorio Divisionale	11%	1%	22%	66%
Territoriale	9%	3%	10%	78%
Privata	18%	8%	20%	54%

* Tempo dedicato alla diabetologia

Figura 3. Tempo dedicato alla diabetologia in rapporto alla tipologia della struttura di appartenenza.

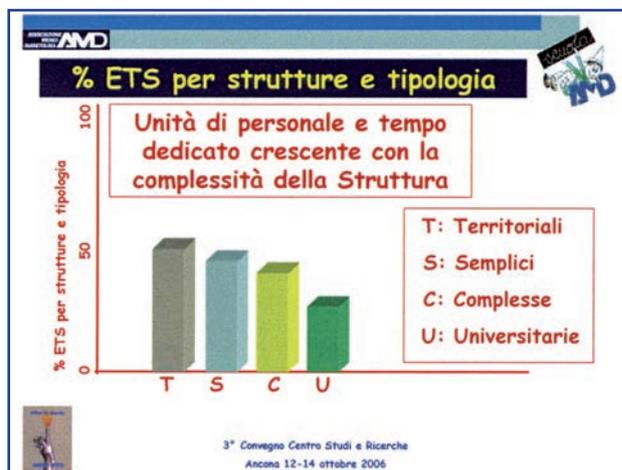


Figura 4. Relazione tra complessità di struttura e percentuale di corsi realizzati per pazienti.

territoriali, verosimilmente dotate di meno personale, spazi e tempo, hanno realizzato il maggior numero di corsi ETS rispetto a strutture complesse e ben dotate di spazi e personale come quelle universitarie.

Che interpretazione va data a questa analisi? Che spazi, tempo e personale siano solo delle scusanti. Sarà anche vero che la mancanza di un team stabile o minimo sufficiente sono certamente un ostacolo allo svolgimento dell'attività educativa ma ben altre ragioni ne sono causa. Cultura non ancora metabolizzata? Motivazione non sufficiente?

Probabilmente bisognerà ancora crederci, insistere ed assistere il maggior numero di colleghi che vivono realtà strutturali meno fortunate o che hanno scarsa motivazione.

Un dato interessante scaturisce dall'incrocio tra tipologia delle strutture (dati estrapolati dall'analisi del censimento AMD fatto nel 2003 del Gruppo Modelli Assistenziali (6) che hanno attivamente partecipato al progetto ETS e loro dimensione, in rapporto al numero di unità componenti l'équipe diabetologica (Fig. 1), ed il tempo dedicato all'attività diabetologica in rapporto al tempo totale di lavoro (ripartito in tempo pieno e tempo definito, come da contratto). Questa analisi è illustrata nelle Figure 1, 2 e 3. Come si può vedere dalla analisi complessiva, presente nella Figura 4, più sono complesse le strutture e meno viene attuata l'ET in modo strutturato, contraddicendo almeno in parte le motivazioni addotte dalle *equipe* che avevano rinunciato a partecipare al progetto. Verosimilmente, motivi di tipo gestionale-organizzativo spaventano coloro che non fanno sistematicamente educazione in modo strutturato, tuttavia l'ETS, quando intrapresa, viene attuata più agevolmente in piccole strutture, probabilmente meno capaci di gestire la complessità e più adatte a confrontarsi con una *routine* semplice, rispetto a strutture più complesse e dotate di personale, che gestiscono altri campi e non quello dell'ETS.

Un'ultima considerazione non va dimenticata in relazione al fatto che le *equipe* che hanno partecipato al progetto ETS, pur riconoscendo l'importanza dell'Educazione Terapeutica attuata in modo strutturato, manifestano una oggettiva difficoltà di attuare tale

attività in modo *routinario*, visto che la percentuale media dei soggetti arruolati rappresenta appena lo 0,56 dei pazienti seguiti da ciascuna struttura.

Viceversa, se dobbiamo fare un riferimento corretto all'analisi dei bisogni espresso da molti colleghi, emergono due importanti considerazioni: la prima è che difficilmente la situazione migliorerà trovando strumenti educativi nuovi e diversi, quand'anche accattivanti; la seconda è che dovremmo forse capire che cosa impedisce realmente alla maggioranza di fare educazione strutturata, piuttosto che continuare a dialogare tra pochi cultori che già applicano sistematicamente l'educazione terapeutica avendola già da tempo inserita nei propri programmi di cura.

BIBLIOGRAFIA

1. Thydd-Party Reimbursement for Diabetes Care, Self-Management Education, and supplies. ADA Clinical Practice and Recommendations 2008. Diab Care suppl.1, S94-S96
2. Diabete Italia, AMD Associazione Medici Diabetologi, SID Società Italiana di Diabetologia. Italian Standard for diabetes mellitus 2007: Acta Diabetol 45: 107-127, 2008
3. MATTEUCCI E, GIAMPIETRO O. *Closing the gap between literature and practice: evaluation of a teaching programme (in the absence of a structured treatment) on both type 1 and type 2 diabetes*. Diabetes Nutr Metab 16; 298-305, 2003
4. ALBANO MG, JACQUEMENT S, ASSAL JP. *Patient education and diabetes research: a failure! Going beyond the empirical approaches*. Acta Diabetologica 35: 2007-214
5. TRENTO M, PASSERA P, BORGO E, et al. *A 5-year randomized controlled study of learning, problem solving ability, and quality of life modification in people with type 2 diabetes managed by group care*. Diabetes Care 27; 670-675, 2004
6. Gruppo Modelli Assistenziali dell'Associazione Medici Diabetologi 2008, www.aemmedi.it
7. AGRUSTA M, DI BERARDINO P, DI PIETRO S, GALEONE F, LEPRI M, GENTILE S. *Manuale ETS su Piede diabetico: Versione per équipe diabetologica*. UTET, To, 2003 www.aemmedi.it
8. AGRUSTA M, DI BERARDINO P, DI PIETRO S, GALEONE F, LEPRI M, GENTILE S. *Manuale ETS su Piede Diabetico: Versione per il paziente diabetico*. UTET, To, 2003 www.aemmedi.it
9. AGRUSTA M, DI BERARDINO P, DI PIETRO S, GALEONE F, LEPRI M, GENTILE S. *Manuale ETS su Ipoglicemia: Versione per équipe diabetologica*. UTET, To, 2003 www.aemmedi.it
10. AGRUSTA M, DI BERARDINO P, DI PIETRO S, GALEONE F, LEPRI M, GENTILE S. *Manuale ETS su Ipoglicemia: Versione per il paziente diabetico*. UTET, To, 2003 www.aemmedi.it
11. AGRUSTA M, DI BERARDINO P, DI PIETRO S, GALEONE F, LEPRI M, GENTILE S. *Manuale ETS su Autocontrollo Versione per équipe diabetologica*. UTET, To, 2003 www.aemmedi.it
12. AGRUSTA M, DI BERARDINO P, DI PIETRO S, GALEONE F, LEPRI M, GENTILE S. *Manuale ETS su Autocontrollo: Versione per il paziente diabetico*. UTET, To, 2003 www.aemmedi.it
13. AGRUSTA M, DI BERARDINO P, DI PIETRO S, GALEONE F, LEPRI M, GENTILE S. *Manuale ETS su Alimentazione e Stile di Vita: Versione per équipe diabetologica*. UTET, To, 2003 www.aemmedi.it
14. AGRUSTA M, DI BERARDINO P, DI PIETRO S, GALEONE F, LEPRI M, GENTILE S. *Manuale ETS su Alimentazione e Stile di Vita: Versione per il paziente diabetico*. UTET, To, 2003 www.aemmedi.it

15. AGRUSTA M, DI BERARDINO P, DI PIETRO S, GALEONE F, LEPRI M, GENTILE S. *Manuale ETS su Rischio Cardio-Vascolare Versione per équipe diabetologica*. UTET, To, 2003 www.aemmedi.it
16. AGRUSTA M, DI BERARDINO P, DI PIETRO S, GALEONE F, LEPRI M, GENTILE S. *Manuale ETS su Rischio Cardio-Vascolare: Versione per il paziente diabetico* UTET, To, 2003 www.aemmedi.it
17. ERLE G, CORRADIN H, DELLA PAOLA L, PELLIZZANI G. *Standardizzazione e validazione del questionario GISED per la valutazione delle conoscenze, dei comportamenti e degli atteggiamenti dei diabetici di tipo 1 e 2*. Giornale Italiano di Diabetologia 14, 359-367, 1994
18. VESPASIANI G, NICOLUCCI A, ERLE G, TRENTO M, PISELLI V. *Validazione del questionario sulla conoscenza del diabete - GISED 2001*. Giornale Italiano di Diabetologia 22, 109-120, 2002
19. Scuola di Formazione Continua dell'Associazione Medici Diabetologi 2008, www.aemmedi.it

***Gruppo AMD ETS:**

Board di progetto

Responsabile di progetto: Marco Comaschi , (Genova)

