



Rivista
Ufficiale
dell'Associazione
Medici
Diabetologi

PERIODICO DI APPROFONDIMENTO SCIENTIFICO, FORMAZIONE, MODELLI ASSISTENZIALI

Rivista trimestrale

Proprietà della Testata: AMD

Direzione: Il Giornale di AMD – Viale delle Milizie, 96 – Roma, segreteria@aemmedi.it

Consiglio Direttivo AMD

Presidente: S. Gentile – **Vice-Presidente:** C.B. Giorda – **Consiglieri:** A. Aiello, G. Armentano, A. Di Benedetto, F.M. Gentile, V. Manicardi, G. Marelli, M.F. Mulas, V. Paciotti, C. Suraci – **Segretario:** V. Armentano – **Tesoriere:** P. Foglini – **Presidente Consulta:** F. Chiaramonte

Consiglio di Amministrazione Fondazione AMD-Onlus **Presidente:** C.B. Giorda – **Consiglieri:** A. Aiello - G. Corigliano - S. De Cosmo - C. De Francesco – **Segretario:** E. Nada

Presidenti Regionali - **Abruzzo:** E. D'Ugo – **Basilicata:** G. Citro – **Calabria:** C. Giovannini – **Campania:** N. De Rosa – **Emilia-Romagna:** A. Ciavarella – **Friuli-Venezia-Giulia:** G. Felace – **Lazio:** F. Chiaramonte – **Liguria:** G. Ghisoni – **Lombardia:** A. Girelli – **Marche:** L. Cotti – **Molise:** M.R. Cristofaro – **Piemonte-Val D'Aosta:** A. Chiambretti – **Puglia:** F. Laviola – **Sardegna:** A. Gentilini – **Sicilia:** C. De Francesco – **Toscana:** F. Quadri – **Umbria:** S. Pociati – **Veneto:** A. Morea

Direttore Responsabile: Sandro Gentile, sandro.gentile1@gmail.com

CSR: A. Arcangeli (*Direttore*), D. Cucinotta, A. Ceriello, S. De Cosmo, M. Gallo, V. Manicardi

Gruppi a Statuto AMD:

F. Galeone (*Governo Clinico*) – A. De Micheli (*Comunicazione*) – L. Gentile (*Scuola*)

Gruppi a Progetto AMD

G. Vespasiani (*Annali*) – M. Tagliaferri (*Bioetica*) – C. Suraci - A. Aiello (*Donna*) – G. Perrone (*Farm & Dia*) – R. Iannarelli, (*Professione-Normativa*) – P. Gentili (*Psicologia e diabete*) – S. Lostia (*Stagedia*) – L. Monge, A. De Micheli (*Standard di Cura*) – P. Pata (*Territorio*) – G. Armentano (*Vascolare*) – A. Chiambretti (*Diabete no grazie*)

Gruppi Intersocietari

G. Grassi (*Tecnologie*) – C. Caravaggi (*Piede*) – M. Agrusta (*GISED*) – M. Parillo (*ADI-AMD*) – D. Mannino (*Gravidanza*) – M. Di Mauro (*Attività fisica*)

M. Maggini (*Istituto Superiore di Sanità*) – P. Pisanti (*Roma*)

Redazione

S. Gentile, A. De Micheli, A. Di Benedetto, L. Monge
D. Antenucci, A. De Monte, S. De Riu, M. Pennica, R.A. Rabini (*Collaboratori*)
G. Corigliano (*Direttore Redazione Giornale di Aemmedi*)

Coordinamento Editoriale: Cristina Ferrero, segreteria@aemmedi.it

Editore

Casa Editrice Idelson-Gnocchi s.r.l. – Via M. Pietravalle, 85 – 80131 Napoli
<http://www.idelson-gnocchi.com> - e-mail info@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 (numerare 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 (numerare 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. Titolo, riassunto e parole chiave vanno riportate in Italiano e 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. Il file del lavoro deve essere corredata della foto e della e-mail dell'autore referente.

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 novembre 2009.

AMD

il giornale di

Rivista Ufficiale dell'Associazione Medici Diabetologi

PERIODICO DI APPROFONDIMENTO SCIENTIFICO, FORMAZIONE, MODELLI ASSISTENZIALI

• Editoriale

Algoritmo Terapeutico ADA-EASD: Luci ed Ombre

A. Ceriello

• Rassegna

Le sulfoniluree: una categoria di farmaci ancora valida?

D. Cucinotta

• Annuncio

Il Grande Progetto "Subito!" della Diabetologia Italiana (2009-2013)

CDN di AMD

• Lavoro Originale

Implementazione delle raccomandazioni nutrizionali nei diabetici tipo 2

C. De Natale, A.A. Rivellese e Gruppo Eucandia

• Lavoro Originale

Studio multicentrico in aperto con analogo insulinico mix-50 NPL in diabetici tipo 2 scompensati: qualità di vita ed aderenza al trattamento

S. Gentile e il Gruppo Multimix

• Documento di Consenso

Raccomandazioni per l'implementazione della standardizzazione internazionale dell'emoglobina glicata in Italia

A. Mosca, M.T. Branca, M. Carta, M. L. Genna, C.B. Giorda, R. Ghidelli, G. Ghislandi, D. Iafusco, A. Lapolla, V. Buondonno, C.A. Lovagnini Scher, M. Marra, G. Medea, F. Mischi, A. Pizzini, A. Radice, F. Rossi, R. Scalpone, G. Tofini, M. Trovati, M. Zaninotto

• Editorial

The ADA/EASD therapeutic algorithm: light and shade

A. Ceriello

61

• Survey

Sulfonylureas for the treatment of type 2 diabetes. Are they still valid?

D. Cucinotta

63

• Announcement

The Main Project "Subito!" of Italian Diabetologists

CDN di AMD

68

• Original Paper

Implementation of Nutritional Recommendations in type 2 diabetic patients

C. De Natale, A.A. Rivellese and Eucandia Group

71

• Original Paper

An open multicentre trial with insulin analog Mix-50 NPL in patients with poorly compensated type 2 diabetes: Quality of Life and Adherence to treatment

S. Gentile and Multimix Group

76

• Consensus Document

Recommendations for the implementation of the international standardization of glycated hemoglobin in Italy

A. Mosca, M.T. Branca, M. Carta, M. L. Genna, C.B. Giorda, R. Ghidelli, G. Ghislandi, D. Iafusco, A. Lapolla, V. Buondonno, C.A. Lovagnini Scher, M. Marra, G. Medea, F. Mischi, A. Pizzini, A. Radice, F. Rossi, R. Scalpone, G. Tofini, M. Trovati, M. Zaninotto

84

- **Documento di Consenso**

Documento di consenso sul ruolo della prima colazione nella ricerca e nel mantenimento della buona salute e del benessere

A. Poli, F. Marangoni, C. Agostoni, C. Cricelli, G. Fatati, M. Giovannini, E. Riva, L. Iughetti, C. Marelli, M. Porrini, C.M. Rotella, G. Mele

- **Consensus Document**

Consensus Document on the role of breakfast to search and maintain good health and welfare

A. Poli, F. Marangoni, C. Agostoni, C. Cricelli, G. Fatati, M. Giovannini, E. Riva, L. Iughetti, C. Marelli, M. Porrini, C.M. Rotella, G. Mele

90

Algoritmo Terapeutico ADA-EASD: Luci ed Ombre

Antonio Ceriello

antonio.ceriello@warwick.ac.uk

Warwick Medical School, University of Warwick,
Coventry, U.K.

Parole chiave: diabete tipo 2, algoritmo terapeutico, Consensus, Linee Guida

Key words: type 2 diabetes, therapeutic algorithm, Consensus, Guidelines



Il Giornale di AMD, 2009;12:61-62

Summary

The ADA and EASD have recently published an update of a therapeutic algorithm for the management of type 2 diabetes. Although it does not represent the official view of the two scientific societies, but only a Consensus of Experts, it is an effort to simplify the therapeutic strategy of type 2 diabetes.

However, several aspects should be critically considered, such as the cut-off of HbA1c for starting and modifying the therapeutic decision or the methodology used to draw up the algorithm.

Moreover, there are other points of discussion, such as the insulin therapy and the only indication of GLP-1 Agonist and Pioglitazon for the "less validated therapies".

Finally, the importance of postprandial glycaemia for the cardiovascular risk is not considered.

In conclusion, in this algorithm there are a lot of contradictions and dark points, and we believe that the therapy for each patient should be personalized.

Nel recente algoritmo proposto congiuntamente da ADA ed EASD si propone una strategia pratica per iniziare e continuare la terapia del diabete di tipo 2 dalla diagnosi in poi (1-2). Il parametro che viene proposto quale "driver" del processo decisionale è il livello di emoglobina glicolizzata (HbA1c). Per livelli di HbA1c superiori al 7% si consiglia di intervenire con un cambio della terapia, e consigli pratici su quali aggiustamenti della terapia sono abbondantemente forniti.

Ritengo vi siano delle considerazioni importanti da fare in merito a questo, anche se meritevole, tentativo di schematizzare e di fornire suggerimenti pratici per la gestione terapeutica del paziente con diabete di tipo 2.

Innanzitutto non è chiaro perché venga definito algoritmo ADA-EASD. Nell' articolo pubblicato su Diabetes Care (1) è chiaramente scritto che esso non rappresenta la posizione ufficiale dell'ADA, ma solo il punto di vista degli esperti coinvolti. D'altro canto l'EASD non ha mai dato la propria egida, neanche in passato, a questa iniziativa.

Un discorso a parte merita l'aver scelto come valore di riferimento per il cambio terapeutico una HbA1c del 7%. Linee guida di altre Società scientifiche, per esempio l'IDF, sono discordanti, indicando un limite del 6.5% (3). Non intendo assolutamente addentrarmi in questa questione, ma voglio solo ricordare che i valori normali di HbA1c sono ben inferiori al 6%.

Alcune critiche possono, inoltre, essere mosse alla metodologia che ha portato alla stesura dell'algoritmo, in alcuni passaggi definito dagli autori anche come linee guida.

La stesura di linee guida richiede una metodologia molto precisa, con chiara identificazione delle procedure di individuazione e di scelta della relativa letteratura, nonché della metodologia di "grading" delle raccomandazioni (3). Tutto questo non si ritrova nell'algoritmo, dove viene genericamente indicato che la letteratura è stata selezionata dagli autori.

Allo stesso modo, non vi è alcuna descrizione del processo e dei criteri che hanno portato a descrivere e dividere le terapie proposte in "meglio validate" ed in "meno validate".

Sicuramente l'articolo in questione è anche poco felice quando sostiene che "al momento non vi sono evidenze che il controllo glicemico contribuisca a ridurre il rischio cardiovascolare nel paziente diabetico di tipo 2". Non solo perché di lì ad un mese il follow-up dello studio UKPDS dimostrava il contrario (4), a patto di cominciare al più presto, alla diagnosi, ad ottenere un buon controllo glicemico, (ma Holman che uno degli autori dell'algoritmo, e che è anche il primo autore dell'UKPDS, non poteva mettere in allerta gli altri co-autori?), ma soprattutto perché una recente metanalisi ha dimostrato che il buon controllo della glicemia può essere vantaggioso nel prevenire le complicanze cardiovascolari a qualunque stadio della malattia (5).

Considerazione a parte merita il suggerimento di iniziare la terapia insulinica al più presto come unica alternativa alle sulfaniluree, almeno tra le terapie "meglio validate".

Qui le perplessità sono di due ordini. Il primo è il non considerare per varie ragioni altri farmaci. Anche nel braccio delle terapie meno validate le uniche opzioni sono gli analoghi del GLP-1 ed il Pioglitazone.

Farmaci come l'Acarbose e gli inibitori del DPPIV sono completamente ignorati. Mentre per gli inibitori del DPPIV si può ritenere l'atteggiamento degli autori veramente conservativo e poco aperto alle novità, nel caso dell'Acarbose è difficile comprendere il loro punto di vista. Questo farmaco ha un'ampia letteratura sulla sua efficacia, ma soprattutto ha anche degli studi che dimostrano la sua efficacia nel ridurre gli eventi cardiovascolari (6-7). Inoltre, è l'ipoglicemizzante più usato in paesi quali la Cina. Quindi si dovrebbe concludere che l'algoritmo non è valido per l'Asia.

Anche l'aver suggerito l'uso del Pioglitazone com'è l'unica alternativa tra i TZD è sconcertante, nel momento in cui sia la FDA che l'EMEA non hanno dato nessuna esclusione all'uso dell'altro TZD, il rosiglitazone.

L'altra perplessità riguarda l'algoritmo suggerito per la terapia insulinica. L'unica proposta è di iniziare con una insulina basale e cercare di ottenere il target di HbA1c del 7% o meno.

Questa proposta è alquanto distante dalla realtà scientifica esistente, che dimostra chiaramente in ogni studio che non solo il controllo dell'iperglicemia postprandiale è la migliore strategia per ottenere un buon target glicemico (8), ma, soprattutto, che l'uso di un approccio sulla glicemia postprandiale è superiore all'uso di una insulina basale (9-10).

Infine, nell'algoritmo si suggerisce che un controllo precoce del livello glicemico è essenziale per la miglior prevenzione delle complicanze, e questo motivo è la giustificazione per l'uso immediato della metfor-

mina, senza attendere gli eventuali effetti sul cambiamento dello stile di vita. Ora, se l'intervento precoce è la filosofia dell'algoritmo, come si sposa questo col consiglio di attendere tre mesi prima di aggiustare la terapia insulinica basale, ed altri tre per un eventuale ulteriore aggiustamento e solo dopo prendere in considerazione l'aggiunta di una insulina prandiale?

In conclusione, anche se va riconosciuto che l'algoritmo, che, ribadisco è la semplice opinione di alcuni esperti e non la posizione delle Società, costituisce un encomiabile tentativo di fornire una guida pratica alla terapia del diabete di tipo 2, va però sottolineato, allo stesso tempo, che esso è pieno di contraddizioni e di punti oscuri.

In conclusione, rimane la certezza che ogni paziente merita di essere considerato come entità e non come parte di un modello standard, e che proprio per questo la terapia deve essere personalizzata.