Coordinamento Scientifico: Sandro Gentile (Napoli)* e Mariano Agrusta (Cava dei Trreni, SA)**

Componenti: Sergio Di Pietro (Roma), Paolo Di Berardino (Pescara), Francesco Galeone (Lucca), Massimo Lepri (Domodossola)

Per il Gruppo Qualità AMD: Gualtiero de Bigontina (Pieve di Cadore)

Per il Gruppo Scuola di Formazione AMD: Umberto Valentini (Brescia), Nicoletta Musacchio (Monza)

Autori del testo: Sandro Gentile (Napoli)**, Mariano Agusta*** (Salerno)

Per la corrispondenza: Sandro Gentile (Napoli)*, sandro.gentile1@gmail.com

Componenti

Formatori AMD: G. Allochis, G.M. Arca, A. Arcangeli, A. Aronne, V. Armentano, C. Baggione, A. Bertolotto, L. Carboni, R. Cavani, F. Chiaromonte, A. Chiavetta, A.Cimino, L. Clementi, M. Comoglio, A. Corsi, M. Cossu, E. Dal Moro, L. De Candia, A. Di Benedetto, M. Di Mauro, M.A. Ferraro, L. Gentile, G. Ghisoni, A Gigante, C. Giorda, M. Giordano, C. Giovannini, A. Girelli, R. Gualtieri, E. Gustamacchia, R. Iannarelli, L. Lione, S. Manfrini, G. Maraglino, G. Marelli, L. Monge, A. Ozzello, M.A. Pellegrini, I. Piva, L. Richiardi, D. Richini, A. Rocca, A. Sergi, C. Suraci, M. Tagliaferri, L. Tonutti, S. Turco, Venezia A.

Diabetologi: Albanese M, Albini N, Amodeo A, Arcona D, Argarano A, Aronne A., Baerzatto A, Balsanelli M, Barone M, Belladonna D, Bellio F, Bellomo D'Amato A, Bonato B, Bonfiglioli D, Borrelli A, Boscolo Bariga A, Botta A, Bova A, Bonfiglioli D, Bordin P, Brunato B, Bruschi P, Capuano G, Carbonaro F, Careddu G, Catalano M, Cernigoi AM, Cicioni G, Cipriano M, Clementi A, Coco R, Colacurcio M, Colosimo T, Confortin L, Corigliano G, Cossu M, Creso E, Dal Moro E, De Blasi GF, De Luca A, Del Russo F, De Monte A, De Natale C, Di Berardino P, Di Blasi V, D'Ugo E, Di Matteo G, Ferraro MA, Fraticelli M, Fraticelli E, Frullane S, Gaeta J, Garofalo A, Gentile S, Gentile L, Giovannini C, Giugliano M, Guarino G, Ghisoni P, Lagomanzini A, Lambiase C, Lanero L, Lisi E, Lombardo P, Lombardo ML, Losurdo F, Lucibelli L, Macchia A, Maida P, Maiellaro F, Malighetti ME, Malvicino G, Manunta M, Mantovani V, Marcone C, Marelli G, Maraglino G, Marengo P, Massimiani F, Matteoli MC, Matteucci E, Mazzola P, Mendola B, Migazzo P, Memoli P, Merni M, Michelini M, Migazzo P, Mignano S, Minucco A, Mitrano G, Mulas MF, Novara F, Parillo M, Pellegrini MA, Petraroli E, Piccolo P, Pinto I, Piscopo G, Ponticello S, Ponzani MC, Prato Militello L, Primerano B, Puccio L, Puglisi C, Richini D, Rignanese G, Rinaldi R, Ramunni I, Restuccia M, Rocca G, Rossetto A, Rossi E, Runello F, Scaldaferrari E, Schirru M, Scurini C, Senatore L, Serra R, Schirò V, Sindoni C, Sofrà D, Sorrentino T, Stasio GB, Stefanelli G, Suraci C, Tatavitto A, Toni S, Tonutti, Trova A, Turtol C, Toscanella F, Trifirò C, Venezia A, Visalli N, Volsi P, Zanusso GF, Zerella F, Zolli M.

Infermieri e Dietisti: Addolorata M, Agliani M, Agostani A, Alberatone M, Albini M, Aliberti C, Angeli N, Annicelli G, Ausili R, Beltrani C, Bondini A, Bosco A, Branca MT, Bruno G, Brunato B, Bruschi ML, Busta V, Carli B, Carraio A, Cavuto L, Cavallaio A, Chiandetti R, Chiavacci S, Chimienti G, Cioffi A, Contrini P, Corvino A, Croveto R, Cucco L, De Lillo F, Del Rosso F, De Luca A, De Sisto A, De Vita A, Di Luzio R, De Matteo A, Di Natale F, Dispoto R, Draghi P, Fabbri A, Fiorito T, Ganassi M, Giacalone V, Giovannelli MG, Giugliano G, Guareschi G, Innocenti I, Lani S, Lento E, Lo Grasso G, Loro R, Mainardi I, Maschio A, Melita L, Memoli G, Micheletti A, Milano L, Molinaro M, Montani A, Moses AM, Nicolao I, Narduzzi L, Niero L, Patrone A, Penza A, Piastrella A, Ranalli L, Reborà C, Rossi C, Rosso G, Santantonio R, Santucci T, Semaforico A, Sifarelli G, Soriente S, Stefanelli G, Strino O, Squadrone MR, Taloni A, Telleschi M, Tizzoni D, Tiozzo S, Torelli MG, Tripo M, Trocchia B, Uberti ML, Urbani L, Vagnoni F, Violi G, Vitale F, Vitello C, Zaccoli A, Zecchini M, Zicari F.

** Dipartimento di Geriatria e Malattie Metaboliche, Seconda Università di Napoli

*** U.O. Dipartimentale di Endocrinologia e Diabetologia, Ospedale Cava dei Tirreni e Costa D'Amalfi, ASL SA1.

Ringraziamenti

Un sentito ringraziamento va ai Presidenti Nazionali AMD, Marco Comaschi, Giacomo Vespasiani, Umberto Valentini e Adolfo Arcangeli succedutisi durante le fasi di sviluppo e di attuazione del Progetto ETS, per il costante sostegno ed incoraggiamento. Un ulteriore ringraziamento è dovuto a Fiorella Masciotta, responsabile della Segreteria AMD durante la fase attuativa, per la continua azione di monitoraggio delle attività e di costante contatto con le equipe diabetologiche impegnate nel Progetto ETS. Il progetto ETS è stato realizzato con il supporto non condizionante di Novo Nordisk e Lifescan Italia. Non esiste alcun conflitto di interesse per nessuno dei partecipanti al progetto.

La realizzazione del progetto ETS non sarebbe stata possibile senza l'apporto di Massimo Lepri, che tutti ricordiamo con affetto e commozione, come uomo, diabetologo, esperto di pedagogia educativa, di politica sanitaria, amico caro a tutti.

Sezioni Regionali

Convegno Regionale AMD-SID Sardegna

Cagliari, 28-29, 11-2008

Presidenti Regionali: Maria Franca Mulas, Annamaria Marinaro

Screening di nefropatia in una popolazione di diabetici di tipo 2: correlazione tra l'indice di filtrazione glomerulare e l'albuminuria

Frau G, Mandas M, Cambuli VM, Incani M, Perra L, Zanda F, Mastino D, Scano F, Leone MS, Prinzi A, Cossu E, Baroni MG

Cattedra di Endocrinologia e Metabolismo, Dipartimento di Scienze Mediche Internistiche, Università di Cagliari

Introduzione. La nefropatia diabetica è la principale causa di insufficienza renale terminale (End-Stage Renal Disease, ESRD) che è seconda solo all'infarto del miocardio come causa di morte nel diabetico. Numerose ricerche hanno permesso di accertare che la nefropatia diabetica è responsabile della ESRD nei due terzi dei diabetici di tipo 2 (1). La nefropatia diabetica non è solo causa di ESRD ma è frequentemente associata a ipertensione arteriosa e a malattie cardiovascolari con alta mortalità. Il primo segno di nefropatia diabetica è spesso un aumento dell'escrezione urinaria di albumina, anche se esistono soggetti normoalbuminurici con ridotta funzione renale ad indicare l'incapacità della sola microalbuminuria di rilevare tutti i soggetti diabetici con danno renale (2). Perciò oltre alla misurazione dell'escrezione urinaria di albumina, la stima del filtrato glomerulare (FG) è un dato fondamentale per valutare l'entità della compromissione renale in corso di diabete mellito.

Scopi del lavoro. 1) Valutare la prevalenza della nefropatia diabetica in base all'albuminuria e confrontare le caratteristiche cliniche e biochimiche tra i pazienti normoalbuminurici e quelli albuminurici. 2) Valutare la prevalenza della nefropatia diabetica in base all'indice di filtrazione glomerulare e confrontare le caratteristiche cliniche e biochimiche tra i pazienti con funzionalità renale normale e quelli con ridotta funzionalità renale. 3) Valutare la correlazione tra l'indice di filtrazione glomerulare e l'albuminuria.