BIBLIOGRAFIA

1. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: a Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. *Diabetes Care* 2009; 32: 193-203
2. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: a Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. *Diabetologia* 2009; 52:17-30
3. Ceriello A, Colagiuri S, Gerich J, Tuomilehto J; Guideline Development Group. Guideline for management of postmeal glucose. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008; 18: S17-33
4. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359:1577-1589
5. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, Erqou S, Sattar N. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009;373 :1765-1772
6. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003; 290:486-494
7. Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, Neuser D, Petzinna D, Rupp M. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J* 2004; 25:10-16
8. Woerle HJ, Neumann C, Zschau S, Tenner S, Irsigler A, Schirra J, Gerich JE, Göke B. Impact of fasting and postprandial glycemia on overall glycemic control in type 2 diabetes. Importance of postprandial glycemia to achieve target HbA1c levels. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 77:280-285
9. Raskin P, Allen E, Hollander P, Lewin A, Gabbay RA, Hu P, Bode B, Garber A; INITIATE Study Group. Initiating insulin therapy in type 2 Diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs. *Diabetes Care* 2005; 28:260-265
10. Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, Davies MJ, Keenan JF, Paul S, Levy JC; 4-T Study Group. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2007; 357:1716-1730.

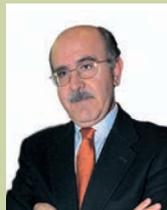
Le sulfoniluree: una categoria di farmaci ancora valida?

Domenico Cucinotta
domenico.cucinotta@unime.it

Università di Messina, Italia

Parole chiave: Diabete mellito di tipo 2 – terapia dell'iperglicemia – sulfoniluree

Key words: Type 2 diabetes- Treatment of hyperglycaemia - Sulfonylureas



Il Giornale di AMD, 2009;12:63-67

Riassunto

Nonostante la loro non giovane età, le sulfoniluree restano ancor oggi tra i farmaci più prescritti per la cura del diabete mellito di tipo 2. La loro validità è stata però di recente messa in dubbio, anche sulla base della disponibilità in commercio di nuove categorie di farmaci in grado di stimolare, come le sulfoniluree, la funzione betacellulare senza però esporre i pazienti al rischio di ipoglicemia e di aumento ponderale. In questa rassegna vengono sinteticamente esaminati gli aspetti relativi ad efficacia, sicurezza e costi delle sulfoniluree, in confronto con quelli delle altre categorie di farmaci ipoglicemizzanti orali disponibili. Da questa valutazione emerge che l'efficacia ipoglicemizzante delle sulfoniluree non è certamente inferiore, anzi spesso è superiore, a quella degli altri farmaci; il loro profilo di sicurezza è tutto sommato accettabile e i costi, pur in mancanza di una corretta valutazione costo/benefici, sono sicuramente minori. In accordo a ciò vi sono le indicazioni di recenti ed autorevoli linee guida, che confermano che le sulfoniluree mantengono ancora oggi un ruolo nella terapia del diabete mellito di tipo 2.

Summary

Despite their older age, sulfonylureas remain among the most widely employed drugs for the treatment of type 2 diabetes. Their validity however has been recently questioned, because of the availability of new drugs able, as sulfonylureas, to improve insulin secretion without exposing the patients to side effects such as hypoglycaemia and weight gain. In this review efficacy, safety and costs of sulfonylureas are briefly evaluated and compared with those of the

other oral hypoglycaemic drugs actually available. From this comparison it emerges that hypoglycaemic efficacy of sulfonylureas is at least not inferior to that of other drugs, their safety profile is acceptable and costs, although cost/efficacy data are not examined, are greatly inferior. Also according to recent guidelines, it can be concluded that sulfonylureas still have a major role in the treatment of type 2 diabetes

Introduzione

Il bagaglio farmacologico che oggi il medico ha a disposizione per il trattamento dell'iperglicemia nel diabete di tipo 2 è assai ricco: alle categorie tradizionali di farmaci, e cioè sulfoniluree e metformina, nel tempo si sono aggiunti gli inibitori dell'assorbimento intestinale dei carboidrati, le glinidi, i glitazoni e, del tutto recentemente, gli incretino-mimetici (analoghi del GLP-1 e inibitori del DPP-IV). Questi ultimi in particolare, in virtù di un meccanismo di azione in qualche modo simile (stimolazione della secrezione insulinica) ma con minori effetti collaterali, hanno creato perplessità sul fatto che le sulfoniluree, peraltro introdotte in commercio oltre 50 anni orsono (fig. 1), abbiano ancora una validità e un rationale di impiego. In questa breve rassegna passeremo in esame, sulla base dei dati disponibili nella letteratura scientifica più recente, le motivazioni per le quali le sulfoniluree conservano ancora oggi un ruolo nella terapia del diabete di tipo 2.

- Carbutamide: 1955
- Tolbutamide: 1956
- Clorpropamide: 1958
- Glibenclamide: 1966
- Gliclazide: 1972
- Glimepiride: 1994

Figura 1.

Anno di commercializzazione delle principali sulfoniluree

Le sulfoniluree: concetti generali

Le sulfoniluree sono farmaci che agiscono stimolando la secrezione di insulina attraverso il legame con un recettore specifico situato sulla superficie delle cellule beta pancreatiche. Lo stimolo è più o meno prolungato, in funzione della molecola valutata e prescinde dai valori glicemici attuali; questo significa che la secrezione di insulina è stimolata anche in condizioni di euglicemia, con il conseguente rischio di ipoglicemia. Classicamente le sulfoniluree si dividono in farmaci di prima (carbutamide, tolbutamide, clorpropamide) e seconda generazione (soprattutto glibenclamide, gliclazide, glimepiride); queste ultime si differenziano dalle prime per il dosaggio più basso e un minor rischio ipoglicemico, il che le rende di fatto le uniche oggi utilizzate.

Valutazione comparativa con gli altri ipoglicemizzanti orali

Efficacia

Di norma, la validità di un farmaco viene giudicata sulla base di 3 criteri fondamentali: l'efficacia, la tollerabilità e, aspetto non trascurabile, i costi o meglio il rapporto costo/benefici.

L'efficacia dei farmaci ipoglicemizzanti per definizione si valuta in termini di riduzione dei valori glicemici, espressi comunemente come punti percentuali di emoglobina glicata HbA_{1c}. Una rassegna sistematica pubblicata alcuni anni orsono (1) ha valutato i principali lavori presenti nella letteratura internazionale che hanno confrontato tra di loro, in monoterapia, i diversi farmaci ipoglicemizzanti orali e ha concluso che, tranne che per acarbose, per tutte le altre molecole (sulfoniluree, glinidi, metformina, glitazoni) tale efficacia è sostanzialmente simile e compresa all'incirca tra 1 e 2 punti percentuali di riduzione della HbA_{1c}. Nella rassegna, per motivi cronologici, non sono stati esaminati i farmaci appartenenti alla categoria degli incretinomimetici, ma una recente meta-analisi dimostra che la loro efficacia non è superiore a quella degli altri ipoglicemizzanti orali (2). Un'altra rassegna sistematica (3) ha estesamente confrontato efficacia e sicurezza di vari farmaci ipoglicemizzanti orali (sulfoniluree, glinidi, metformina, glitazoni, acarbose) e della loro combinazione. Sul piano ipoglicemizzante l'efficacia della glibenclamide è apparsa pari a quella delle altre sulfoniluree; ancora una volta le differenze tra le varie categorie sono state minime, tranne che per una minore efficacia di acarbose; infine la combinazione di 2 farmaci aumenta, fino a raddoppiare, la efficacia delle singole molecole. È pertanto possibile concludere che la efficacia ipoglicemizzante delle sulfoniluree è so-

stanziamente simile per le molecole più utilizzate ed è quantomeno uguale a quella dei principali altri farmaci disponibili oggi per la terapia del diabete di tipo 2, eccezion fatta per l'insulina di cui virtualmente non esistono limiti di efficacia.

Un aspetto particolare dell'efficacia ipoglicemizzante è rappresentato dalla cosiddetta "durabilità", termine con il quale oggi si indica la persistenza nel tempo della suddetta efficacia. È noto infatti che, nella storia naturale del diabete di tipo 2, si assiste con gli anni alla perdita di efficacia del trattamento in atto e alla necessità di aumentare il dosaggio o il numero dei farmaci per raggiungere il target glicemico. Questo fenomeno, noto da anni come "fallimento secondario degli ipoglicemizzanti orali", è stato ben descritto per le sulfoniluree, interessa all'incirca il 10% all'anno di coloro che le usano ed è stato attribuito alla riduzione progressiva, nel tempo, della residua secrezione insulinica (4). Uno studio recente, l'ADOPT, ha effettivamente documentato come il fenomeno sia più evidente nei pazienti trattati con glibenclamide, ma è presente anche in coloro che assumono metformina e, in misura minore, rosiglitazone (5). Questo stesso studio però conferma che la glibenclamide, nel primo anno di trattamento, è nettamente più efficace di metformina e rosiglitazone, che solo a partire dal secondo anno fanno registrare valori inferiori di HbA_{1c} e dimostra che, facendo la media di tutte le HbA_{1c} registrate nel corso dei 4 anni dello studio, i valori più bassi sono quelli dei pazienti trattati con la sulfonilurea (fig.2) (6).

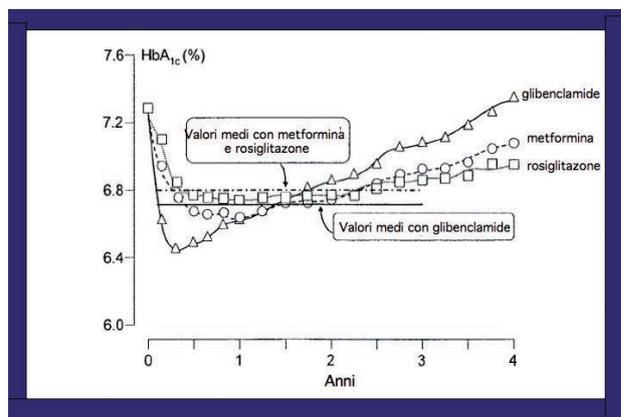


Figura 2.

Andamento del compenso metabolico (valori medi di HbA_{1c}) durante lo studio ADOPT (da ref. 6, modificata).

Sicurezza e tollerabilità

Ancor più importanti di quelli della efficacia, per certi versi, sono i parametri relativi alla sicurezza e alla tollerabilità di un farmaco, espressi come eventi avversi. Gli eventi avversi ben documentati in corso di terapia con sulfoniluree sono sostanzialmente due:

l'aumento di peso e il rischio di ipoglicemia. Si tratta certamente di eventi non trascurabili ma di entità tutto sommato accettabile: nello studio ADOPT, che rappresenta un riferimento importante perché consente una valutazione "pulita", cioè senza aggiunta di altri farmaci, delle molecole utilizzate, il peso nei soggetti trattati con glibenclamide aumentava in media di 2 kg nel primo anno dello studio e si manteneva stazionario nei successivi 5 anni. In confronto, nel gruppo con rosiglitazone si aveva un aumento progressivo per tutta la durata dello studio, con un guadagno finale medio di oltre 5 kg; come atteso, nel gruppo a metformina il peso diminuiva mediamente di 3 kg (5) (fig. 3). Per quanto riguarda gli eventi ipoglicemici, la letteratura è ricca di dati che confermano che le sulfoniluree, più o meno a seconda delle diverse molecole, espongono a tale rischio più di altre categorie di farmaci ipoglicemizzanti orali, ma la frequenza di questo evento non è particolarmente elevata: in un recente studio osservazionale retrospettivo condotto su una larga coorte di pazienti seguiti dal sistema sanitario di alcune contee inglesi per oltre 10 anni, facendo pari a 1 il rischio relativo del gruppo di riferimento rappresentato dai soggetti trattati con sola metformina, nei pazienti trattati con sulfoniluree tale rischio era di 2,8, quindi quasi triplicato ma ben lontano da quello di chi usava insulina, che aveva un rischio aumentato da 16 a 40 volte (7).

Un discorso a parte merita il problema dell'ipotetico aumento del rischio cardiovascolare connesso all'uso delle sulfoniluree, sospetto avanzato molti anni orsono da uno studio americano pionieristico su glicemia e rischio cardiovascolare, l'UGDP (8), e spiegato con la possibile interferenza di questi farmaci sui meccanismi di ripolarizzazione delle cellule miocardiche. In realtà que-

sto sospetto non è mai stato confermato in seguito ed anzi un altro studio, l'UKPDS (9), condotto in maniera molto più rigorosa, non ha dimostrato alcuna aumento degli eventi cardiovascolari nei pazienti trattati con sulfoniluree rispetto a quelli che assumevano insulina. Addirittura nello studio ADOPT, che però non aveva come end-point questo tipo di osservazione, l'incidenza degli eventi cardiovascolari era più bassa nei pazienti trattati con glibenclamide (2.8%) rispetto alla metformina (4%) e al rosiglitazone (4.3%) (5). All'argomento dei rapporti tra eventi cardiovascolari e farmaci ipoglicemizzanti orali è dedicata una recente rassegna sistematica dei principali lavori pubblicati fino al 2006, che conclude che non vi sono evidenze di una associazione positiva o negativa tra i farmaci esaminati (sulfoniluree di seconda generazione, glinidi, metformina e glitazoni) ed eventi cardiovascolari, tranne che per la metformina, che era associata ad una riduzione significativa di tali eventi e il rosiglitazone, associato ad un aumento peraltro non significativo (10).