Casistica e metodi. Da una analisi retrospettiva dell'archivio computerizzato e cartaceo del centro di Diabetologia e Malattie del Metabolismo del Policlinico Universitario di Monserrato sono stati reclutati 185 pazienti (110 maschi e 75 femmine) affetti da diabete mellito di tipo 2. I dati anamnestici presi in considerazione sono stati: abitudini di vita (fumo, attività fisica), familiarità per diabete, presenza di dislipidemia e ipertensione e le relative terapie. Tra i dati clinici si sono presi in considerazione peso, altezza, l'indice di massa corporea (BMI), pressione arteriosa sistolica e diastolica. Sono stati valutati i seguenti parametri: emoglobina glicosilata (HbA1c), coleste-

rolo totale e HDL, trigliceridi, creatinemia, AER (escrezione urinaria di albumina) mg/24h, AER $\mu\text{g}/\text{min}$, A/C (rapporto albumina/creatinina) mg/g. Per ciascun paziente sono stati calcolati automaticamente: BMI (Kg/m^2), Colesterolo LDL (mg/dl), eGFR secondo la formula MDRD modificata, albuminuria 24 ore stimata (mg/24 ore). I pazienti sono stati suddivisi in due classi in base ai valori di albuminuria, considerando normoalbuminurici quelli con AER < 30 mg / 24 e albuminurici (micro o macro) quelli con AER > 30 mg / 24 h. Inoltre i pazienti sono stati suddivisi in due classi in base ai livelli di eGFR considerando come valore limite 60 ml / min / 1,73 m².

Risultati. La nefropatia cronica è stata valutata prendendo in considerazione l'albuminuria e l'eGFR. La prevalenza della nefropatia in base all'albuminuria è risultata del 9,7 %, mentre la prevalenza in base all'eGFR è risultata essere del 22,2%. Attraverso un'analisi di regressione logistica fatta sull'intera popolazione è emerso che il fumo e il basso colesterolo HDL sono fattori di rischio associati in maniera indipendente e significativa all'albuminuria, mentre l'aumento dell'età, il sesso femminile e l'ipertensione sono fattori di rischio associati in maniera indipendente e significativa a una riduzione dell' eGFR.

È risultata una bassa ma significativa correlazione tra la diminuzione dell' eGFR e l'aumento dei livelli di albuminuria ($r = -0.150$, $p < 0.041$), infatti tra i pazienti con eGFR ridotto solo il 17 % è risultato albuminurico mentre ben l' 83% è risultato normoalbuminurico.

Conclusioni. Questo studio ribadisce l'esistenza di alcuni fattori di rischio modificabili per lo sviluppo della nefropatia diabetica quali fumo, basso colesterolo HDL e ipertensione e conferma inoltre alcune analisi recenti che hanno evidenziato come soggetti diabetici di tipo 2 possano presentare una ridotta funzione renale stimata, sebbene normoalbuminurici, indicando l'incapacità della sola microalbuminuria di catturare tutti i soggetti diabetici con danno renale. È ormai noto, infatti, che in una notevole percentuale di adulti con diabete possa essere presente un'insufficienza renale cronica avanzata anche in assenza di aumentata escrezione urinaria di albumina. Per questo motivo i nuovi standards di screening della nefropatia diabetica raccomandano di valutare contemporaneamente l'albuminuria e l'eGFR (3).

Bibliografia

1. FIORETTI P, MAUER M, BROCCO E, et al. *Patterns of renal injury in NIDDM patients with microalbuminuria.* Diabetologia; 39: 1569-76, 1996.
2. RIGALLEAU V, LASEUR C, RAFFAITIN C, BEAUVIEUX MC, BARTHE N, CHAUVEAU P, COMBE C AND GIN H. *Normoalbuminuric Renal-Insufficient Diabetic patients A lower-risk group.* Diabetes Care 30:2034-2039, 2007.
3. American Diabetes Association: Position Statement: Standards of Medical Care in Diabetes—2007. Diabetes Care 30 (Suppl.1):S1-S41, 2007.

Screening per diabete gestazionale e studio della sequenza del gene della glucokinasi (mody 2)

Perra L, Cambuli VM, Incani M, Frau G, Zanda F, Mastino D, Scano F, Mastinu M, Prinzis A, Cossu E, Baroni MG

Cattedra di Endocrinologia e Metabolismo, Dipartimento di Scienze Mediche Internistiche, Università di Cagliari

Introduzione. Il diabete gestazionale viene definito come una intolleranza ai carboidrati di variabile entità, insorta o diagnosticata per la prima volta in gravidanza

I dati epidemiologici indicano che il diabete mellito gestazionale è l'alterazione metabolica più frequente in gravidanza; infatti rappresenta il 90% di tutte le forme diabetiche che si osservano in gestazione.

Il MODY (maturity onset diabetes of the young) è una forma monogenica di Diabete Mellito, caratterizzato da ereditarietà autosomica dominante, non autoimmune, con insorgenza precoce dell'iperglicemia e alterazione della secrezione insulinica per disfunzione della beta - cellula. Tipicamente viene diagnosticato prima dei 25 anni.

Molti studi hanno più volte rilevato come alcune varianti che causano il MODY 2 incrementano il rischio di diabete gestazionale; infatti molte donne con mutazioni del gene che codifica per l'enzima GCK, hanno sviluppato diabete gestazionale.

Scopi del lavoro. a) Valutare la prevalenza di GDM o OGCT in una casistica di donne sottoposte a screening per diabete gestazionale. b) Valutare i fattori di rischio per il diabete gestazionale e la familiarità per DM. c) Valutare la prevalenza di mutazioni del gene che codifica per l'enzima glucokinasi, responsabile della forma di diabete monogenico MODY2, nelle pazienti con familiarità per diabete mellito e con diagnosi di GDM, pregresso GDM e pazienti che sono risultate positive all'OGCT.

Casistica e Metodi. Sono state studiate 35 donne, di cui 32 in gravidanza e 3 con diagnosi di pregresso diabete gestazionale.

In tutte le pazienti è stata raccolta l'anamnesi e nella visita clinica si è rilevata l'altezza, peso, BMI, pressione arteriosa sistolica e diastolica.

Si è proceduto, dopo refertazione della glicemia basale, alla effettuazione di OGTT o OGCT, in base all'epoca di gestazione e all'appartenenza di categoria ad alto o medio rischio.

Abbiamo selezionato 9 pazienti (di cui 3 con OGCT positivo, 3 con diabete gestazionale e 3 con pregresso GDM, accomunate da una spiccata familiarità per DM), da sottoporre ad analisi mediante PCR, della sequenza del gene della glucokinasi, localizzato sul cromosoma 7, per evidenziare eventuali mutazioni responsabili o comunque correlate al diabete gestazionale o ad altre alterazioni del metabolismo glucidico.

Risultati. I risultati di questo studio hanno messo in evidenza una elevata percentuale di donne con alterazione del metabolismo dei carboidrati in gravidanza: ben sei pazienti su trentacinque (17,14%) hanno sviluppato diabete gestazionale.

Dall'analisi genetica non è emersa alcuna mutazione del gene della glucokinasi, ma soltanto degli SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms), alcuni dei quali con una prevalenza più alta rispetto ad altri. Questi, inoltre, sono tutti localizzati negli introni del gene, cioè nelle regioni non codificanti e quindi probabilmente non responsabili di eventuali alterazioni della funzionalità delle proteine e nella regione del promoter.

Conclusioni. Dall'analisi della sequenza del gene della glucokinasi non è emersa alcuna mutazione, ma solo alcuni SNPs, e pertanto in nessuna donna è stata posta diagnosi di MODY 2.

Importante è risultata la frequenza dello SNP -30 G>A nella regione del promoter, che è risultata del 44,4%. A questo polimorfismo è attribuito un maggiore rischio di sviluppare diabete. Il significato dell'alta prevalenza dello SNP -30 A>G nel promoter del GCK nelle nostre pazienti con alterazioni glicemiche andrà quindi studiato in una più ampia popolazione, al fine di valutarne il possibile ruolo nella suscettibilità genetica al GDM.

Bibliografia

1. American Diabetes Association Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* (2007) 30 (Suppl 1):S42-S47.
2. ELLARD S, BEARDS F, ALLEN LIS, SHEPHERD M, BALLANTYNE E, HARVEY R et al. *A high prevalence of glucokinase mutations in gestational diabetic subjects selected by clinical criteria.* *Diabetologia* 2000; 43: 250-253.
3. N. SHAAT, E. KARLSSON, A. LERNMARK, S. IVARSSON, K. LYNCH, H. PARIKH, P. ALMGREN, K. BERNTORP AND L. Groop. *Common variants in MODY genes increase the risk of gestational diabetes mellitus.* *Diabetologia*, volume 47, numero 7, luglio 2007: 1545-1551.
4. STONE LM, KAHN SE, FUJIMOTO WY, DEEB SS, PORTE D. *A variation at position -30 of the beta-cell glucokinase gene promoter is associated with reduced beta-cell function in middle-aged Japanese-American woman.* *Diabetes* 1996;45:422-428

L'importanza della comorbidità in pazienti con amputazione degli arti inferiori e ulcerazioni del piede: Studio retrospettivo in una coorte di pazienti diabetici

Mulas MF, Cossu M, Frongia O¹, Madau GF, Mastinu M, Mastinu F

U.O. di Diabetologia e Malattie del Metabolismo, Ospedale San Martino Oristano

¹ Dipartimento di Sanità Pubblica, Oristano

Le complicanze del diabete mellito rappresentano, secondo dati nazionali e internazionali maggiori fonti di spesa e sono causa di invalidità e scadimento della qualità della vita nei pazienti diabetici. La occidentalizzazione dei costumi nei paesi in via di sviluppo e la diffusione epidemica dell'obesità nei paesi sviluppati, comporta un incremento costante della prevalenza della malattia diabetica, e con essa delle sue complicanze croniche. Il diabete rappresenta attualmente la quinta causa di morte nel mondo, con incremento del rischio cardiovascolare (CV) da 2 a 4 volte rispetto alla popolazione generale, la prima causa di insufficienza renale e di cecità, ma soprattutto, la prima causa di amputazione non traumatica degli arti inferiori. Le complicanze agli arti inferiori (CAI), comunemente note come "piede diabetico", sono senz'altro quelle più invalidanti tra le patologie d'organo relate al diabete, rappresentando la causa più frequente di ospedalizzazione nei diabetici e rendendo i costi relativi alla gestione della malattia più elevati. Il rischio di amputazione nelle popolazioni occidentali è da 15 a 46 volte più alto nei diabetici rispetto alla popolazione generale. (1-6). Pertanto la prevenzione delle amputazioni agli arti inferiori diabetocorrelate rappresenta un problema nazionale importante per

il Sistema Sanitario. **L'obiettivo di questo studio** retrospettivo di popolazione è stato di verificare l'associazione fra la complicità piede diabetico e le altre complicanze croniche. I dati sono stati estratti dal database dell'ospedale in cui sono registrati tutti i record dei pazienti afferenti al Centro di Diabetologia, compresi i dati dei pazienti deceduti. Abbiamo studiato la prevalenza delle più frequenti complicanze micro e macrovascolari in 82 pazienti diabetici che presentavano differenti lesioni per piede diabetico, dalle ulcere alle amputazioni. Come gruppo di controllo abbiamo utilizzato 93 pazienti diabetici inseriti nello stesso database, randomizzati, senza lesioni macroangiopatiche del piede, abbinati per età (media 69.8 ± 9.7 anni; 70.0 ± 11.4 , rispettivamente) e abbiamo diviso in tre gruppi secondo la durata di malattia sia il gruppo di controllo che il gruppo con lesioni ulcerative e amputazioni (<10; 10-19 e > 19 anni). I risultati della ricerca hanno evidenziato che rispetto al gruppo di controllo, i pazienti con lesioni ulcerative o amputazioni presentavano una più alta prevalenza di retinopatia (60% vs 25% Odds Ratio (OR): 4.4, 95% CI 2.1-9.3; $p < 0.001$) e malattia arteriosa periferica (PAD) (83% vs 26%; OR: 13.8, 95% CI 4.6-41.1; $p < 0.001$). Veniva osservata inoltre una più alta percentuale di malattia cardiovascolare nei pazienti con lesioni agli arti inferiori rispetto ai controlli. (61% vs 25%; OR: 4.7, 95% CI 2.4-9.4; $p < 0.001$). Nonostante tutti i pazienti diabetici fossero ipertesi, i valori di pressione arteriosa non variavano significativamente tra i due gruppi (76% vs 73%; OR: 1.16, 95% CI 0.58-2.31; $p > 0.05$). Non è stata osservata nessuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi per quanto riguarda le complicanze nefropatiche (46% contro 31% rispettivamente; O: 1.89, CI 0.98-3.65 di 95%; $P > 0.05$). Le differenze nella prevalenza della retinopatia e delle complicanze cardiovascolari erano associate con differenze significative dei valori di HbA1c (media di 7.7 ± 1.5 nei pazienti complicati contro 6.9 ± 1.1 nel gruppo di controllo; $p < 0.001$). I nostri risultati sono in accordo con i dati della letteratura che identificano nella arteriopatia periferica il principale fattore responsabile degli esiti di ulcerazione e amputazione. Inoltre sostengono fortemente le evidenze che le lesioni del piede possono essere considerate un fattore predittivo per le complicazioni gravi come la malattia cardiovascolare, suggerendo che un intervento aggressivo in tali patologie oltre a ridurre l'incidenza di amputazione degli arti inferiori riduca il rischio di morte per problemi cardiovascolari.

Bibliografia

- BOULTON AJ, VILEIKYTE L, RAGNARSON-TENNVALL G, APELQVIST J. *The global burden of diabetic foot disease. Lancet* 366:1719-1724, 2005
- APELQVIST J, BAKKER K, VAN HOUTUM WH, NABUURS-FRANSSSEN MH, SCHAPER NC. International consensus and practical guidelines on the management and the prevention of the diabetic foot: International Working Group on the Diabetic Foot. *Diabetes Metab Res Rev* 16 (Suppl. 1):S84-S92, 2000
- APELQVIST J, LARSSON J, AGARDH CD. Longterm prognosis for diabetic patients with foot ulcers. *J Intern Med* 233:485-491, 1993
- FAGLIA E, FAVALES F, MORABITO A. New ulceration, new major amputation, and survival rates in diabetic subjects hospitalized for foot ulceration from 1990 to 1993: a 6.5-year follow-up. *Diabetes Care* 24:78-83, 2001
- MOULIK PK, MTONGA R, GILL GV. Amputation and mortality in new-onset diabetic foot ulcers stratified by etiology. *Diabetes Care* 26:491-494, 2003
- JEFFCOATE WJ, CHIPCHASE SY, INCE P, GAME FL. Assessing the outcome of the management of diabetic foot ulcers using ulcer-related and person-related measures. *Diabetes Care* 29:1784-1787, 2006
- Varma R, Macias GL, Torres M, Klein R, Pena FY, Azen SP. Biologic risk factors associated with diabetic retinopathy: the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology* 114:1332-1340, 2007

Un nuovo ceppo congenico di ratti Goto-Kazikazi (GK) rileva una interazione nucleo-mitochondriale nel diabete tipo 2

Abhyankar A¹, Cherchi S³, Granhall C¹, Park HB¹, Berger K², Degerman E², Tonolo G^{1,3}, Luthman H¹

¹ Department of Clinical Sciences, Malmö – Medical Genetics Unit, Lund University, Sweden

² Department of Experimental Medical Science – Insulin Signal Transduction, Lund University, Sweden,

³ S.C. Diabetologia Aziendale, Azienda USL 2 Olbia, Italy

Introduzione. Il mitocondrio ha un ruolo centrale nella in molti processi fisiologici. Il ratto da laboratorio è uno dei sistemi ideali per lo studio di questi processi. In effetti, anche se sono stati utilizzati centinaia di ceppi "inbred" in questi non in molti è stato completata la sequenza del DNA mitocondriale. La caratteristica del mitocondrio di essere esclusivamente ereditato dalla madre, unitamente alla più alta quota di mutazioni che nel DNA genomico, lo rende anche interessante per gli studi filogenetici. Cinque anni or sono è stata pubblicata la sequenza del genoma di ratto (1) e recentemente è stata raddoppiata la conoscenza del genoma mitocondriale (2-4). Data l'importanza funzionale e la alta quota di mutazione, le modifiche per adattarsi a diverse situazioni saranno più evidenti nel DNA mitocondriale che le DNA genomico. Nonostante il mitocondrio sia stato implicato nel diabete tipo 2, le interazioni tra il genoma mitocondriale e quello nucleare sono meno chiare.

Metodi. Abbiamo sviluppato un nuovo modello congenico di ratto per dimostrare questa interazione. Inizialmente da un intercross F2 tra ratti F344 e GK, abbiamo selezionato sul cromosoma 9 una regione di circa 9 Mb che risulta essere in linkage (lod 5.9) con l'insulinemia a digiuno solo quando la madre fondatrice è una F344. Il ceppo congenico (C9B) è stato quindi generato contenente questa regione cromosomica del GK, sul background genetico F344, con il DNA mitocondriale del F344. C9B presenta una alterata secrezione di insulina in risposta al test di carico intraperitoneale di glucosio (dato confermato anche nelle insule pancreatiche isolate), una ridotta espressione di geni codificati dal genoma mitocondriale e sovraespressione del PGC-1 α . Nell'ottica di identificare alcuni geni candidati in questa regione cromosomica, abbiamo ristretto significativamente la zona da 9Mb a circa 4Mb (Multiple marker QTL analysis) e successivamente tramite SNPs abbiamo generato degli aplotipi conservativi per 115 ceppi di ratti e costruito un albero filogenetico di questa regione.