Costi

Le valutazioni farmaco-economiche rappresentano oggi parte integrante del giudizio complessivo sulla validità di un farmaco. Per essere corrette queste valutazioni devono includere una analisi sia dei costi che dei benefici ricavabili dall'uso di un farmaco; nel caso specifico dei farmaci ipoglicemizzanti i benefici sono espressi da una minore incidenza degli eventi correlati alla iperglicemia, cioè alla complicanze croniche della malattia e degli eventi avversi, nel caso specifico soprattutto la ipoglicemia, con i costi correlati. Tenuto ben presente quanto detto, è evidente che una semplice elencazione dei costi dei farmaci ipoglicemizzanti orali, quale quella riportata nella fig. 4, è fortemente limitata dalla mancanza del dato relativo

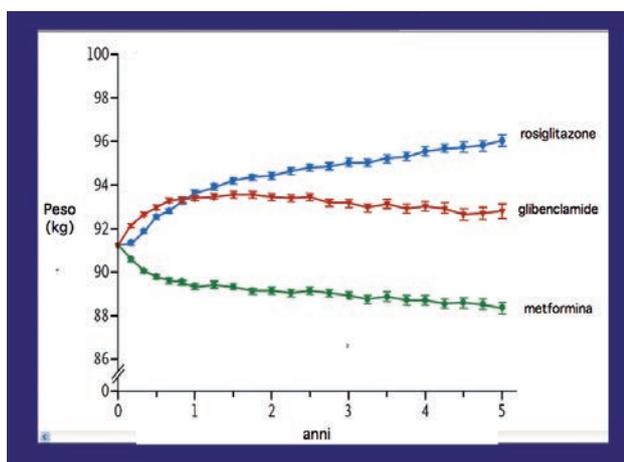


Figura 3. Andamento del peso corporeo durante lo studio ADOPT (da: ref. 6, modificata)

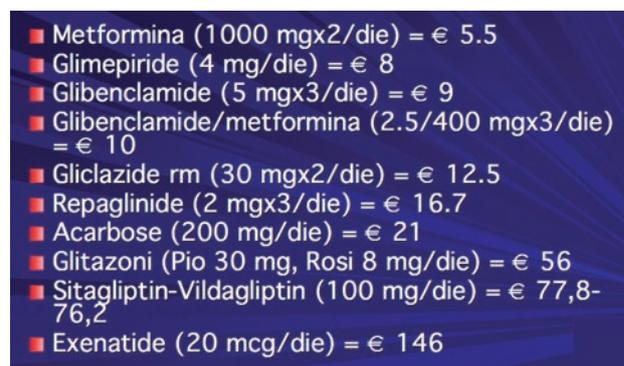


Figura 4. Costo (per mese di terapia) dei principali farmaci ipoglicemizzanti (tranne insulina).

ai benefici; è anche vero però che questo dato è assai carente in letteratura, spesso affidato a modelli matematici di tipo speculativo e quasi mai comparativo tra i diversi farmaci. Deve comunque far riflettere il fatto che, a fronte di una efficacia ipoglicemizzante sostanzialmente sovrapponibile e di eventi avversi che non risparmiano nessuna categoria, le sulfoniluree hanno un costo nettamente inferiore a quello di tutte le altre molecole, eccezion fatta per la metformina. Questo basso costo, che è facilmente spiegabile se si considera che si tratta di farmaci con alle spalle molti anni di vita, va comunque tenuto in considerazione quando si effettua una scelta terapeutica.

Le indicazioni delle linee guida

Il modo più corretto, e probabilmente anche più pratico per orientarsi nell'ambito delle varie opzioni terapeutiche disponibili per una determinata patologia, è quello di fare riferimento alle indicazioni provenienti da linee guida rilasciate da enti o istituzioni qualificate. Nell'ambito della terapia del diabete il documento oggi più popolare in realtà non è una vera e propria linea guida ma un consenso di esperti, del 2006, è stata di recente aggiornata (11). Anche nella ultima edizione del documento viene ribadito che il farmaco di prima scelta nella terapia del diabete di tipo 2 è la metformina; quando essa non è sufficiente, la tappa successiva prevede la possibilità di scegliere tra farmaci con più lunga esperienza e di comprovata efficacia ("terapie ben validate") e farmaci più recenti e quindi meno noti ("terapie validate meno bene"). Nell'ambito del primo gruppo la scelta va fatta tra le sulfoniluree e l'insulina, nel secondo gruppo tra il pioglitazone e gli agonisti del GLP-1. Anche in questo ultimo caso, peraltro, in terza istanza è prevista la possibilità di aggiungere una sulfonilurea (fig. 5). Gli standard italiani per la cura del diabete, frutto di un imponente ed accurato lavoro delle società scientifiche italiane di diabetologia, forniscono indicazioni più lineari in quanto, dopo il trattamento iniziale con metformina, restringono la scelta successiva ai secretagoghi (quali appunto le sulfoniluree) o ai glitazoni (12). Non è il caso di citare le numerose altre linee-guida qualificate e recenti disponibili su questo argomento, se non per confermare che in tutte le sulfoniluree mantengono un ruolo prioritario nel secondo stadio della terapia, ma talora anche nel primo se la metformina non è utilizzabile.

La scelta del farmaco da aggiungere alla metformina è basata, nel documento ADA -EASD, su considerazioni pratiche (efficacia, costi, rischio di ipogli-

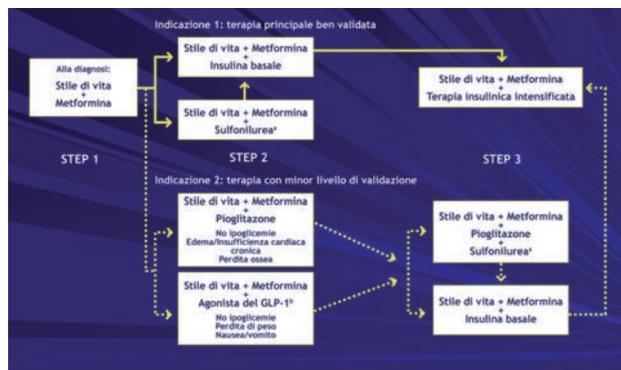


Figura 5. ADA/EASD Consensus per il trattamento del DMT2: aggiornamento (da: ref. 11, modificata).

cemia), ma essa andrebbe anche condotta in base a criteri clinici, come ad esempio la necessità di non aggravare un già marcato incremento ponderale; con entrambe le considerazioni i vantaggi delle sulfoniluree rispetto ad altre categorie di farmaci sono evidenti.

Conclusioni

Nonostante la loro veneranda età, anzi forse grazie anche a questa e alla conseguente lunga esperienza clinica che la accompagna, le sulfoniluree rimangono una categoria di farmaci ancora valida: la loro efficacia non è certamente inferiore a quella degli altri prodotti disponibili per la cura del diabete di tipo 2, eccezion fatta ovviamente per l'insulina; il loro profilo di sicurezza è buono e spesso superiore a quello di altre categorie di ipo-oral, i vantaggi in termini di costi sono evidenti e indiscutibili. Ne consegue che esse occupano a tutt'oggi un posto di primo piano nelle indicazioni di tutte le linee-guida. Certamente il loro uso impone alcune precauzioni, in particolare una attenta valutazione del rischio ipoglicemico cui il paziente è esposto ed è probabile che in futuro la nuova categoria dei farmaci incretinomimetici, con meccanismo di azione simile ma con possibili vantaggi in termini di sicurezza, tollerabilità e preservazione della funzione betacellulare, possa progressivamente sostituirle; oggi comunque le sulfoniluree rimangono uno strumento efficace, sicuro ed economico nelle mani del diabetologo.

BIBLIOGRAFIA

1. Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: scientific review. JAMA. 2002;287:360-72.
2. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. JAMA 2007;298:194-206.
3. Bolen S, Feldman L, Vassy J, Wilson L, Yeh H, Marinopoulos

- S, Wiley C, Selvin E, Wilson R, Bass EB, Brancati FL. Systematic Review: Comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 2007;147:386-399
4. Cordera R, Cucinotta D, De Cosmo S, De Micheli A, Pontiroli A, Sesti G. Il fallimento secondario degli ipoglicemizzanti orali nel diabete mellito tipo 2: inquadramento fisiopatologico e approccio terapeutico. *Il Diabete* 20: 57-81, 2008
 5. Kahn SE, Haffner 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 Med.* 2006;355:2427-43.
 6. Al-Ozairi E, Sibal L, Home P. Counterpoint: A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT): Good for Sulfonylureas? *Diabetes Care* 2007 30:1677-1680
 7. Bodmer M, Meier C, Krähenbühl S, Jick SS, Meier CR. Metformin, sulfonylureas, or other antidiabetes drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycemia: a nested case-control analysis. *Diabetes Care* 2008;31:2086-91
 8. Goldner MG, Knatterud GL, Prout TE. Effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. Clinical implications of UGDP results *JAMA.* 1971;218:1400-10
 9. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. United Kingdom Prospective Diabetes Study 24: a 6-year, randomized, controlled trial comparing sulfonylurea, insulin, and metformin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy. *Ann Intern Med.* 1998;128:165-75
 10. Selvin E, Bolen S, Yeh HC, Wiley C, Wilson LM, Marinopoulos SS, Feldman L, Vassy J, Wilson R, Bass EB, Brancati FL. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2008;168:2070-80
 11. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy *Diabetes Care* 2009;32:193-203
 12. AMD, SID, Diabete Italia. Standard italiani per la cura del diabete mellito. Edizioni Infomedica, Torino 2007



Il Grande Progetto "Subito!" della Diabetologia Italiana (2009-2013)

CDN di AMD
www.aemmedi.it

Safe Uniform Behavioral and drug Intensive Treatment for Optimal control

Il Giornale di AMD, 2009;12:68-70



È ormai universalmente riconosciuto che il diabete rappresenta un problema sanitario di primaria importanza. Rispetto a una decina di anni fa, è cambiata la percezione della malattia da parte delle Istituzioni, del Servizio Sanitario Nazionale, dell'industria e dell'opinione pubblica: il continuo aumento della prevalenza e dell'incidenza sia della malattia sia delle complicanze è motivo di allerta e preoccupazione a tutti i livelli.

Il diabete è una malattia cronica, ma evolutiva e sistemica, che assorbe dal 7 al 10% della spesa sanitaria complessiva. È più frequente nella popolazione anziana ma, allo stesso tempo, è di grande impatto in pediatria e in ostetricia ed è presente in almeno un quinto dei pazienti che accedono a un ricovero ospedaliero.

In considerazione di questa sua "trasversalità", medici con competenze diverse oggi si propongono per la cura del diabete (internisti, geriatri, endocrinologi), dimenticando il ruolo peculiare che, da sempre, gli specialisti diabetologi hanno nella prevenzione, nella diagnosi e nella cura di questa condizione.

L'Associazione Medici Diabetologi AMD è nata

come associazione di tutti i medici che dedicano la propria attività professionale alla cura del diabete. Che cosa la rende speciale rispetto alle altre società scientifiche che si avvicinano al diabete?

AMD è la società scientifica a cui fa capo la rete italiana dei servizi di diabetologia: una organizzazione storicamente radicata nel Servizio Sanitario Nazionale che riunisce più di 650 strutture dedicate, la cui peculiarità è la gestione in team multiprofessionale (il modello vincente di cura per una patologia cronica come il diabete).

AMD è stata in grado – prima e unica società scientifica in Italia - di elaborare gli "ANNALI AMD", una raccolta periodica di dati per il monitoraggio dell'assistenza sul territorio che raccoglie e confronta 46 indicatori di qualità dell'assistenza diabetologica in Italia, alla cui costruzione partecipano oltre 120 Servizi di diabetologia.

Anche se necessarie e indispensabili, non sono sufficienti le conoscenze scientifiche individuali per proporsi per la presa in carico della persona con diabete dalla diagnosi, allo screening e cura delle complicanze, all'educazione terapeutica e ai controlli da effettuarsi con richiamo periodico. Occorre per tutto questo un team formato e dedicato.



AMD è cresciuta molto negli ultimi 10 anni, ha sviluppato attività in più direzioni, ha dato vita a progetti e gruppi in staff che hanno realizzato prodotti di qualità per la diabetologia in Italia. Da oggi intende lavorare a una progettualità nuova che riunisca, valorizzi e coordini le diverse competenze presenti nella realtà assistenziale italiana, dall'ospedale al territorio, e faccia compiere un salto di qualità alla diabetologia italiana.

Quale progetto è proponibile?

Negli ultimi anni il messaggio più forte emerso dall'EBM nella cura del diabete è stato che il trattamento intensivo e precoce, attuato con immediatezza alla diagnosi, determina una prognosi più favorevole (*Studi EDIC, UKPDS, Steno 2*). All'opposto, i soggetti trattati **meno intensamente** all'inizio sono destinati per sempre a una prognosi peggiore, con un maggior rischio di complicanze, e quindi con costi elevati sia assistenziali sia in termini di salute e qualità della vita.

Il messaggio è chiaro: la strada giusta non è fare scendere l'emoglobina glicata quando si è già assestata su valori scadenti, ma intervenire tempestivamente e intensivamente alla diagnosi/presa in carico, per raggiungere nei primi mesi il target di buon compenso previsto dagli Standard Italiani di cura (edizione 2009), creando in questo modo **una memoria metabolica positiva** che garantisca un miglior controllo della malattia nel tempo.

Per questo nasce **SUBITO! by AMD**

Safe Uniform Behavioral and drug Intensive Treatment for Optimal control

Il grande progetto **quadriennale** (2009-2013) della diabetologia italiana, che si pone come obiettivo principale di *migliorare il compenso metabolico alla diagnosi/esordio/presa in carico il più tempestivamente possibile al fine di ridurre il peso delle complicanze nei successivi 5 anni*.

AMD si organizza pertanto attraverso un'alleanza tra più Presidenze e Consigli direttivi nazionali, in successione, per un progetto di lungo respiro, che coinvolga tutti i membri, dai consiglieri nazionali ai presidenti e consigli regionali, ai professionisti dei servizi che si occupano di assistenza al diabete.

Quindi non gruppi e attività che ruotano attorno ad AMD, ma AMD – con le sue competenze – che lavora a favore di un progetto unico volto a migliorare l'assistenza alle persone con diabete: un impegno mirato a ottimizzare il compenso metabolico fin dall'esordio, e nell'impedirne il peggioramento nel tempo.

Tra gli obiettivi secondari di Subito! rientrano inoltre:

1. La valorizzazione del **ruolo unico del diabetologo**, sul territorio e in ospedale, come gestore del compenso metabolico
2. La valorizzazione dell'organizzazione già esistente della **rete italiana di servizi** di diabetologia di cui AMD è espressione
3. La valorizzazione delle competenze uniche e insostituibili del **team diabetologico** nella complessa gestione del diabete
4. Il massimo potenziamento del **KNOW-HOW** complessivo dei diabetologi italiani attraverso un intervento concreto, condiviso e corale, *utilizzando, diffondendo e applicando gli Standard Italiani di Cura*.

L'individuazione dei servizi di diabetologia che lavorino in modo appropriato ed efficace, *continuando a monitorare i risultati della assistenza con gli ANNALI AMD, aumentando il numero di centri che forniscono dati*.

Per la **realizzazione** di "SUBITO", tutti i **gruppi in Staff ad AMD** saranno impegnati in sottoprogetti dedicati ai diversi campi di azione che coinvolgeranno la comunicazione, la formazione, la ricerca, la misura dell'efficacia:

- **Subito.comunicazione:** La comunicazione del progetto raggiungerà e coinvolgerà innanzitutto i professionisti, i pazienti e le loro associazioni, ma anche le Istituzioni sanitarie, i Direttori generali delle Aziende ospedaliere e delle ASL, l'Università, le Regioni, il Ministero della Salute, l'AIFA.
- **Subito.formazione:** Verranno organizzati Corsi di formazione nazionali e regionali, per il territorio e per l'Ospedale, volti a fare conoscere, diffondere e applicare gli **Standard Italiani di cura**, e a fare crescere la competenza clinica e organizzativa necessaria a ottenere il compenso ottimale, attraverso la migliore terapia farmacologica e non farmacologica.
- **Subito.ricerca:** Il Centro Studi e Ricerche di AMD proporrà **Studi osservazionali** dedicati agli obiettivi del progetto e un **Trial SUBITO TRIAL**, il primo grande trial indipendente dei diabetologi italiani.
- **Subito.misura:** Gli **Annali AMD** continueranno annualmente a pubblicare gli indicatori di performance dei Servizi di diabetologia italiani, e sarà impegno di AMD favorire la partecipazione più vasta possibile alla costruzione degli Annali. Verranno proposti già dal 2009 nuovi indicatori di processo e di esito intermedio mirati a verificare gli obiettivi del Progetto Subito.
- **Subito.educazione:** Saranno verificati diversi modelli educativi al fine di individuare quelli più utili alla persona con diabete all'esordio per perseguire – subito - il miglior compenso metabolico.

I Gruppi a Progetto dei prossimi anni saranno preferibilmente indirizzati e dedicati ad aspetti connessi al Progetto SUBITO.

Tempi di realizzazione

Il Progetto verrà presentato con un **Evento di Avvio** che si svolgerà a **Roma in data 15-16 Febbraio 2010**, a cui saranno invitati i responsabili di tutti i Centri di diabetologia interessati, o un loro rappresentante.

Prima dell'Evento di Avvio, verrà inviato a tutti i Centri di diabetologia un **questionario on-line**, che cercherà di fotografare l'organizzazione e la pratica clinica quotidiana, i cui risultati verranno presentati e discussi nel corso dell'Evento di Avvio.

Le fasi di avanzamento del progetto SUBITO saranno comunicate attraverso News Letters dedicate, inviate via e-mail.

Nel corso dell'Evento di Avvio **si raccoglieranno le adesioni scritte dei Centri interessati a par-**

tecipare al Progetto SUBITO, per dare immediatamente il via alle attività a esso connesse.

Verrà creato un albo di servizi che si impegnano a lavorare per il progetto SUBITO! con un referente per il progetto in ogni struttura.

Quali sono le aspettative a 4 anni del progetto?

- Cambiare il comportamento della diabetologia italiana rendendola più tempestiva nell'intervento (subito.formazione)
- Coinvolgere maggiormente il paziente con ruolo attivo (subito educazione)
- Migliorare le conoscenze (subito.ricerca)
- Verificare l'efficacia dell'intervento sul territorio (subito.misura).

subito!AMD
Safe Uniform Behavioral and drug Intensive Treatment for Optimal control

Il grande progetto 2009-2013 della Diabetologia Italiana

L'EVIDENZA
Migliore è il compenso metabolico nelle prime fasi della malattia, migliore sarà la prognosi del paziente nel tempo
"The earlier, the better"

L'OBBIETTIVO PRINCIPALE
Migliorare il compenso metabolico alla diagnosi/esordio/presa in carico **il più tempestivamente** possibile al fine di ridurre il peso delle complicanze nei successivi 5 anni

GLI OBIETTIVI SECONDARI

- ✓ Valorizzare le competenze uniche e insostituibili del team diabetologico nella complessa gestione del diabete
- ✓ Valorizzare l'organizzazione già esistente della rete italiana di Servizi di Diabetologia di cui AMD è espressione
- ✓ Potenziare al massimo il know-how complessivo dei diabetologi italiani attraverso un intervento concreto, condiviso e corale
- ✓ Selezionare Servizi di Diabetologia che lavorino in modo appropriato ed efficace

AREE E MODALITÀ DI INTERVENTO

EDUCAZIONE • COMUNICAZIONE • RICERCA • FORMAZIONE

MISURA • **subito**

TEMPI DI REALIZZAZIONE
2009 -2013

ATTORI

- ✓ Servizi di Diabetologia collegati con AMD
- ✓ Presidenza, Consigli Direttivi, Nazionale e Regionali, e Gruppi di studio
- ✓ Aziende del settore e Istituzioni

AMD
La prima Società scientifica con un obiettivo chiaro, etico, a medio-lungo termine
www.aemmedi.it/subito

Implementazione delle raccomandazioni nutrizionali nei diabetici tipo 2

C. De Natale e A.A. Rivellese a nome del Gruppo Educandia *
rivelles@unina.it

Università Federico II, Napoli, Italia

Parole chiave: educazione, diabete tipo 2, raccomandazioni nutrizionali
Key words: education, type 2 diabetes, nutritional recommendations



Il Giornale di AMD, 2009;12:71-75

Riassunto

Scopo: Valutare gli effetti di un programma di educazione per l'implementazione delle raccomandazioni nutrizionali in pazienti con diabete tipo 2 basato su un protocollo standardizzato per metodologia e contenuti.

Metodi: Pazienti diabetici tipo 2 in terapia con sola dieta e/o ipoglicemizzanti orali sono stati selezionati in modo casuale da 7 centri di diabetologia del territorio italiano e assegnati, in modo random, al gruppo di educazione nutrizionale intensiva (n=65) o al gruppo di controllo (n=60). L'educazione nutrizionale intensiva, basata su un approccio di gruppo, è stata effettuata mediante sei incontri di circa 1 ora ciascuno distanziati da un intervallo di 1 mese, svolti secondo una metodologia di didattica interattiva. Il gruppo di controllo riceveva le informazioni sulla dieta da seguire e lo stile di vita abitualmente fornite ai pazienti dei vari centri aderenti al progetto. All'inizio e alla fine dell'intervento mediante il monitoraggio di: peso corporeo, IMC, glicemia a digiuno e HbA1c.

Risultati: Dopo 6 mesi il gruppo di intervento educativo mostrava una riduzione statisticamente significativa del peso (83 ± 15 vs. 81 ± 15

kg, $p < 0.005$) che non si verificava nel gruppo di controllo (78.2 ± 9 vs. 78 ± 9 kg, ns.) con una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi ($p < 0.05$). Anche la glicemia a digiuno e l'HbA1c si riducono solo nel gruppo di intervento educativo ($p < 0.05$).

Conclusioni: In pazienti diabetici tipo 2 l'implementazione delle raccomandazioni nutrizionali attraverso l'effettuazione di incontri di gruppo non solo migliora il compenso glicemico ma permette un coinvolgimento da parte di questi pazienti tale da ottenere dopo 6 mesi di intervento una modifica dello stile di vita con una riduzione statisticamente significativa del peso corporeo.

Summary

Objective: To evaluate the efficacy of a dietary education program for the implementation of nutritional recommendations in type 2 diabetic patients based on a well standardized protocol as regards to methodology and contents.

Methods: Patients with type 2 diabetes on diet or diet + hypoglycemic drugs were selected from seven Italian outpatients' clinics for diabetes and randomly allocated to an intensive nutritional education group (n=65)(EG) or to a control group (n=60)(CG). The nutritional education program, based on a group approach, was performed through six meetings with 1 month's interval, according to an interactive methodology. Control group was instructed about diet and lifestyle according to the usual approach of the different centres. Before and after 6 months body weight, BMI, CV, fasting blood glucose and HbA1c.

Results: After 6 months in the EG there was a statistically significant reduction of body weight (83 ± 16 vs. 81 ± 15 kg, $p < 0.005$) which was not observed in the CG (78.2 ± 9 vs. 78 ± 9 ; 28 ± 3 kg, ns) with a significant difference between the two groups ($p < 0.05$). Also fasting blood glucose and HbA1c decreased only in the EG ($p < 0.05$).

Conclusions: In type 2 diabetic patients an intensive dietary education program is associated with an improvement in both blood glucose control and other cardiovascular risk factors. This approach allows also a lifestyle change leading to a statistically significant reduction of both body weight.

* Gruppo Educandia:

C. De Natale, A. Giacco, G. Anniballi, C. Colosimo, G. Nosso, G. Saldamacchia, A.A. Rivellese. Università Federico II, Napoli
S. Leotta, S. Carletti, S. Abbruzzese. Ospedale Sandro Pertini, Roma
M. Magno, A. Miale. S.C. di Endocrinologia-Osp. SS. Annunziata-ASL TA. Taranto
G. Viviani, L. Lione. Università Genova
I. Zavaroni, N. Anelli. Università Parma
D. Cucinotta, Giorgianni Letterio, S. Tavella. Università Messina
M. Trento, A. Trinetta, F. De Michieli. Laboratorio di Pedagogia Clinica, Dipartimento di Medicina Interna, Università Torino

Ringraziamenti: Questo studio è stato possibile grazie al supporto incondizionato dell'Abbott Diabetes Care.

Introduzione

Nei pazienti con diabete tipo 2 una adesione ottimale alle raccomandazioni nutrizionali e quelle sull'attività fisica è in grado non solo di migliorare il compenso glicemico e gli altri fattori di rischio associati al diabete ma anche di prevenire e/o ritardare le complicanze micro e macrovascolari a cui tali pazienti sono particolarmente esposti(1). Purtroppo, è a tutti noto quanto sia difficile da parte dei pazienti modificare abitudini di vita scorrette e soprattutto mantenere tali modifiche per lunghi periodi di tempo. Un intervento educativo può rappresentare un mezzo per migliorare le conoscenze dei pazienti affetti da diabete tipo 2 e portarli alla comprensione dell'importanza di effettuare delle modifiche sullo stile di vita oltre che fornire loro supporto e motivazione costanti. A tal proposito, però, piuttosto deludenti sono i dati di una metanalisi di 22 studi d'intervento, randomizzati e controllati effettuati in pazienti diabetici tipo 2 che ha valutato l'effetto sul calo ponderale o il controllo del peso di strategie di tipo educativo riguardanti la dieta e l'attività fisica indirizzate a modifiche dello stile di vita (2). Tale metanalisi, infatti, ha mostrato solo un piccolo miglioramento del peso corporeo nel lungo termine. Al contrario, decisamente incoraggianti sono i risultati di studi di intervento tesi a correggere stili di vita scorretti, incluso le abitudini alimentari, mediante interventi educativi intensivi in pazienti con ridotta tolleranza ai carboidrati, ad alto rischio di sviluppare il diabete (3, 4). Questi studi hanno dimostrato che è addirittura possibile ridurre l'incidenza di diabete tipo 2 e che quindi la persona, se adeguatamente motivata e supportata, possono modificare le loro abitudini alimentari e il livello di esercizio fisico. Non è ancora del tutto chiaro se interventi di tipo intensivo come quelli utilizzati in individui con ridotta tolleranza ai carboidrati siano efficaci anche tra la popolazione affetta da diabete tipo 2. Una recente metanalisi di studi effettuati allo scopo di valutare l'efficacia di programmi di educazione in diabetici tipo 2 ha confermato risultati piuttosto contrastanti(5). Infatti, mentre alcuni studi di questa metanalisi (6,7) mostrano effetti positivi su numerosi outcomes come compenso glicemico, peso corporeo, qualità di vita, mantenuti anche a lungo termine, altri studi esaminati(8,9)mostrano risultati deludenti. L'interpretazione dei dati derivanti dagli studi disponibili, come sottolineano gli autori di tale metanalisi, è sicuramente resa confusa dalle diverse metodiche utilizzate per l'educazione, dai diversi outcomes presi in considerazione, dalla diversa lunghezza del periodo di studio. Tuttavia sembra che,

tra gli elementi responsabili di un effetto vantaggioso dell'intervento educativo, vi sia il tempo dedicato all'intervento stesso, il monitoraggio dei parametri da valutare non troppo tempo dopo la fine dell'intervento educativo e, infine, molto importante per ottenere risultati positivi sembrerebbe la presenza di un team multiprofessionale direttamente coinvolto nell'effettuazione del programma educativo. È chiaro quindi che per effettuare interventi educativi sarebbe auspicabile la presenza di veri e propri educatori che possano dedicare tempo e risorse a tale attività. A tutt'oggi questo sembra ancora difficile da raggiungere su larga scala dal momento che in molti centri di diabetologia del territorio italiano non sono disponibili figure professionali specifiche. Pertanto il primo scopo che ci siamo prefissi è stato quello di creare un mezzo semplice ma ben definito anche nei minimi particolari per poter realizzare concretamente un programma di educazione nutrizionale di gruppo in tutte le realtà diabetologiche, anche là dove mancano le figure professionali specifiche.

Al tal fine è stato preparato un manuale per gli operatori, ideato allo scopo di creare uno strumento semplice che potesse essere utilizzato da operatori (medici, dietisti o infermieri) con un diverso grado di esperienza nel campo della prevenzione nutrizionale e con differente formazione in ambito educativo. In esso è stata accuratamente descritta la struttura che caratterizza ogni incontro, le fasi e gli aspetti metodologico/didattici che lo compongono permettendo di affrontare argomenti e contenuti diversi, in modo flessibile, chiaro e, possibilmente, semplice. Tale manuale deriva, in parte, dalla rielaborazione del manuale utilizzato per altri approcci educativi di gruppo (10). Una volta preparato questo manuale abbiamo voluto valutarne la fattibilità e l'efficacia in pazienti con diabete tipo 2 afferenti a diversi centri per il trattamento del diabete.