Risultati. Solo 15 ceppi tra cui i GK ed altri ceppi con riportate alterazione del metabolismo del glucosio, hanno formato una piccola coorte comune. L'analisi ci ha permesso di identificare tre geni mitocondriali, due geni coinvolti nella omeostasi insulina/glucosio e 4 geni del sistema immunitario come geni candidati. Abbiamo anche sequenziato ed analizzato i genomi mitocondriali dei F344 e dei GK che differiscono in 100 diverse posizioni di cui 13 polimorfismi portano ad una modifica non-synonymous. Inoltre abbiamo riscontrato siti polimorfici sia nel tRNAs che nel rRNAs e nel D-loop. Per una ulteriore analisi abbiamo creato dei ceppi F344-GK complastici: i ratti GK-mtGK (GK con GK mitocondriale) ed i GK-mtF344 (GK con mitocondrio F344) mostrano una significativa differenza

riguardo sia il profilo della tolleranza al glucosio che la funzione mitocondriale.

Conclusioni. I nostri dati suggeriscono che vi sia interazione tra i geni codificati in questa regione cromosomica ed il mitocondrio e che uno o più di questi geni possa indurre disfunzione mitocondriale e alterata risposta insulinica al carico di glucosio.

Bibliografia essenziale

1. GIBBS RA, WEINSTOCK GM, METZKER ML, MUZYNY DM, SODERGREN EJ, et al. (2004) *Genome sequence of the Brown Norway rat yields insights into mammalian evolution*. Nature 428: 493-521
2. SCHLICK NE, JENSEN-SEAMAN MI, ORLEBEKE K, KWITEK AE, JACOB HJ, et al. (2006) *Sequence analysis of the complete mitochondrial DNA in 10 commonly used inbred rat strains*. Am J Physiol Cell Physiol 291: C1183-1192.
3. PAK JW, VANG F, JOHNSON C, MCKENZIE D, AIKEN JM (2005) *MtDNA point mutations are associated with deletion mutations in aged rat*. Exp Gerontol 40: 209-218.
4. ROBINS JH, MCLENACHAN PA, PHILLIPS MJ, CRAIG L, ROSS HA, et al. (2008) *Dating of divergences within the Rattus genus phylogeny using whole mitochondrial genomes*. Molecular Phylogenetics and Evolution 49: 460-466

Associazione dei polimorfismi genetici del gene dell'adducina con le complicanze micro e macrovascolari nel diabete tipo 2

Cherchi S¹, Zagato L², Carboni A¹, Manconi A¹, Angius MF¹, Caria S¹, Pinna A¹, Lanzani C², Nosadini R³, Secchi G⁴, Bianchi G², Manunta P² e Tonolo G¹

¹ S.C. Diabetologia Aziendale ASL 2 Olbia,

² Divisione di Nefrologia, Dialisi, Ipertensione, Università "Vita e Salute" San Raffaele, Milano,

³ Cattedra Endocrinologia Azienda Mista Sassari,

⁴ Servizio Diabetologia Azienda mista Sassari

Introduzione. Negli ultimi 10-20 anni si è osservata un aumento di 2-3 volte della incidenza di Insufficienza Renale Terminale (ESRF) nella popolazione caucasica. Nello stesso periodo la prevalenza di morte per malattie cardiovascolari si è ridotta del 20-30%. Il diabete mellito ha sicuramente contribuito all'aumento della ESRF dato che la prevalenza di diabete nella popolazione in dialisi oscilla, a seconda delle casistiche, dal 15-45% e la popolazione diabetica, in particolare quella di tipo 2 è in aumento in tutto il mondo. Il classico segno iniziale della nefropatia diabetica è la presenza di microalbuminuria, chiamata anche nefropatia incipiente. Solo una minoranza di pazienti diabetici con microalbuminuria sviluppano poi successivamente la ESRF (1,2,3). La dimostrazione che la microalbuminuria si aggrega nelle famiglie è un ulteriore suggerimento per la presenza di fattori genetici / familiari che possono dare protezione o aumentare il rischio di sviluppo della nefropatia diabetica (4,5 6). In precedenza abbiamo indicato che nel diabete tipo 2 la perdita della funzione renale può non essere preceduta dalla presenza di microalbuminuria (SID-AMD Sarda 2007 e Diabetologia OnLine). In questi pazienti la disfunzione tubulare e le aumentate resistenze intrarenali sono sempre presenti, ma nei pazienti in

cui si presentano alterazioni della AER si ha sempre lesione glomerulare. Quindi, se da un punto di vista clinico è più importante valutare le modificazioni del Filtrato Glomerulare e della creatinina plasmatica più che la presenza o meno della microalbuminuria, da un punto di vista fisiopatologico altri fattori (in parte genetici) concorrono allo sviluppo di insufficienza renale. La microalbuminuria è uno dei principali fattori di rischio per la mortalità cardiovascolare nei pazienti con Diabete Mellito Tipo 2 (DMT2). Recentemente è stato ipotizzato che la microalbuminuria che precede lo sviluppo di proteinuria e d'insufficienza renale terminale (ESRD), sia dovuta ad un'alterazione della barriera di filtrazione glomerulare a livello dei podociti. L'adducina è una proteina del citoscheletro presente nei pedicelli dei podociti ed espressa anche a livello cerebrale e cardiaco. Presenta tre sub unità alpha, beta e gamma variamente combinati tra loro. Nei ratti congenici per la sub-unità beta dell'adducina la proteinuria è maggiore rispetto agli altri ceppi.

Pazienti e metodi. Alla luce di queste premesse abbiamo studiato in 411 pazienti con DMT2 senza (DM n=162) e con nefropatia (ND, n=242), la distribuzione dei polimorfismi genetici dell'alfa (Gly/Trp ADD1), beta (C/T ADD2) e gamma (A/G ADD3) adducina e la loro influenza sia sulla progressione della nefropatia, sia sullo sviluppo di eventi cardiovascolari (Ictus Cerebrale e Infarto Miocardio).

Risultati. Nelle popolazioni studiate l'equilibrio di Hardy-Wainberg per le tre adducine era rispettato. I pazienti portatori di almeno un allele T per l' ADD2 e omozigoti per l'allele G dell'ADD3 erano meno rappresentati nei pazienti con ND (p=0.046 e p=0.049 rispettivamente) rispetto ai DM. Quando veniva analizzata la velocità di progressione della nefropatia diabetica (slope dell'inverso della creatinina) nei pazienti con ND dopo correzione per età, BMI, durata del diabete, colesterolo, trigliceridi, emoglobina glicata, ipertensione arteriosa, i portatori di almeno un allele T ADD2 che avevano anche l'allele Trp dell'ADD1, mostravano una maggior velocità di progressione della ND (-0.131±0.02 mg/dl/anno) rispetto ai pazienti wild-type per l'ADD2 (C/C ADD2 -0.052±0.021 mg/dl/anno, p=0.032). Infine l'analisi univariata su tutto il campione studiato, dopo correzione per i "fattori confondenti", evidenziava come i pazienti portatori di almeno un allele T per ADD2 avessero un rischio relativo di 2.8 volte superiore (C.I. 95% 1.25-6.45) di andare incontro ad ictus cerebrale.

Conclusioni. questi risultati suggeriscono un ruolo determinante della beta adducina sia nella progressione della nefropatia che nell'insorgenza di eventi cerebrovascolari nei pazienti con Diabete Mellito Tipo 2

Bibliografia essenziale

1. The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. Arch Intern Med 1997;157:2413-54
2. OLSEN S, MOGENSEN CE. *How often is NIDDM complicated with non diabetic renal disease? An analysis of renal biopsies*. Diabetologia 1996;39: 1638-45.
3. KROLEWSKI A. Genetics of diabetic nephropathy: Evidence for major and minor gene effects. Kidney International 1999;55: 1582-96
4. Seaquist ER, Goetz FC, Rich S, et al. *Familial clustering of diabetic kidney disease*. N Engl J Med 1989;320:1161-1165
5. PETITT D, SAAD M, BENNETT PH, et al. *Familial predisposition to renal disease in two generations of Pima Indians with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus*. Diabetologia 1990; 33: 438-443
6. FARONATO PP, MAIOLI M, TONOLO G. et al. *Clustering of albumin excretion rate abnormalities in Caucasian patients with NIDDM* Diabetologia 1997; 40: 816-823

L'alterata glicemia a digiuno è molto frequente tra i bambini e gli adolescenti sovrappeso/obesi sardi, ma non identifica igt o diabete. La curva da carico di glucosio standard è adeguata per identificare l'iperglicemia in età infantile?