Materiali e metodi

Pazienti affetti da diabete mellito tipo 2 in terapia con sola dieta e/o dieta + ipoglicemizzanti orali, con indice di massa corporea >25 e <35 kg/m² e durata di diabete inferiore ai 10 anni afferenti a sette centri di diabetologia del territorio italiano sono stati selezionati in modo casuale. A tale scopo sono stati utilizzati gli elenchi dei pazienti e, per ciascuna lettera alfabetica, sono stati selezionati i primi due pazienti aventi i requisiti di inclusione. Di questi, uno è stato assegnato, in modo random, al gruppo di educazione nutrizionale e l'altro al gruppo di controllo. Il gruppo di educazione

nutrizionale intensiva ha seguito un programma basato su un approccio di gruppo effettuato mediante sei incontri di circa 1 ora ciascuno distanziati da un intervallo di 1 mese, svolti secondo una metodologia di didattica interattiva. Il gruppo di controllo riceveva le informazioni sulla dieta da seguire e lo stile di vita abitualmente fornite ai pazienti nei vari centri aderenti al progetto. Per quanto riguarda il programma di educazione nutrizionale intensiva tre dei sei incontri previsti sono dedicati al bilancio energetico e peso corporeo. Nel primo incontro si spiega ai pazienti come può essere facile diventare persone in sovrappeso o obese e perché è importante perdere peso. Il secondo incontro è finalizzato alla ricerca di strategie per perdere peso incrementando il dispendio energetico e il terzo incontro a strategie per ridurre l'apporto calorico. Il quarto incontro ha come argomento la quantità e la qualità dei grassi della dieta; il quinto è dedicato ai carboidrati ed alle fibre della dieta e, infine, il sesto incontro riguarda il ruolo delle proteine, del sodio, del consumo di alcool. In questo ultimo incontro viene anche presentata la dieta Mediterranea, almeno quella di dieci anni fa, come modello di sana alimentazione. I contenuti del programma sono basati sulle raccomandazioni nutrizionali basate sull'evidenza per la terapia e la prevenzione del diabete mellito formulate dal gruppo di studio Diabete e Nutrizione dell'EA-SD e adottate dalle società scientifiche diabetologiche italiane (11,12). Ogni incontro è suddiviso in tre fasi principali. La prima fase è quella di benvenuto, molto importante poiché è la fase di conoscenza e accettazione reciproca durante la quale è possibile spiegare perché si vogliono fare i gruppi e viene descritto come si svolgeranno i gruppi. La parte centrale di ciascun incontro consiste nella fase didattica interattiva vera e propria. Vengono utilizzate simulazioni di situazioni di vita reale, metafore, disegni alla lavagna ed esercitazioni pratiche riguardanti l'argomento specifico di ciascun incontro. Questa fase consiste nella partecipazione attiva del paziente, nel feed-back reciproco e nella discussione di gruppo con partecipante e animatore che hanno la possibilità di verificare immediatamente gli errori e individuare insieme come superarli. In tale fase è molto importante rispettare le modalità e la velocità di apprendimento di ogni singola persona all'interno del gruppo. Infine, ciascuno incontro termina con una fase riassuntiva durante la quale vengono rilasciati dei messaggi chiave ai partecipanti.

Alla fine di tutti gli incontri è stata effettuata una passeggiata di circa 20 minuti insieme ai pazienti allo scopo di fare comprendere come per attività fisica non si intende necessariamente andare in palestra o praticare sport a livello agonistico ma è sufficiente una semplice passeggiata che, non comportando

sforzi eccessivi, è alla portata di tutti. All'inizio e alla fine dei sei mesi di studio è stata effettuata la valutazione di parametri antropometrici e metabolici, in particolare il peso corporeo, la circonferenza vita, i valori di glicemia a digiuno e di emoglobina glicosilata.

Metodi

La circonferenza vita è stata misurata secondo le metodi standardizzati: il soggetto indossa solo gli indumenti intimi, così da facilitare il posizionamento del metro da parte dell'operatore, è posto in posizione eretta, l'addome è rilassato, le braccia pendono ai lati del corpo, i palmi rivolti all'interno, i piedi sono uniti. L'operatore, posto di fronte al soggetto, sistema il metro anaelastico in corrispondenza del punto di mezzo tra l'estremità superiore della cresta iliaca e il margine inferiore dell'arcata costale nella parte laterale dell'addome. La misura è effettuata al termine di un'inspirazione normale, senza che il metro comprima la cute.

La glicemia è stata determinata mediante metodo enzimatico-colorimetrico. L'emoglobina glicosilata mediante metodo HPLC.

Analisi statistica

I valori sono espressi come media \pm errore standard. Le differenze tra i due gruppi al basale sono state valutate mediante "test t di Student" per dati non appaiati, quelle tra l'inizio e la fine dello studio mediante "test t di Student" per dati appaiati nell'ambito di ciascun gruppo. Le variazioni indotte nei due gruppi sono state analizzate mediante "test t di student" per dati non appaiati. È stata considerata statisticamente significativa una $p < 0.05$ a due vie. Per l'elaborazione statistica è stato utilizzato il software "Statistical Package for Social Sciences" (SPSS).

Risultati

Hanno partecipato allo studio completandolo 65 pazienti nel gruppo di educazione nutrizionale intensiva e 60 in quello di controllo. I pazienti appartenenti al gruppo di intervento educativo non mostravano sostanziali differenze rispetto all'altro gruppo al basale riguardo a peso corporeo (83 ± 15 vs 78 ± 11 kg), compenso glicemico (HbA1c: 6.9 ± 1 vs. 7.1 ± 1 %) e lipidi plasmatici (colesterolo totale: 190 ± 40 vs. 190 ± 42 mg/dl, trigliceridi: 151 ± 97 vs. 129 ± 78 mg/dl, HDL-colesterolo: 50 ± 12 vs. 49 ± 12 mg/dl).

Dopo 6 mesi si è osservata una riduzione statisticamente significativa del peso corporeo nel gruppo di educazione nutrizionale intensiva (di 2.5 ± 2.8 kg). Il peso corporeo non ha invece subito variazioni dopo lo stesso periodo di tempo nel gruppo di controllo ed

la differenza tra i due gruppi (2.4 kg) è risultata statisticamente significativa ($p < 0.05$). Di conseguenza anche per l'IMC si sono ottenuti nel gruppo di educazione nutrizionale intensiva gli stessi risultati positivi riscontrati per il peso corporeo. Dopo 6 mesi si è osservata anche una riduzione statisticamente significativa della circonferenza vita solo nel gruppo di intervento con una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi (tab. 1).

Per quanto riguarda il compenso glicemico sia la glicemia a digiuno che l'emoglobina glicosilata si sono significativamente ridotte dopo 6 mesi solo nel gruppo di educazione nutrizionale intensiva (tab. 1).

Discussione

I risultati di questo studio dimostrano che l'implementazione delle raccomandazioni nutrizionali tramite un programma di educazione nutrizionale migliora il compenso glicemico e riduce il peso corporeo in pazienti con diabete tipo 2 a dimostrazione dell'efficacia di questo programma di educazione standardizzato per metodi e contenuti. Tali risultati sono stati ottenuti solo dal gruppo di pazienti diabetici che hanno seguito il programma educativo e non dal gruppo di controllo che, comunque, riceveva le informazioni sulla dieta e sull'attività fisica abitualmente fornite ai pazienti dai vari centri aderenti al progetto. È evidente, quindi, che l'approccio tradizionale, caratterizzato nella maggior parte dei casi da un incontro individuale del paziente con il dietista o il medico che fornisce informazioni sulla dieta e che consegna uno schema nutrizionale che poi il paziente dovrebbe seguire, è ormai obsoleto e inefficace. Per il nostro programma abbiamo ritenuto vantaggioso utilizzare un intervento di gruppo dal momento che è stato dimostrato che gli interventi sullo stile di vita sono più efficaci se l'intervento è di gruppo piuttosto che individuale con effetti positivi sul calo ponderale, sul controllo glicemico e sui fattori di rischio cardiovascolare(13, 14). In tutti i centri

l'approccio di gruppo è stato vissuto con serenità da parte dei partecipanti e ha stimolato lo scambio di esperienze e la discussione. L' utilizzo di una didattica interattiva e non di tipo frontale, basata sull'esperienza di vita e sul vissuto dei pazienti, è stato in grado di coinvolgere tutti indipendentemente dal grado di scolarizzazione e dal livello socio-economico. Inoltre, il manuale utilizzato dagli operatori dei diversi centri italiani coinvolti ha rappresentato una guida semplice ed efficace per gli stessi.

Come in altri studi(15, 16)anche noi abbiamo effettuato la valutazione degli outcomes presi in considerazione subito dopo la fine del programma di educazione, cioè quando i pazienti hanno appena memorizzato le conoscenze relative alle modifiche dello stile di vita e sono particolarmente motivati a implementarle anche grazie al clima di squadra che si viene a creare tra i partecipanti dopo un percorso di mesi effettuato insieme. È probabile, quindi, che gli effetti positivi da noi ottenuti possano essere particolarmente evidenti in tale momento e possano perdersi con il passare del tempo. Proprio per promuovere il mantenimento dei risultati a lungo termine si è pensato di effettuare incontri di gruppo annuali anche dopo la fine del programma. Tali incontri, effettuati sempre secondo una metodica di didattica interattiva, saranno strutturati in modo tale da riassumere i concetti principali trattati durante il programma allo scopo di riportare alla memoria dei pazienti alcune informazioni relative alla dieta e supportarli anche a distanza di tempo dalla fine del programma.

In conclusione i risultati di questo studio indicano che :

- questo programma di educazione nutrizionale basato su un protocollo standardizzato per metodologia e contenuti può rappresentare uno strumento semplice per operatori con un diverso grado di esperienza nel campo della nutrizione e dell'educazione;
- in pazienti con diabete tipo 2 l'implementazione

Tabella 1. Parametri antropometrici e metabolici al basale e dopo 6 mesi nei due gruppi

	Gruppo ducazione nutrizionale intensiva			Gruppo controllo		
	Basale	Dopo 6 mesi	Delta	Basale	Dopo 6 mesi	Delta
Peso (Kg)	83±16	81±15*	-2.5±2.8°	78±11	78±11	-0.4±2
IMC (Kg/m)	29±4	28±4*	-0.9±1°	28±3	28±4	-0.1±1
CV (cm)	104±10	101±11*	-3.7±4°	104±11	104±11	-0.1±1
HbA1c (%)	6.9±1	6.5±1*	-0.3±1	7.1±1	7.0±1	-0.1±1
Glic digiuno (mg/dl)	144±30	134±26*	-13±35	145±33	143±38	-1.6±29

M±DS; *p <0.05 vs basale °p<0.05 vs gruppo controllo

delle raccomandazioni nutrizionali mediante tale programma è associata ad un miglioramento del controllo glicemico con una riduzione della glicemia a digiuno e della emoglobina glicosilata;

- infine, questo approccio permette un coinvolgimento da parte dei pazienti tale da ottenere dopo 6 mesi di intervento una modifica dello stile di vita con una riduzione statisticamente significativa del peso corporeo.

BIBLIOGRAFIA

1. Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, Brunzell JD, Chiasson JL, Garg A, Holzmeister LA, Hoogwerf B, Mayer-Davis E, Mooradian AD, Purnell JQ, Wheeler M. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care*. 2002 Jan;25(1):148-98.
2. Norris SL, Zhang X, Avenell A, Gregg E, Bowman B, Serdula M, Brown TJ, Schmid CH, Lau J.: Long-term effectiveness of lifestyle and behavioural weight loss interventions in adults with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Am J Med* 2004 15; 117(10): 762-74
3. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M; Finnish Diabetes Prevention Study Group.: Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001 May 3;344(18):1343-50.
4. The Diabetes Prevention Program: baseline characteristics of the randomized cohort. The Diabetes Prevention Program Research Group. *Diabetes Care*. 2000 Nov;23(11):1619-29.
5. Loveman E, Frampton GK, Clegg AJ.: The clinical effectiveness of diabetes education models for Type 2 diabetes: a systematic review. *Health Technol Assess*. 2008 Apr;12(9):1-116, iii.
6. M Trento, P Passera, E Borgo, M Tomalino, M Bajardi, FCallo, M Porta. A 5-year randomized controlled study of learning, problem solving ability and quality of life modifications in people with type 2 diabetes managed by group care. *Diabetes Care*, 27, 670-675, 2004.
7. Sarkadi A., Rosenquist U. Experience-based group education in type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Patient Educ Couns* 2004; 53:291-8
8. Campbell EM, Redman S, Moffitt PS, Sanson-Fisher RW. The relative effectiveness of education and behavioural instruction programs for patients with NIDDM: a randomized trial. *Diabetes Educ*. 1996 Jul-Aug;22(4):379-86
9. Cooper H., Booth K., Gill G. A randomised controlled study of education for people with type 2 diabetes. Liverpool: University of Liverpool
10. Trento M., Passera P, Tomalino M, Bajardi M, Pomero F, Allione A, et al. Group visits improve metabolic control in type 2 diabetes: a 2 years follow-up. *Diabetes care* 2001; 24:995-1000
11. Mann JI, De Leeuw I, Hermansen K, Karamanos B, Karlström B, Katsilambros N, Riccardi G, Rivellese AA, Rizkalla S, Slama G, Toeller M, Uusitupa M, Vessby B; Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) of the European Association. Evidence-based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2004 Dec;14(6):332-3.
12. J. I. Mann et al.: Raccomandazioni nutrizionali basate sull'evidenza per la terapia e prevenzione del diabete mellito. *Il diabete*, settembre 2005
13. Deakin T, McShane CE, Cade JE, Williams RD. Group based training for self-management strategies in people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Apr 18;(2):CD003417
14. Trento M, Passera P, Bajardi M, Tomalino M, Grassi G, Borgo E, Donnola C, Cavallo F, Bondonio P, Porta M. Lifestyle intervention by group care prevents deterioration of type II diabetes: a 4-year randomized controlled clinical trial. *Diabetologia*. 2002 Sep;45(9):1231-9
15. Deakin TA, Cade JE, William R, Greenwood DC. Structured patient education: the Diabetes X-PERT Programme makes a difference. *Diabet Med* 2006;23:944-54
16. Raz I, Soskolne V., Stein P. Influence of small-group education sessions on glucose homeostasis in NIDDM. *Diabetes Care* 1988;11:67-71



Studio multicentrico in aperto con analogo insulinico mix-50 NPL in diabetici tipo 2 scompensati: qualità di vita ed aderenza al trattamento

S. Gentile a nome del Gruppo Multimix*
sandro.gentile1@gmail.com

Seconda Università di Napoli

Parole chiave: diabete mellito, mix-50, analoghi dell'insulina,
Key Words: diabetes mellitus, Mix-50, insulin analogues

Il Giornale di AMD, 2009;12:76-83



Riassunto

Nel Diabete tipo 2 (DM2), una scadente risposta a ipoglicemizzanti orali (OHA) al massimo dosaggio è indicazione al trattamento insulinico. Analoghi rapidi (AR) mimano in modo più fisiologico dell'insulina regolare (HI) la secrezione precoce dopo pasto (DP). Analogamente le miscele di AR con analogo lento NPL, nelle fasi più avanzate del DM2 potrebbero gestire in modo più fisiologico sia le carenze di secrezione insulinica del picco precoce, sia la secrezione inter-prandiale con numero di somministrazioni limitate. Dati preliminari indicano che l'uso di miscela AR+AnalogoNPL, Mix-50 (Humalog Mix-50®), tre volte al giorno (TID) consente di ottenere in DM2 un compenso glicemico significativamente migliore rispetto ad altri schemi terapeutici, senza alterare il profilo di sicurezza. Scopo della ricerca è di valutare in DM2 in cattivo controllo glicemico l'effetto di Mix-50 TID sui seguenti endpoints: primario, numero di pazienti che raggiungono una glicemia DP < 180 mg/dl (target ADA); secondari, 1) numero di soggetti che raggiungono glicemia DP < 140 mg/dl (IDF, European Policy Group, 1998), 2) HbA1c, 3)

frequenza di ipoglicemie (IPO), 4) escursione glicemica (EG), 4) numero di soggetti in cui viene ridotta la somministrazione di MIX-50 da tre a due volte/die (BID). Sono stati arruolati e trattati per 6 mesi 297 DM2 con HbA1c $8,2 \pm 0,4\%$, 169F e 128M, età $64 \pm 12a$, BMI 27 ± 2 Kg/m², adusi a consumare regolarmente 3 pasti/die, provenienti da ogni tipo di trattamento; a) OHA al massimo dosaggio (37%); b) OHA + NPH, OHA +HI+NPH/premiacele NPH (=25%); c) HI da sola o + NPH o premiacele con HI (38%). MIX-50 è stata titolata a partire da 0,25-0,30 U.I./kg di peso corporeo, ripartito in 50% al pasto principale, 15-20% a colazione ed il resto al terzo pasto, con aggiustamenti del 15-20%, ogni 7 dì. Autocontrollo è stato regolarmente eseguito per valutare EG e IPO. Rispetto ai valori basali, dopo 6 mesi di trattamento con Mix-50 TID è stata ottenuta una riduzione significativa ($p < 0,01$) di HbA1c ($8,2 \pm 0,4$ vs $7,0 \pm 0,3$), numero di soggetti colpiti da ipoglicemie (23 vs 10), glicemia media (246 ± 87 vs 122 ± 36 mg/dl), DS glicemica/settimana (193 vs 96); 99% dei soggetti hanno raggiunto l'endpoint primario e 89% i secondari, mentre 16/297 e 8/281 sono passati alla somministrazione di MIX-50 da 3 a 2 volte/die. I risultati ottenuti indicano che in DM2 abituati a fare regolarmente 3 pasti/die il trattamento con premiacele analogo rapido + NPL TID al 50% offre un profilo di efficacia e sicurezza significativamente migliore rispetto tanto a OHA che a terapia combinata o con insuline umane. Qualità di vita, soddisfazione ed aderenza al trattamento migliorano significativamente dopo 24 settimane con MIX-50 TID.

Summary

Insulin treatment is required in subjects with an unsatisfactory response to the maximal dosed of oral agents (OHA). Rapid insulin analogues (AR) mimics a more physiological response to the meal than regular insulin as well as premixed preparations of rapid insulin analogues with NPL insulin could handle both rapid after-meal insulin require and ba-

* Gruppo Multimix:

S. Gentile e C. Guarino Dipartimento di Internistica Clinica e Sperimentale, Seconda Università di Napoli
Amodio M¹, Agrusta M¹, Calatola P¹, Del Vecchio E¹, Memoli P¹, Bellinfante E², Catapano G², Castagnola P², Corigliano G², Di Matteo A², Foglia A², Lo Conte L², Lucibelli L⁵, Martino C³, Colacurcio M⁴, Pascucci D⁶, Perrelli A², Scurini C², Sodo G⁷, Turco S²

U.O. di Diabetologia di Salerno¹, Napoli², Castellammare di Stabia³, Avellino⁴, Torre Annunziata⁵, Benevento⁶, Caserta⁷,

Conflitto di interesse: nessuno.

sal insulin with a reduced number of insulin injections. Aim of the study was to evaluate the effects of premixed analogue (AR+NPL) MIX-50 TID in type 2 diabetic subjects with HbA1c > 7.5%: The primary endpoint was: n. of patients achieving after-meal glucose <180mg/dl (Target ADA); secondary endpoints: 1) n. of subjects achieving after-meal glucose <140mg/dl (Target IDF, European Policy Group, 1998), 2) level of HbA1c, 3) frequency of hypoglycaemic episodes; 4) excursion of serum glucose levels; 5) n. of subjects in whom is necessary reduce the number of insulin injections/day. For 6 months Mix-50 was administered TID to 297 DM2 subjects, 169M and 128F, mean values(\pm SD) HbA1c 8.2 \pm 0.4%, age 64 \pm 12y, BMI 27 \pm kg/m², eating regularly three meals/day, starting from different treatment regimens: a) OHA alone (47%); b) OHA+NPH insulin, OHA+human+NPH/premixed human insulin (25%); c) regular human insulin alone or in combination with NPH/premixed human insulin (25%). Mix-50 was tritiated starting from 0.25-0.30U.I./kg bw, 20% at the breakfast, 50% at the principal meal and 30% at the third meal, increasing 15-20 the total dose every week, if necessary. Self-monitoring blood glucose was regularly performed to evaluate hypoglycaemic episodes. After 6-month treatment a significant reduction ($p < 0.001$) was observed vs baseline for HbA1c mean values (8.4 \pm 0.4 vs 7.0 \pm 0.3, n. of patients who experienced hypoglycaemia (26 vs 10), fasting blood glucose (246 \pm 87 vs 122 \pm 36 mg/dl), standard deviation of blood glucose (193 vs 96). The principal endpoint was achieved in 99% and the secondary endpoint in 89% of patients, respectively. The reduction from 3 to 2/day Mix-50 injections was required in 16/297 and 8/281 subjects, at the 12th and 24th week, respectively. The results clearly indicate that in DM2 poorly compensated, regularly assuming three meals/day, the administration of Mix-50 TID significantly and safely improve the level of glycaemic control vs OHA alone or in combination with different human/NPH insulin regimens. Quality of lives, satisfaction and adherence to the multi-MIX-50 TID significantly were improved after 24w-treatment.

Introduzione

L'emoglobina glicata HbA1c rappresenta un indice di compenso metabolico nel diabetico (1) e, contemporaneamente, di rischio per complicanze micro- e macro-vascolari (2). Il valore di HbA1c è correlato ai valori plasmatici della glicemia tanto a digiuno che nel post-prandium (3, 4). Nella fase iniziale del diabete mellito tipo 2, il principale difetto beta-cellulare è rappresentato dall' inadeguata secrezione insulinica in risposta al pasto ed ha come conseguenza l'iperglicemia post-prandiale. Nelle fasi successive, si realizza anche una inadeguata secrezione insulinica interprandiale con la conseguenza di una mancata inibizione della produzione epatica di glucosio, a sua volta responsabile dell'elevazione dei valori glicemici al risveglio.

In genere, la durata di malattia superiore a 5-8 anni e la scadente risposta a trattamento con ipoglicemizzanti orali utilizzati al massimo dosaggio, pur

in assenza di chetoacidosi, costituiscono le stigmate cliniche della fase avanzata di malattia e consigliano solitamente di utilizzare il trattamento insulinico (5, 6).

L'uso di analoghi rapidi dell'insulina si è rivelato più vantaggioso dell'insulina regolare, in rapporto alla capacità di mimare in modo più fisiologico il profilo di secrezione insulinica precoce in risposta al pasto (7). Per le caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche delle miscele di analogo rapido con analogo ritardato con NPL nella proporzione reciproca del 50% (Mix-50), nelle fasi più avanzate del diabete tipo 2 è possibile prevedere che questi preparati possano soddisfare l'esigenza di gestire in modo più fisiologico sia le carenze di secrezione insulinica relative al picco precoce, sia la secrezione inter-prandiale (7, 8, 9), con il vantaggio di limitare il numero di somministrazioni.

Dati del gruppo di Kazda (10) sembrano suggerire che la somministrazione di miscela Mix-50 tre volte al giorno prima dei pasti consente di ottenere in diabetici tipo 2 un compenso glicemico significativamente migliore rispetto ad altri schemi terapeutici, senza alterare il profilo di sicurezza. Partendo da questi presupposti ed in considerazione che vi è una correlazione significativa tra la qualità di vita percepita dal paziente ed il tipo di trattamento ed il numero di iniezioni di insulina praticate ogni giorno (11), fattore questo non irrilevante ai fini dell'aderenza al trattamento, lo scopo di questo studio è stato quello di valutare efficacia e tollerabilità di uno schema di trattamento con tre somministrazioni giornaliere di analogo Mix-50 (Lispro + lispro-NPL, Humalog Mix-50^a) in diabetici tipo 2 in cattivo controllo metabolico e per cui era richiesto trattamento insulinico secondo le attuali linee guida (12). Ulteriore scopo dello studio è stato quello di valutare le relazioni tra tipo di trattamento e qualità di vita percepita dal paziente, soddisfazione in rapporto alla cura ed alla modalità di somministrazione dei farmaci, nonché la valutazione del paziente su aderenza e barriere esistenti per l'attuazione di un corretto trattamento del diabete.

Materiali e Metodi

Criteri di arruolamento: sono stati arruolati soggetti ambulatoriali consecutivi affetti da DM2 da 8 \pm 3 anni, con HbA1c > 7,5%, di età compresa tra 25 e 70 anni, adusi a consumare regolarmente 3 pasti/die, che hanno accettato di praticare 3 iniezioni di insulina/die, provenienti da ogni tipo di trattamento;

- ipoglicemizzanti orali (OHA) al massimo dosaggio da soli o in combinazione (110 casi; Gr-A)
- OHA + NPH, OHA + Insulina umana regolare)

HI+NPH/premiscelaNPH (74 casi: Gr-B)

- HI da sola o + NPH o premiscela con HI (113 casi: Gr-C)

Sono stati esclusi pazienti che presentavano le seguenti caratteristiche sia in fase di arruolamento che nelle fasi successive dello studio: IMA o ICTUS recenti (da meno di 6 mesi), intervento di BY-PASS o di ANGIOPLASTICA recenti (da meno di 6 mesi), scompenso cardiaco congestizio, *unawariness hypoglycemia*, gravidanza, gravi malattie epatiche, renali, ematologiche, neoplastiche, rifiuto di firmare o ritiro in corso dello studio del consenso informato.

Sono stati valutati i seguenti endpoints:

- **primario:** numero di pazienti che raggiungono una glicemia post-prandiale (DP) < 180 mg/dl (target ADA 2005);
- **secondari:**
 - 1) numero di soggetti che raggiungono glicemia DP < 140 mg/dl (target IDF, European Policy Group, 1998),
 - 2) variazioni di HbA1c (normalizzata a 6%) tra inizio e fine trattamento
 - 3) Frequenza di ipoglicemie (**IPO**),
 - 4) Escursione glicemica (**EG**),
 - 5) numero di soggetti in cui viene ridotta la somministrazione di MIX-50 da tre due volte/die (**BID**).
 - 6) variazione dello stato psico-emotivo del paziente in rapporto alla cura ed alle misure richieste per attuarla, mediante valutazione con questionari:
 - *Health Related Quality of life – EQ-5D*
 - *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM, versione 1,4)*
 - *Self Reported Adherence and Barriers*

Titolazione della Mix-50

Mix-50 è stata titolata a partire da 0,25-0,30 U.I./kg di peso corporeo ripartito in 50% al pasto principale, 15-20% a colazione ed il resto al terzo pasto, con aggiustamenti del 15-20%, ogni 7 dì nelle prime 4 settimane e, successivamente, ogni 15-30 giorni. Autocontrollo è stato regolarmente eseguito per valutare EG e IPO. Per tutta la durata dello studio sono stati eseguiti 2 volte a settimana profili glicemici su sangue capillare su sette punti (prima e 2 ore dopo i tre pasti e 4 ore dopo cena)

Sono stati arruolati e trattati per 6 mesi 297 DM2 con HbA1c $8,2 \pm 0,4\%$, 169F e 128M, età $64 \pm 12a$, BMI 27 ± 2 Kg/m², trattati con Gr-A 37%, Gr-B 25%, Gr-C 38%.

Per la partecipazione allo studio è stato richiesto dai singoli ricercatori autorizzazione al proprio Comitato Etico.

Ciascuno sperimentatore ha arruolato in modo competitivo (tra i centri) e consecutivamente (in ciascun centro) i primi 50 pazienti che soddisfacevano i criteri di inclusione, anche in giorni di ambulatorio consecutivi, a partire dalla prima settimana da quando ha ricevuto il parere del proprio Comitato Etico.

HbA1c è stata dosata al tempo t_0, t_{90}, t_{180} indicando i valori di riferimento ed il metodo utilizzato. Nelle valutazioni statistiche sono stati normalizzati a 6 i valori derivati da metodi differenti.

Le *ipoglicemie* sintomatiche o asintomatiche (rilevate dai diari dell'autocontrollo) osservate in corso sono state confrontate con quelle registrate sul diario glicemico dei pazienti nei 3 mesi precedenti l'arruolamento. Il valore soglia per ipoglicemia è stato fissato a 55 mg/dl.

Questionari: a 296 pazienti (80 del Gr-A, 48 del Gr-B e 78 del Gr-C) sono stati somministrati i seguenti questionari alla visita di arruolamento (V0), alla dodicesima (V12) ed alla ventiquattresima settimana (V24) di trattamento:

- 1) Health Related Quality of life – EQ-5D, che esplora 5 aree: motilità, cura di sé, attività abituali, dolore/fastidio, ansia/depressione (Q1) (13)
- 2) Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM, versione 1,4): che esplora con 14 domande a punteggio la valutazione del paziente su efficacia, effetti collaterali, accessibilità del trattamento, intesa come semplicità/difficoltà, impiego di tempo, interferenza con attività quotidiane, comodità, soddisfazione/insoddisfazione circa gli effetti del trattamento stesso (Q2) (14)
- 3) Self Reported Adherence and Barriers: che mediante 13 domande a punteggio esplora in modo semiquantitativo il livello di adesione e le motivazioni della mancata aderenza a: a) trattamento farmacologico (frequenza della mancata adesione, insicurezza o sfiducia sull'efficacia, fastidio, incapacità o impossibilità nel seguire le prescrizioni); b) dieta; c) programma di attività fisica; d) pratiche quotidiane legate al trattamento globale del diabete (Q3) (13).

In particolare, i questionari sono stati compilati in modo anonimo dai pazienti, per la prima volta durante la visita di arruolamento, dopo accettazione e firma del consenso informato e dopo che erano state date loro tutte le spiegazioni sul trattamento che avrebbero dovuto intraprendere. All'atto della compilazione dei questionari ai tempi V12 e V24 è stata effettuata una ulteriore seduta di *counselling* su tutti gli aspetti legati al trattamento multi-iniettivo. Tutti i pazienti hanno compilato da soli i Questionari.