Cambuli VM, Incani M¹, Pilia S¹, Congiu T, Cavallo MG², Cossu E, Sentinelli F, Mariotti S, Loché S¹, Baroni MG¹

Cattedra di Endocrinologia e Metabolismo, Dipartimento di Scienze Mediche Internistiche Università di Cagliari

¹ Servizio di Endocrinologia Pediatrica, Ospedale Microcitemico, ASL8, Cagliari

² Dipartimento di Terapia Sistemica, Università La Sapienza di Roma

Introduzione: i criteri diagnostici attuali (ADA 2003) per gli stati prediabetici prevedono come indicativa di impaired fasting glycaemia (IFG) una glicemia a digiuno ≥ 100 mg/dl. Questo cut-off è stato scelto per permettere una migliore sovrapposizione con l'intolleranza glucidica post-carico (impaired glucose regulation, IGT). Secondo l'ADA questa modifica avrebbe dovuto consentire un utilizzo minimo della curva da carico di glucosio (OGTT) per la diagnosi di IGT e diabete. Gli studi sulla popolazione adulta hanno ampiamente dimostrato che questo obiettivo non è stato raggiunto. In età evolutiva gli studi che hanno esaminato questo aspetto sono pochi e condotti in popolazioni ad elevato rischio di diabete e dimostrano come IFG ed IGT non coincidano nelle popolazioni studiate. Rimane del tutto da discutere però se questo sia conseguenza di un inadeguato cut-off a digiuno o del fatto che l'OGTT in pediatria, così come viene comunemente eseguita, non sia in grado di individuare IGT e diabete.

Scopi del lavoro. 1) calcolare la prevalenza di IFG, IGT e diabete in una coorte di bambini sovrappeso e obesi, consecutivamente inclusi nello studio; 2) esaminare se i bambini e gli adolescenti affetti da IFG presentassero alterazioni metaboliche oltre a quelle relative alla glicemia; 3) valutare il potere predittivo della alterata glicemia a digiuno per IGT.

Soggetti e metodi. Sono stati studiati 535 bambini e adolescenti sovrappeso e obesi consecutivamente giunti all'osservazione del Servizio di Endocrinologia Pediatrica. Tutti (tranne chi già diabetico sulla base della sola glicemia a digiuno) sono stati sottoposti a OGTT (1,75 g di glucosio per kg di p.c. fino ad un massimo di 75 g), oltre che ad attenta visita clinica e a prelievo per altri parametri chimico-clinici ed ormonali.

Risultati: abbiamo osservato una elevata prevalenza di IFG (7.66%), più del doppio di quella osservata in altre coorti europee. Per contro abbiamo rilevato una bassa prevalenza di IGT (3.18%) ed una scarsissima presenza di diabete tipo 2 (0.18%). I bambini ed adolescenti sovrappeso/obesi che presentavano un qualunque grado di alterata omeostasi glucidica avevano, rispetto a coloro con normale glicemia, livelli significativamente elevati di pressione arteriosa, HOMA-IR, insulina e trigliceridi. Avere una alterata glicemia a digiuno comporta, rispetto ai soggetti sovrappeso/obesi ma normoglicemici, avere valori significativamente elevati di glicemia post-carico, insulinemia, HOMA-IR, LDL e trigliceridi e livelli inferiori di HOMA-B%. Tuttavia IFG non è adeguata a predire IGT, avendo uno scarsissimo potere predittivo, di solo il 7.3%, ed una sensibilità estremamente bassa (17.6%).

Conclusioni. Le alterazioni della omeostasi glucidica sono variamente rappresentate nella nostra ampia coorte di bambini e adolescenti obesi. A fronte di una elevata frequenza di IFG si assiste ad un riscontro modesto di IGT e scarso di diabete tipo 2. Si potrebbe pensare che il nuovo cut-off della glicemia a digiuno permetta di considerare come patologici valori di glicemia normali, ma dalla nostra analisi emerge che avere IFG comporta anche la presenza di un fenotipo metabolico alterato. L'incapacità di individuare IGT e diabete potrebbe quindi risiedere non nell'inadeguato cut-off a digiuno, quanto nella erronea esecuzione della curva da carico in età evolutiva, che necessiterebbe di una validazione dei dosaggi di glucosio da somministrare, del timing di esecuzione dei prelievi e dei range di riferimento per la diagnosi di IGT e diabete.

Bibliografia

1. American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care* 2000;23: 381-389
2. ALBERTI G, ZIMMET P, SHAW J, BLOOMGARDEN Z, KAUFMAN F, Silink M for the Consensus Whorkshop Group. *Type 2 diabetes in the young: The evolving epidemic. The International Diabetes Federation Consensus Workshop.* *Diabetes Care* 2004;27(7): 1798-1811
3. WILLIAMS DE, CADWELL BL, CHENG YJ, COWIE CC, GREGG EW, GEISS LS, ENGELGAU MM, NARAYAN KM, IMPERATORE G. *Prevalence of impaired fasting glucose and its relationship with cardiovascular disease risk factors in US adolescents, 1999-2000.* *Pediatrics* 2005;116:1122-1126
4. GILARDINI L, GIROLA A, MORABITO F, INVITTI C. *Fasting glucose is not useful in identifying obese white children with impaired glucose tolerance.* *J Pediatr* 2006;282
5. GOMEZ-DIAZ R, AGUILAR-SALINAS CA, MORAN-VILLOTA S, BARRADAS-GONZALES R, HERRERA-MARQUEZ R, CRUZ LOPEZ M, KUMATE J, WACHER N. *Lack of Agreement Between the Revised Criteria of Impaired Fasting Glucose and Impaired Glucose Tolerance in Children With Excess Body Weight.* *Diabetes Care* 2004;27: 2229-33

Prevalenza del diabete mody in bambini e adolescenti sardi sovrappeso/obesi

Incane M, Cambuli VM, Congiu T, Sentinelli F, Maestrale GB², Perra L, Frau G, Zanda F, Mastino D, Scano F, Loché S¹, Cossu E, Baroni MG

Cattedra di Endocrinologia e Metabolismo, Dipartimento di Scienze Mediche Internistiche, Università di Cagliari

¹ Servizio di Endocrinologia Pediatrica, Ospedale Microcitemico, ASL8, Cagliari

² Istituto di Genetica delle Popolazioni, CNR, Alghero

Introduzione: Con il termine MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) si intende una forma di diabete non autoimmune, tipicamente non insulino-trattato, diagnosticato di solito prima dei 25 anni e caratterizzato da ereditarietà autosomica dominante. I pazienti MODY rappresentano dal 2 al 5% di tutti i casi di diabete. Ad oggi sono state individuate mutazioni in sei geni differenti che causano MODY; questi geni svolgono un ruolo importante nello sviluppo e nella funzione delle β -cellule pancreatiche con conseguente alterazione della secrezione insulinica. Nei casi in cui bambini o adolescenti presentino un'alterata regolazione dei carboidrati (IGR) è necessario prendere in considerazione i test genetici per l'identificazione del diabete MODY. Le mutazioni nei

geni GCK (Glucokinase) e HNF1 α (Hepatocyte Nuclear Factor 1 α), rispettivamente responsabili del MODY2 e MODY3 sono le cause piú frequenti in tutte le popolazioni studiate, rappresentando circa il 70-80% di tutti i casi MODY.

Obiettivo. Non esiste ad oggi nessun dato sulla prevalenza del diabete MODY in Sardegna. Lo scopo di questo lavoro è quello di valutare la prevalenza di alcune forme di diabete monogenico in una coorte di bambini e adolescenti sardi sovrappeso/obesi.

Popolazione e Metodi. È stata selezionata una popolazione di bambini e adolescenti obesi/sovrappeso affetti da IGR, di età compresa tra i 4 e i 18 anni, precedentemente sottoposti a screening con OGTT. Inoltre sono stati determinati ulteriori parametri metabolici (insulinemia, assetto lipidico, etc.) utili per fenotipizzare i soggetti e per stratificazioni successive, ed è stato valutato il titolo anticorpale per GAD e IA2. Per lo screening genetico del MODY, sulla base di alcuni nuovi lavori, sono state seguite le linee guida recentemente pubblicate che indicano come l'alterata glicemia rappresenti il criterio clinico determinante per i test genetici sul gene GCK. Per completezza di dati, inoltre, sono state ricercate mutazioni nel gene HNF1 α , essendo tra tutte le forme di MODY la piú comune. Solo nei casi di familiarità diabetica di primo grado, in accordo con le linee guida, sono state ricercate mutazioni nel gene HNF4 α (Hepatocyte Nuclear Factor 4 α), forma rara di diabete monogenico e causa di MODY 1.