Metodi statistici: i risultati sono espressi come medie±DS. Il livello minimo di significatività statistica è stato fissato per <0,05. Sono stati utilizzati i test *t* di Student per dati appaiati, χ^2 con correzione di Yates, *U* test di Man-Whitney, quando appropriati. È stato utilizzato software SPSSplus (Norusis Inc. Ill, USA 2002)

Risultati

I parametri principali relativi alla casistica in studio sono presentati nella Tabella 1. Dal suo esame si rileva che i soggetti candidati al trattamento con con Mix-50 erano in fase di cattivo controllo metabolico; 12 casi erano in trattamento esclusivo con glibenclamide e metformina al massimo dosaggio; 98 assumevano OHA al massimo dosaggio + insulina NPH bed-time o insulina umana regolare a pranzo + NPH o Premiacela di insulina umana+NPH a cena, conservando un ipoglicemizzante orale a colazione o a colazione + cena; 113

casi praticavano schemi variabili con insulina umana regolare + NPH o Premiacela di insulina umana+NPH. Nella stessa tabella è evidente la progressiva, significativa riduzione dei valori glicemici a digiuno, post-prandiali e della glicemia media. La variabilità glicemica è stata valutata in base alla deviazione standard della media, derivata comparando i diari glicemici nella settimana precedente all'arruolamento, nella dodicesima e nella ventiquattresima settimana.

Durante il periodo di trattamento i valori di BMI, circonferenza vita non sono variati in modo apprezzabile. Anche i valori di pressione arteriosa sistolica e diastolica non hanno subito variazioni degne di nota.

Nella Tabella 2 vengono comparati i dati salienti relativi alla riduzione dei valori medi di HbA1c, all'elevato numero di soggetti che hanno raggiunto l'endpoint primario (99%) e quello secondario (89%), realizzando anche una riduzione significativa sia del numero di soggetti che hanno lamentato episodi ipoglicemici che del numero di ipoglicemie

Tabella 1. Caratteristiche dei soggetti trattati con Mix-50 tre volte al giorno. I valori sono espressi in medie ± DS. Dei 297 soggetti arruolati 16/297 casi hanno ridotto la somministrazione di MIX-50 a 2 volte al dì dalla 12 settimana ed altri 8/274 alla 24 settimana. I valori di HbA1c sono stati tutti normalizzati a 6. CV = circonferenza vita; BMI = Indice di Massa Corporea; Premix = Premiscela di insulina regolare+NPH; OHA = Ipoglicemizzanti Orali; IR = Insulina umana regolare.

	Basale	Trattamento Mix-50	
		12 settimane	24 settimane
Casi n.	297	297	297
Sesso M/F	128/169	-	-
Età (anni)	64±12	-	-
BMI (kg/m ²)	27±2	27±2	27±2
Durata diabete (anni)	10±5	-	-
Trattamento iniziale/n.casi	OHA n. 12	-	-
	OHA + NPH n. 98	-	-
	OHA + IR/NPH/Premix n. 74	-	-
	IR + NPH/Premix n.113	-	-
		16/297 BID	8/274 BID
HbA1c (%)	8,2±0,4	7,5±0,2	7,0±0,2
Glicemia a digiuno (mg/dl)	160±29	125±16	110±6
Glicemia 2h dopo colazione	186±26	130±13	125±13
Glicemia 2h dopo pranzo	185±46	144±15	138±15
Glicemia 2h dopo cena	179±24	146±12	126±9
Glicemia media (mg/dl)	246±193	171±188	122±96
Ipoglicemia (n. di soggetti)	23	10	10
CV maschi (cm)	112±17	110±16	110±16
CV femmine (cm)	90±11	88±11	88±11
PA sistolica (mmHg)	130±7	128±5	125±6
PA diabolica (mmHg)	85±3	85±5	85±4

Tabella 2. Sintesi dei risultati e significatività statistica rispetto ai valori basali.

	HbA1c (%)	Endpoint 1 ^{ario} % casi	Endpoint 2 ^{ario} % casi	IPO n.casi	IPO n/sett	Glicemia Media	Deviazione Standard	BID n.casi
basale	8,2±0,4			23	4	246	193	
12 settimane	7,5±0,2	66*	53*	10*	2	171*	188	16
24 settimane	7,0±0,3*	99*	89*	10*	1*	122*	96*	8

*p < 0,001 vs Basale; IPO: ipoglicemie

per settimana osservare nei singoli soggetti. Tanto i valori della glicemia media che della deviazione standard si sono ridotti in maniera significativa a fine studio. La riduzione dei valori glicemici osservata nel corso del trattamento ha reso necessario diminuire il numero di somministrazioni di Mix-50 da 3 a 2/die in un numero esiguo di soggetti.

Qualità di vita, trattamento e aderenza

Q1: contrariamente alle aspettative, non sono state registrate differenze nelle risposte fornite dai pazienti provenienti dai tre gruppi, vale a dire tra quelli che già praticavano insulina e quelli che invece provenivano dal trattamento esclusivo con ipoglicemizzanti orali. I soggetti provenienti dai tre gruppi di arruolamento si sono comportati in maniera omogenea.

Per i risultati forniti da Q1 non sono state osservate variazioni ai tre tempi per le aree motilità, cura di sé, attività abituali. Per l'area dolore/fastidio non sono state osservate differenze tra V0 e V12, mentre si è avuto un significativo miglioramento a V24 con significativa riduzione dei pazienti che presentavano dolore/fastidio moderato o intenso (Tabella 3). Prima di iniziare il trattamento multiniettivo un elevato numero di pazienti manifestava ansia/depressione che si riduceva significativamente dopo 12 settimane di trattamento ed, in particolare, si riduceva ancor più significativamente il numero di soggetti con disturbo intenso a 24 settimane.

Q2: Il questionario è stato scomposto per aree di interesse ed i punteggi ottenuti sono stati espressi come medie ± DS. Solo alla domanda 5 sulla pre-

senza o meno di effetti collaterali è stato valutato il numero di soggetti affetti, trattandosi di ipoglicemia. Le risposte raccolte si riferiscono alla valutazione del trattamento pre-arruolamento alla V0 ed a quello multi-iniettivo con Mix-50 TID a V12 e V 24. I risultati ottenuti ed i criteri di valutazione

Q3: anche in questo caso il questionario è stato scomposto per aree di interesse ed i punteggi ottenuti sono stati espressi come medie ± DS.

Per le domande che presupponevano risposte del tipo si/no i dati sono espressi in percentuale di pazienti. Nel passaggio dal trattamento seguito prima dell'arruolamento a quello multi-iniettivo con Mix-50 si registra un progressivo miglioramento dell'aderenza al trattamento farmacologico ipoglicemizzante e nell'aderenza alla dieta, mentre pur osservando un trend al miglioramento dell'aderenza tanto al programma di attività fisica che al trattamento globale del diabete a fine trattamento multi-iniettivo, la significatività statistica, viene raggiunta solo per il miglioramento della percentuali di pazienti più attenti alla cura globale (v. Tabella 5).

Conclusioni

I risultati ottenuti indicano che in diabetici tipo 2 abituati a consumare regolarmente 3 pasti/die il trattamento insulinico con premiacela analogo rapido + NPL premiscelate in quote pari del 50%, somministrate tre volte al giorno offre un profilo di efficacia e sicurezza significativamente migliore rispetto tanto a OHA che a terapia combinata o con insuline

Tabella 3. Variazioni dei punteggi a Q1 alle Visite 0, 12 e 24 settimane per le aree dolore/fastidio e ansia/depressione (n. di soggetti)

	Dolore/fastidio			Ansia/depressione		
	No	Moderato	Intenso	No	Moderato	Intenso
V0	106	65	35	45	126	35
V12	102	70	34	138*	38*	30
V24	138**	49*	19*	161**	30*	15**
	**p < 0,05 vs V0; * p < 0,01 vs V0			**p < 0,05 vs V0; * p < 0,01 vs V0 e vs V12; " p < 0,05 vs V12		

Tabella 4. Variazioni nei punteggi a Q2 alle Visite 0, 12 e 24 settimane per le varie aree esplorate (M ± DS dei punteggi registrati per tutte le aree, eccetto che nel caso della domanda n. 5 in cui i dati sono espressi come numero di soggetti e gli effetti collaterali si riferiscono a episodi di ipoglicemia)

	EFFICACIA domande 1-3 punteggio 3-21 ¹	EFFETTI COLLATERALI Domanda 5 Si/No ² (n. di pazienti)	TIPOLOGIA EFFETTI COLLATERALI: fastidio, benessere, capacità mentali, fiducia nella cura domande 5-8 punteggio 4-20 ³	ACCESSIBILITA' DELLA CURA: difficoltà, impegno di tempo, interferenza con attività quotidiane, comodità, fiducia nella cura domande 9-13 punteggio 5-31 ⁴	SODDISFAZIONE COMPLESSIVA domanda 14 punteggio 1-7 ⁵
V0	18,5 ± 2	14	8,7 ± 2,4	7,5 ± 1,5	2,2±0,6
V12	10,6 ±3**	7*	7,8 ± 1,9	19,3 ± 1,7*	3,5±0,7
V24	5,4 ± 2***	7*	7,9 ± 2,0	27,5±1,9* [†]	6,2±0,4*
	**p<0,05 e * p<0,01 vs V0; " p<0,01 vs V12	* p<0,01 vs V0		*p<0,01 vs V0 [†] p<0,01 vs V12	*p<0,01 vs V0

⁽¹⁾ 3 = massima inefficacia; 21 = minima efficacia

⁽²⁾ se la risposta è no, si saltano le domande n. 5, 6, 7 e 8

⁽³⁾ 4 = migliore tollerabilità degli effetti collaterali; 20 = peggiore tollerabilità

⁽⁴⁾ 5 = migliore accessibilità; 31 = peggiore accessibilità

⁽⁵⁾ 1 = minore soddisfazione; 7 = maggiore soddisfazione

Tabella 5. Variazioni nei punteggi a Q3 alle Visite 0, 12 e 24 settimane per le varie aree esplorate

	ADERENZA AL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO Specifico per il diabete Domande 1-5 (parte I)		ADERENZA ALLA DIETA Domande 1-3 (parte II)		ADERENZA AL PROGRAMMA DI ATTIVITA' FISICA Domande 4-6 (parte II)		ADERENZA AL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO Generale oltre al diabete Domande 7-8 (parte II)	
	Frequenza di infrazioni	Cause: fastidio, incapacità, impossibilità, problemi	% di pazienti non aderenti	aderenza settimanale nei non aderenti	% di pazienti non aderenti	aderenza settimanale nei non aderenti	% di pazienti non aderenti	aderenza settimanale nei non aderenti
	punteggio 1-5 ¹ (M±DS)	punteggio 4-20 ² (M±DS)		punteggio 0-7 ³ (M±DS)		punteggio 0-7 ³ (M±DS)		punteggio 0-7 ³ (M±DS)
V0	2,2±0,5	12,7±0,6	47,5±5	6,2 ± 0,4	66,5±7	1,4±0,4	28,5±3,4	4,2±0,8
V12	4,5±0,4**	17,6±0,7*	35,9±3	2,3 ± 0,6	55,8±5	2.1±0,6	12,5±2,1*	3,5±0,6
V24	4,6±0,3*	19,2±0,5****	24,3±4****	1,1±0,4**	52,8±6**	1,9±0,6	10,8±2,0*	3,9±0,8
* p<0,01 vs V0; ** p<0,05 vs V0; " p<0,01 vs V12, **** p<0,05 vs V12								

⁽¹⁾ 1 = massima aderenza; 5 = minima aderenza

⁽²⁾ 4 = massima aderenza; 20 = minima aderenza

⁽³⁾ 0 = massima aderenza; 7 = minima aderenza

umane. Questo risultato può essere agevolmente ottenuto tanto in pazienti che iniziano per la prima volta il trattamento insulinico sia in pazienti precedentemente trattati con schemi ad insulina umana o in trattamento misto con ipoglicemizzanti orali ed insulina una o più volte al giorno.

È verosimile che la più stabile biodisponibilità ed il più costante assorbimento degli analoghi in generale, rispetto ai preparati protaminati siano responsabili del miglioramento e dalla stabilizzazione dei livelli glicemici con valori medi ridotti rispetto al basale e con variabilità glicemica molto più contenuta.

A tal proposito vanno ricordate le conclusioni di diversi studi che dimostrano: a) l'efficacia degli analoghi rapidi rispetto all'insulina regolare nella correzione dell'iperglicemia post-prandiale (13-18); b) la maggiore riproducibilità di effetto di analoghi lenti rispetto all'insulina NPH (19, 20); c) la superiore efficacia e la maggiore sicurezza d'uso di premiscelate contenenti analoghi rapidi ed analoghi-NPH rispetto a premiscelate di regolare+NPH o alla sola glargine (21-30). I risultati della nostra ricerca sono in accordo con i dati della letteratura sopra citata, che rappresenta la chiave interpretativa dei risultati ottenuti nei tre gruppi di trattamento della nostra casistica.

Di particolare rilievo è il risultato che il trattamento T1D con Humalog Mix-50 sia stato in grado di ridurre sia il numero di soggetti che hanno avuto episodi ipoglicemici, sia la frequenza degli episodi nel singolo soggetto (31-33). Anche il fatto che in alcuni casi sia stato necessario passare da tre a due somministrazioni giornaliere di Mix-50, eliminando preferenzialmente quella del mattino, può dipendere dalla riduzione dell'effetto glucotossico in soggetti con verosimile secrezione insulinica endogena ancora non del tutto esaurita e per altro adusi a consumare uno spuntino molto ridotto per prima colazione.

L'insieme dei risultati ottenuti valutando la riduzione dei valori glicemici e della loro variabilità, nonché la riduzione degli episodi ipoglicemici, può spiegare le variazioni registrate sulla qualità di vita dei pazienti. I buoni risultati ottenuti dal trattamento Mix-50 T1D hanno ridotto significativamente la paura del dolore/fastidio e la frequenza di ansia/depressione manifestate prima di intraprendere il trattamento insulinico multi-iniettivo. È verosimile pensare che l'opera di *counselling* attuata durante il trattamento, unitamente ai buoni risultati ottenuti, abbiano contribuito a migliorare la soddisfazione manifestata dai pazienti per il trattamento Mix-50 T1D. Di particolare interesse è la percezione dei pazienti di un maggior sensazione di benessere e di sicurezza in generale e rispetto alla frequenza di effetti collaterali, intesi come frequenza e intensità delle

ipoglicemia, che si sono significativamente ridotti. Questo aspetto non è irrilevante se si considera che nella pratica clinica, frequentemente i pazienti riducono in modo del tutto autonomo le dosi di insulina concordate preventivamente con il team curante per paura delle ipoglicemie notturne e che poi omettono di comunicarlo. In questo studio è stata posta particolare attenzione alla modalità con cui si svolgeva il colloquio tra team curante e paziente, adottando le tecniche di comunicazione più appropriate (35) ed i questionari per saggiare la percezione dei pazienti sono stati compilati in totale anonima. Lo schema proposto può pertanto essere utilizzato in soggetti che effettivamente consumino tre pasti al dì, mentre non è indicato per soggetti che saltino uno dei tre pasti o che osservino intervalli troppo lunghi tra i pasti. La somministrazione di 3 iniezioni al dì è preferita da molti pazienti che riescono così ad evitare la somministrazione bed-time, non a tutti gradita. Lo schema proposto, se adeguatamente controllato, riesce a normalizzare i valori glicemici sia in fase interprandiale che postprandiale, realizzando un'insulinizzazione ottimale costante nel tempo. Uno strumento di comunicazione molto efficace per ottenere buoni risultati terapeutici, qualunque schema insulinico multi-iniettivo venga utilizzato, è rappresentato dal colloquio motivazionale.