Risultati. Nella popolazione studiata sono stati identificati 49 bambini IGR. Di questi 33 risultavano essere IFG (67.3%), 10 IGT (20.4%), 3 CGI (6.1%) e 3 sono stati diagnosticati come diabetici (6.1%). Tra i soggetti iperglicemici 5 (2 IFG, 1 IGT, 2 DM) sono risultati positivi per autoanticorpi verso le β -cellule; in particolare due casi di DM sono risultati positivi sia per GAD che per IA2. Escludendo i casi di diabete tipo 1, nei rimanenti 47 bambini sono stati eseguiti i test genetici per GCK e HNF1 α ; mutazioni nel gene HNF4 α sono state ricercate solo nei 2 bambini con familiarità diabetica. Nei 47 bambini sono stati individuati 78 SNPs nel gene GCK e 103 nel gene HNF1 α . In 2 casi di IFG (4.25%) sono state trovate mutazioni nel gene HNF1 α : la mutazione Gly31Asp identificata nell'esone 1 e la mutazione Thr354Met nell'esone 5; in entrambi i casi la mutazione è stata successivamente ricercata nei parenti di primo grado. Per il probando portatore della mutazione Thr354Met, la medesima è stata confermata sia nella madre che nella sorella; per quanto riguarda la mutazione Gly31Asp, è stata confermata nella madre del probando, mentre la sorella è risultata wild type. Inoltre, in un adolescente con fenotipo CGI è stata identificata una delezione di 22 basi L271fsdel22 nel gene GCK (2.12%); anche in questo caso la mutazione è stata ricercata tra i familiari e confermata nella madre e in due sorelle. Per quanto riguarda i due casi con forte familiarità studiati per il gene MODY1 non è stata rilevata nessuna mutazione significativa. Conclusioni: I dati riportati in questo lavoro dimostrano come mutazioni nei geni MODY possano essere presenti in bambini con fenotipo IGR sovrappeso/obesi, anche in assenza di una storia familiare nota per diabete. I risultati ottenuti mostrano che mutazioni MODY sono state identificate nel 6,12% dei casi analizzati, mettendo così in evidenza la necessità di continuare questo tipo di ricerca sia in bambini sovrappeso/obesi sia in quelli normopeso, per chiarire la prevalenza del MODY in soggetti IGR/DM nella popolazione sarda.

Bibliografia

1. STOFFEL M, PATEL P, LO YM, HATTERSLEY AT, et al. *Missense glucokinase mutation in maturity-onset diabetes of the young and mutation screening in late-onset diabetes.* Nat Genet. 1992 Oct;2(2):153-6.
2. YAMAGATA K, ODA N, KAISAKI PJ, MENZEL S, et al. *Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY3)* Nature. 1996 Dec 5;384(6608):455-8.

3. ELLARD S, BELLANNÉ-CHANTELOT C, HATTERSLEY AT and European Molecular Genetics Quality Network (EMQN) MODY group. *Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young.* Diabetologia. 2008 Apr;51(4):546-53.

Valutazione della componente proteoglicanica della membrana basale glomerulare nel tessuto renale di pazienti diabetici tipo 2

Demuro P¹, Formato M¹, Cherchi S², Secchi G³, Tonolo G², e Cherchi GM¹

¹ Dip Scienze Fisologiche e Biochimie Cellulari Università Sassari

² S.C. Diabetologia Aziendale ASL 2 Olbia

³ Servizio Diabetologia Azienda mista Sassari

Introduzione. Nelle prime fasi della nefropatia diabetica (DN), caratterizzate da una modesta escrezione urinaria di albumina, sembra sia affetta soprattutto la permeabilità carica-dipendente della parete dei capillari glomerulari mentre durante la progressione verso la proteinuria è alterata anche la permeabilità dimensione-dipendente. Queste rilevazioni suggeriscono una iniziale perdita di gruppi funzionali carichi della membrana basale glomerulare (GBM) con conseguente aumento della dimensione dei pori della barriera filtrante renale. Questa permeabilità carica-dipendente della GBM è probabilmente in relazione alla presenza di costituenti anionici della GBM, soprattutto proteoglicani contenenti HS (HSPG) (1). Nel diabete il contenuto di proteoglicani della membrana basale è fortemente ridotto (2,3) e questo è valutabile dalla escrezione urinaria di GAG (4). In precedenza avevamo dimostrato che la terapia con simvastatina è in grado di ridurre non solo l'escrezione urinaria di albumina in una coorte di pazienti diabetici tipo 2, ma in modo consensuale anche la escrezione urinaria di GAG e della loro frazione LSC-PG (5).

Pazienti e metodi. In 15 pazienti diabetici affetti da neoplasia renale parenchimale che dovevano essere sottoposti ad intervento per asportazione del rene affetto da tumore, durante l'intervento, appena il rene veniva escisso, venivano prelevati dei piccoli pezzi di tessuto dal polo controlaterale a quello dove era presente la neoplasia. La valutazione della presenza della escrezione renale di albumina veniva effettuata a distanza di tre mesi dall'intervento di nefrectomia. 10 dei pazienti esaminati erano microalbuminurici, mentre 11 erano ipertesi (ACE inibitori/tiazidici).

Risultati. La determinazione della concentrazione totale dei GAG del tessuto renale, ottenuta mediante dosaggio del contenuto di acidi uronici, ha evidenziato una riduzione significativa nei pazienti microalbuminurici rispetto a quelli normoalbuminurici (321,8 \pm 269,9 vs 698,1 \pm 306,2 μ g/g tessuto secco, p<0.05). Il contenuto di HS (determinato con un metodo immunoenzimatico) del tessuto renale dei pazienti con durata nota di malattia superiore ai 6 anni era ridotto rispetto a quello riscontrato nei pazienti di nuova diagnosi (270,4 μ g/g tessuto secco, range 63,3-850,0 vs 585,0 μ g/g tessuto secco, range 291,0-8201,0; p<0.05) e risultava ugual-

mente ridotto ($p < 0.05$) nei pazienti ipertesi (291,0 $\mu\text{g/g}$ tessuto secco, range 63,3-850,0) rispetto ai normotesi (662,0 $\mu\text{g/g}$ tessuto secco, range 573,0-8201,0). Il contenuto di HS renale ed i livelli di microalbuminuria erano legati da una correlazione negativa ($r = -0.566$, $p = 0.026$). Nonostante il fattore limitante rappresentato dalla ridotta numerosità del campione analizzato, abbiamo evidenziato una riduzione nei livelli totali dei GAG renali, in particolare una riduzione del contenuto di HS quando si sviluppa la AER+ (dato supportato dalla osservazione della correlazione inversa fra livelli di HS renale e di MA) e un'influenza dell'aumento della pressione arteriosa sulla GBM con perdita di siti anionici anche in pazienti normoalbuminurici. In conclusione, l'impiego di questo metodo immunoenzimatico per la determinazione dei livelli renali di HS si è rivelato sensibile e specifico consentendo di evidenziare modificazioni dei siti anionici del filtro renale in fasi iniziali di ND. **CONCLUSIONI** Questi risultati, seppure parziali, sottolineano, tra l'altro, l'importanza della ipertensione arteriosa come concausa di rischio di nefropatia nei pazienti diabetici di tipo 2.

Bibliografia essenziale

1. VAN DEN BORN J, BERDEN JHM. *Is microalbuminuria in diabetes due to changes in glomerular heparan sulphate?* (1995) *Nephrol Dial Transplant*. 10, 1277-1279
2. MC AULIFFE AV, FISHER EJ, MC LENNAN SV, YUE DK, TURTLE SR. *Urinary glycosaminoglycan excretion in NIDDM subjects, its relationship to albuminuria*. *Diab Med* 1996;13:758-63.
3. TAMSMA JT, VAN DEN BORN J, BRULIN JA, ASSMANN KJM, WEENING JJ, BERDEN JH M, WIESLANDER J, SCHRAMA E, HERMANS J, VEERKAMP JH. *Expression of glomerular extracellular matrix components in human diabetic nephropathy: decrease of heparan sulphate in the glomerular basement membrane* (1994) *Diabetologia* 37, 313-320.
4. SHIMOMURA H, SPIRO RG. *Studies on macromolecular components of human glomerular basement membrane and alterations in diabetes*. *Diabetes* 1987;36:374-81
5. Additive effects of Simvastatin beyond its effects on LDL cholesterol in hypertensive type 2 diabetic patients G. Tonolo, M. G. MELIS, M. FORMATO, M. F. ANGIUS, A. CARBONI, P. BRIZZI, M. CICCARESE, G. M. CHERCHI AND M. MAIOLI *European Journal of Clinical Investigation* (2000) 30, 980-987

elemento essenziale per la normale secrezione insulinica stimolata dal glucosio; costituisce inoltre il target dei farmaci sulfoniluree utilizzati in presenza di diabete di tipo 2 per aumentare la secrezione di insulina.

Numerosi studi precedenti, condotti su diverse popolazioni, hanno evidenziato che la variante E23K (sostituzione $G > A$) è implicata nel T2DM. In particolare l'omozigosità per l'allele A (KK) è significativamente più frequente nei soggetti diabetici e studi di meta-analisi confermano questo dato.

Per queste evidenze il gene KCNJ11 sembra essere un buon candidato per lo studio della alterata regolazione glucidica.

Scopo dello studio Valutare la presenza di mutazioni nel gene KCNJ11 in una coorte di bambini ed adolescenti reclutati in base ad alterata regolazione glucidica.

Coorte di studio: sono stati reclutati soggetti con IGR all'interno di una popolazione di bambini e adolescenti obesi in età scolare (6-18 anni), sottoposti consecutivamente a curva da carico di glucosio (OGTT) presso il Servizio di Endocrinologia Pediatrica dell'Ospedale Microcitemico di Cagliari.

Lo studio genetico è stato effettuato in un totale di 103 bambini e adolescenti obesi ($BMI = 28 \pm 4 \text{ Kg/m}^2$) 67 normoglicemici ($92 \pm 5 \text{ mg/dL}$) e 36 iperglicemici ($106 \pm 6 \text{ mg/dL}$). I soggetti iperglicemici risultati negativi per la ricerca di geni MODY noti sono stati sottoposti a ri-sequenziamento del gene KCNJ11.

Risultati Sono stati individuati cinque SNPs noti: E23K ($rs5219 \text{ A} > \text{G}$), A190A ($rs5218 \text{ C} > \text{T}$), L270V ($rs1800467 \text{ C} > \text{G}$), I337V ($rs5215 \text{ G} > \text{A}$), K381K ($rs8175351 \text{ G} > \text{A}$).

Non è stata osservata nessuna differenza significativa nelle frequenze genotipiche e alleliche dei diversi SNPs tra controlli e bambini iperglicemici eccetto che per la variante E23K in quanto l'omozigosità KK (alleli AA) è risultata significativamente più frequente nei soggetti iperglicemici rispetto ai controlli (28% vs 6%, $p = 0,008$).

Da analisi mediante ANOVA è risultata una differenza significativa ($p = 0.04$) nell'indice di HOMA-beta tra i KK carriers (media 499.5%) e non-carriers (media 236%), indipendentemente dallo stato clinico.

Inoltre, l'analisi di regressione logistica ha confermato il ruolo indipendente della variante E23K nel predire la presenza di iperglicemia, con un OR = 5.7 CI 1.5 - 21.7, $p = 0.01$ (odds ratio aggiustato per età, sesso e BMI).

Conclusioni. Questi dati preliminari suggeriscono che la variante E23K A>G del gene KCNJ11 è associata ad una alterata glicemia in bambini ed adolescenti obesi sardi. Studi su popolazioni più numerose sono in corso per confermare questo dato.

Bibliografia

1. BRINKMAN RR, DUBÉ MP, ROULEAU GA, ORR AC, SAMUELS ME. *Human monogenic disorders - a source of novel drug targets*. *Nat Rev Genet*. 2006 Apr;7(4):249-60.
2. GLOYN AL, WEEDON MN, OWEN KR, TURNER MJ, KNIGHT BA, HITMAN G, WALKER M, LEVY JC, SAMPSON M, HALFORD S, MCCARTHY MI, HATTERSLEY AT, FRAYLING TM. *Large-scale association studies of variants in genes encoding the pancreatic beta-cell KATP channel subunits Kir6.2 (KCNJ11) and SUR1 (ABCC8) confirm that the KCNJ11 E23K variant is associated with type 2 diabetes*. *Diabetes*. 2003 Feb;52(2):568-72.
3. FLOREZ JC, BURTT N, DE BAKKER PI, ALMGREN P, TUOMI T, HOLMKVIST J, GAUDET D, HUDSON TJ, SCHAFFNER SF, DALY MJ, HIRSCHORN JN, GROOP L, ALTSHULER D. *Haplotype structure and genotype-phenotype correlations of the sulfonilurea receptor and the islet ATP-sensitive potassium channel gene region*. *Diabetes*. 2004 May;53(5):1360-8.

Ricerca di mutazioni nel gene *kcj11* (kir 6.2) in bamibi obesi sardi stratificati in base ad alterata regolazione glucidica

Sentinelli F, Cambuli VM, Congiu T, Incani M, Paderi M, Perra L, Frau G, Loche S¹, Pilia S¹, Prinzis A, Cavallo MG², Cossu E e Baroni MG

Cattedra di Endocrinologia e Metabolismo, Dipartimento di Scienze Mediche Internistiche Università di Cagliari

¹ Servizio di Endocrinologia Pediatrica, Ospedale Microcitemico, ASL8, Cagliari

² Dipartimento di Terapia Sistemica, Università La Sapienza di Roma

Il gene KCNJ11 codifica la proteina Kir6.2, una delle subunità del canale del potassio della beta-cellula, ed è un

Progetto pilota telemedicina nella diabetologia aziendale ASL 2 Olbia

Manconi A, Cherchi S, Carboni A, Angius MF, Pinna A, Caria S, Palazzo G, Serra F, Canu L, Amadori G, Flore G, Balloi G, Scodino AM, Tonolo G

S.C. Diabetologia Aziendale ASL 2 Olbia

Il progetto mira a creare un network "web based" per la condivisione online della cartella clinica e dei diari glicemici dei pazienti diabetici da parte dei diabetologi e dei MMG aderenti al progetto "gestione integrata". Il progetto pilota (partenza il 28 ottobre 2008) prevede di arruolare circa 2000 pazienti per un anno con determinate caratteristiche elencate in seguito (la rete includerà pazienti dei centri di Olbia, Tempio e La Maddalena, nonché quelli afferenti agli ambulatori del territorio) coinvolgendo tutti i medici che hanno aderito alla gestione integrata (58 nella Azienda Sanitaria 2 di Olbia). Il sistema, al contrario di quelli proposti ed utilizzati fino ad ora permette l'interfacciamento con **qualsunque** sistema di rilievo della glicemia capillare attualmente esistente. I dati vengono trasferiti ad un apposito apparato (deominato "Multicheck") via cavo, infrarossi o bluetooth (a seconda del modello di glucometro in uso), e da questo inviati (tramite linea telefonica tradizionale o tramite cellulare GPRS) ad un server web centralizzato. Queste caratteristiche risultano fondamentali perché consentono una totale compatibilità con i glucometri già in uso ai pazienti, e totale libertà nella scelta del tipo di glucometro per i nuovi casi. Il sistema risulta di facile e rapida utilizzazione; i dati relativi alle glicemie possono essere visualizzati via web da paziente, MMG e diabetologo usando un qualunque computer connesso ad internet, senza l'uso di software dedicati. La visualizzazione dei dati utilizza un siste-

ma di tabelle dove i valori glicemici al di fuori di determinati range (modificabili a piacimento) vengono evidenziati con colori diversi; sono di prossima implementazione modalità di visualizzazione mediante grafico e il calcolo di alcuni indici di variabilità glicemica. Il sistema, data la sua particolare architettura, consente infatti la possibilità di aggiornamenti centralizzati, in maniera del tutto trasparente per gli utenti finali, che non dovranno compiere alcuna procedura sul computer utilizzato per la connessione. Teoricamente non vi è limite al numero di dati che possono essere condivisi (glicemie, dati antropometrici, esami di laboratorio); tra questi è stata inclusa la scheda regionale della gestione integrata, che consentirà a diabetologo e MMG di seguire il paziente in maniera organica nei passaggi programmati tra i due ambulatori, con costante comunicazione nelle due direzioni.

Oltre all'utilizzo nei pazienti in gestione integrata per creare una rete con il MMG, questo sistema di telemedicina risulta particolarmente utile in:

- Pazienti in terapia insulinica intensiva (MDI o microinfusore) con variabilità glicemica, evitando al paziente di doversi recare spesso al centro o di dover comunicare i dati glicemici via telefono/fax/email.
- Pazienti con diabete gestazionale, in cui il controllo è sempre intensivo, evitando alla gestante spostamenti continui verso l'ambulatorio.
- Pazienti diabetici in terapia insulinica allettati.
- Pazienti diabetici che per motivi di lavoro non possono recarsi dal MMG o dal diabetologo: personale imbarcato su navi, piloti aviazione civile, personale al lavoro all'estero o in simili situazioni particolari e selezionate.

Il sistema potrebbe permettere inoltre alla Farmacia Ospedaliera di monitorizzare il numero di strisce reattive utilizzato dal singolo paziente. Confrontando questo dato con quello relativo al numero di strisce fornite, anche se in un campione isolato e selezionato, si potrebbe avere una idea del reale utilizzo delle strisce per l'autocontrollo. Verranno presto presentati i dettagli dell'utilizzo del sistema ed i dati preliminari.