BIBLIOGRAFIA

1. European Diabetes Policy Group 1998. International Diabetes Federation, European region. A desktop guide to type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998; 106: 240-69
2. ADA, Standard of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 28 (suppl.1), January 2005
3. The DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and ADA diagnostic criteria. *The Lancet* 1999; 21: 617-21
4. Avignon A. et al. Nonfasting plasma glucose in a better mark of diabetic control than fasting plasma glucose in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1997; 20: 1822-26
5. Monnier L. et al. Contribution of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003; 26: 881-5
6. Abrahamson MJ. Optimal glycemic control in Type 2 Diabetes Mellitus. *Arch Int Med* 2004; 16: 486-91
7. Rotella CM. et al. Il diabete mellito criteri diagnostici e terapia: un aggiornamento. Collana "Manuali di Diabetologia", SEE Editrice, Firenze, 180-18, 1999
8. Roach P. et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin lispro mixtures. *Clin Pharmacokinet.* 2002; 41(13): 1043-57
9. Heine T. et al. Time-action profiles of novel premixed preparations of lispro and NPH insulin. *Diabetes Care* 1998; 21: 800-3
10. De Filippis MR. et al. Preparation and characterization of a cocrystalline suspension of (Lys B28, Pro B29) human insulin analogue. *J Pharmaceut Sci* 1998; 87: 170-6
11. Kazda C, Hulstrunjk H. et al. Prandial insulin substitution with insulin lispro or insulin lispro mild mixture vs basal therapy with insulin glargine: a randomized controlled trial

- in patients with type 2 diabetes beginning insulin therapy. *J Diabeters & Complications* 2006; 20 : 145-152
12. Franciosi M, Pellegrini F, De Berardis, G, Belfiglio M, Di Nardo B, Greenfield S, et al. Correlates of satisfaction for the relationship with their physician in type 2 diabetic patients. *Diab Res Clin Pract* 2004; 66: 277-286,
 13. EQ-5D 5 General Quality of Life Global Outcomes has License to use in studies The EuroQOL Group. *EuroQol-a new facility for the measurement of health-related quality of life. Health Policy*, 1990 Dec;16(3):199-208
 14. Atkinson MJ, Sinha A, Hass SL, Colman SS, Kumar RN, Brod M, Rowland CR. Validation of a general measure of treatment satisfaction, the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease. *Health Qual Life Outcomes*. 2004 Feb 25;2(1):12
 15. Nathan DM, Buse JB, Heine RJ, Holman RR, Shervig R et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2006; 49: 1711-21
 16. Bretzel RG, Arnolds S, Medding J, Linn T. A direct efficacy and safety comparison of insulin aspart, human soluble insulin, and human premix insulin (70/30) in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004 May;27(5):1023-7.
 17. Hermansen K, Fontaine P, Kukolja KK, Peterkova V, Leth G, Gall MA. Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2004 Apr;47(4):622-9
 18. Boehm BO, Home PD, Behrend C, Kamp NM, Lindholm A. Premixed insulin aspart 30 vs. premixed human insulin 30/70 twice daily: a randomized trial in Type 1 and Type 2 diabetic patients. *Diabet Med*. 2002 May;19(5):393-9. Erratum in: *Diabet Med*. 2002 Sep;19(9):797
 19. Raslová K, Bogoev M, Raz I, Leth G, Gall MA, Hâncu N. Insulin detemir and insulin aspart: a promising basal-bolus regimen for type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2004 Nov;66(2):193-201. Erratum in: *Diabetes Res Clin Pract*. 2006 Apr;72(1):112
 20. Rosenstock J, Rood J, Cobitz A, Biswas N, Chou H, Garber A. Initial treatment with rosiglitazone/metformin fixed-dose combination therapy compared with monotherapy with either rosiglitazone or metformin in patients with uncontrolled type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2006 Nov;8(6):650-60
 21. Gin H, Hanaire-Broutin H. Reproducibility and variability in the action of injected insulin. *Diabetes Metab*. 2005 Feb;31(1):7-13
 22. Kudva YC, Basu A, Jenkins GD, Pons GM, Quandt LL, Gebel JA, Vogelsang DA, Smith SA, Rizza RA, Isley WL. Randomized controlled clinical trial of glargine versus ultralente insulin in the treatment of type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2005 Jan;28(1):10-4
 23. Heise T, Nosek L, Rønn BB, Endahl L, Heinemann L, Kapitza C, Draeger E. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2004 Jun;53(6):1614-20
 24. Schwartz S, Zagar AJ, Althouse SK, Pinaire JA, Holcombe JH. A single-center, randomized, double-blind, three-way crossover study examining postchallenge glucose responses to human insulin 70/30 and insulin lispro fixed mixtures 75/25 and 50/50 in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther*. 2006 Oct;28(10):1649-57
 25. Roach P, Malone JK. Comparison of insulin lispro mixture 25/75 with insulin glargine during a 24-h standardized test-meal period in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2006 Jul;23(7):743-9
 26. Jacober SJ, Scism-Bacon JL, Zagar AJ. A comparison of intensive mixture therapy with basal insulin therapy in insulin-naïve patients with type 2 diabetes receiving oral anti-diabetes agents. *Diabetes Obes Metab*. 2006 Jul;8(4):448-55
 27. Malone JK, Bai S, Campaigne BN, Reviriego J, Augendre-Ferrante B. Twice-daily pre-mixed insulin rather than basal insulin therapy alone results in better overall glycaemic control in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2005 Apr;22(4):374-81
 28. Roach P, Woodworth J, Gudat U, Cerimele B, Diebler F, Pein M, Dreyer M. A 75% insulin lispro/25% NPL mixture provides a longer duration of insulin activity compared with insulin lispro alone in patients with Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2003 Nov;20(11):946-52
 29. Roach P, Bai S, Charbonnel B, Consoli A, Taboga C, Tiengo A, Bolli G; High Mix Study Group. Effects of multiple daily injection therapy with Humalog mixtures versus separately injected insulin lispro and NPH insulin in adults with type I diabetes mellitus. *Clin Ther*. 2004 Apr;26(4):502-10
 30. Herz M. Clinical update on Humalog Mix25 a novel pre-mixed formulation of insulin lispro and NPL. *Int J Clin Pract Suppl*. 1999 Jul;104:8-13
 31. Herz M, Arora V, Sun B, Ferguson SC, Bolli GB, Frier BM. Basal-bolus insulin therapy in Type 1 diabetes: comparative study of pre-meal administration of a fixed mixture of insulin lispro (50%) and neutral protamine lispro (50%) with human soluble insulin. *Diabet Med*. 2002 Nov;19(11):917-23
 32. Roach P, Woodworth JR. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin lispro mixtures. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41(13):1043-57
 33. Herz M, Profozic V, Arora V, Smircic-Duvnjak L, Kovacevic I, Boras J, Campaigne BN, Metelko Z. Effects of a fixed mixture of 25% insulin lispro and 75% NPL on plasma glucose during and after moderate physical exercise in patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin*. 2002;18(4):188-93
 34. Raskin P, Allen E, Hollander P, Lewin A, Gabbay RA, Hu P. et al. Initiating insulin therapy in type 2 diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs. *Diabetes Care* 2005; 28: 260-265
 35. Malone Jk, Kett LE, Campaigne BN, Sachson RA, Holcombe JH for the Lispro mix 75/25 plus metformin or insulin glargine plus metformin: a 16-week, randomized, open-label, cross-over study in patients with type 2 diabetes beginning insulin therapy. *Clin Therap* 2004; 26: 2034-2044
 36. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. Randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003; 26: 3080-3086
 37. Bruttonesso D, Careddu G, Clementi L, Girelli A, Gentile S, Orsi E. Buon Compenso del Diabete. Evidenze ed elementi per una efficace campagna informativa sul buon compenso del diabete: Relazione medico-paziente. Valentini U Vigneti R, Eds, Springer-Verlag publ. Milano 2007



Raccomandazioni per l'implementazione della standardizzazione internazionale dell'emoglobina glicata in Italia

Documento prodotto dal Gruppo di Lavoro GLAD (Gruppo di Lavoro A1c e Delegati)*
andrea.mosca@unimi.it

Parole chiave: HbA_{1c}, standardizzazione, consenso

Key words: HbA_{1c}, standardization, consensus

Il Giornale di AMD, 2009;12:84-89



Summary

Recommendations for the implementation of the international standardization of glycated hemoglobin in Italy. This document is issued by SIBioC and a number of other National Scientific Societies and Associations, in order to promote a well coordinated plan to implement the standardization of glycated hemoglobin

* Componenti del Gruppo di Lavoro A_{1c} e delegati (GLAD)

Prof. Andrea Mosca (delegato SIBioC, Università degli Studi di Milano) [coordinatore]

Sig.ra Maria Teresa Branca (delegato OSDI, ASL Lecce)

Dott.ssa Mariarosa Carta (delegato SIMeL, ULSS6 Vicenza)

Dott.ssa Maria Ludovica Genna (delegato AIPaC, Az. Osp. RN Cardarelli, Napoli)

Dott. Carlo B. Giorda (delegato AMD, ASL Torino 5, Torino)

Sig.ra Rosangela Ghidelli (delegato OSDI, Az. Osp. S. Anna, Como)

Sig.ra Germana Ghislandi (delegato FAND, Milano)

Prof. Dario Iafusco (delegato SIEDP/ISPED, II Università di Napoli, Napoli)

Prof.ssa Annunziata Lapolla (delegato SID, Università degli Studi di Padova)

Dott.ssa Vera Buondonno Lombardi (Presidente FAND, Milano)

Dott. Carlo Augusto Lovagnini Scher (delegato AMD, ASL 3, Monza, Milano)

Dott. Maurizio Marra (delegato SIMeL, INRCA IRCCS, Ancona)

Dott. Gerardo Medea (delegato SIMG, Az. Osp. di Brescia)

Dott. Franco Meschi (delegato SIEDP/ISPED, IRCCS H. S. Raffaele, Milano)

Dott. Andrea Pizzini (delegato FIMMG, ASL Torino 2, Torino)

Dott.ssa Antonella Radice (delegato SIMeL, Az. Osp. S. Carlo, Milano)

Dott. Francesco Rossi (delegato AIPaC, Az. Osp. RN Cardarelli, Napoli)

Dott. Raffaele Scalpone (Presidente AID, Osp. INI, Grottaferrata, Roma)

Dott. Gianni Tofini (delegato AID, Osp. INI, Grottaferrata, Roma)

Prof.ssa Mariella Trovati (delegato SID, Università degli Studi di Torino)

Dott.ssa Martina Zaninotto (delegato SIBioC, Az. Osp. di Padova)

in Italy, according to the reference system promoted by the International Federation of Clinical Chemistry. Change to reporting HbA_{1c}, new units, how to relate old and new units, timeline for the change and definition of the analytical goals are the main issues dealt with.

Premessa

La misura dell'emoglobina glicata (HbA_{1c}) è molto utilizzata in pazienti con diabete melito, soprattutto al fine di monitorare il controllo glico-metabolico a medio-lungo termine (1,2). Tale prassi è il risultato di diversi studi clinici randomizzati, i più famosi dei quali sono il Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) e l'UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) (3,4), i quali hanno provato che vi è una stretta correlazione tra il grado di

Abbreviazioni usate nel testo

ADA	American Diabetes Association
ADAG	A1c-Derived Average Glucose
AID	Associazione Italiana per la Difesa dei Diabetici
AIPaC	Associazione Italiana Patologia Clinica
AMD	Associazione Medici Diabetologi
DCCT	Diabetes Control and Complication Trial
eAG	estimated Average Glucose
EASD	European Association for the Study of Diabetes
FAND	Associazione Italiana Diabetici
FIMMG	Federazione Italiana Medici di Famiglia
IDF	International Diabetes Federation
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry
IRMM	Institute for Reference Methods and Materials
ISO	International Organization for Standardization
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program
OSDI	Operatori Sanitari di Diabetologia Italiani
SIBioC	Società Italiana di Biochimica Clinica e di Biologia Molecolare Clinica
SID	Società Italiana di Diabetologia
SIEDP	
/ISPED	Società Italiana di Endocrinologia e di Diabetologia Pediatrica
SIMeL	Società Italiana di Medicina di Laboratorio
SIMG	Società Italiana di Medicina Generale
VEQ	Valutazioni Esterne di Qualità

controllo glicemico, valutato in base ad una serie di misure dell'HbA1c, ed il rischio dello sviluppo e della progressione delle complicanze croniche del diabete.

Naturalmente, affinché il dato dell'HbA1c sia universalmente utilizzabile, occorre che le misure siano standardizzate, ed in quest'ottica dal 1995 la Federazione Internazionale di Chimica Clinica (IFCC) ha promosso le attività di un gruppo di lavoro che affrontasse il problema (IFCC WGHbA1c).

In seguito alle attività del gruppo è ora disponibile un metodo ufficiale di riferimento (5), sono stati prodotti e resi disponibili due materiali primari di riferimento (6), è stata implementata una rete internazionale di laboratori di riferimento (7), sono state definite le equazioni generali ("master equations") per convertire i risultati ottenuti con il sistema di riferimento IFCC nei risultati allineati al sistema dello National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) (8). Tutti i produttori di sistemi/reagenti sono stati coinvolti nell'allineamento al sistema di riferimento, e saranno presto disponibili materiali secondari di riferimento, in collaborazione con l'ente europeo che ha già in deposito i materiali primari, cioè l'Institute for Reference Methods and Materials (IRMM).

Per cercare di adottare una strategia comune nell'implementazione del nuovo sistema di riferimento, a maggio del 2007 un gruppo di esperti rappresentativi delle principali Società Scientifiche direttamente coinvolte nella tematica [American Diabetes Association (ADA), European Association for the Study of Diabetes (EASD), International Diabetes Federation (IDF) ed IFCC] ha preso posizioni precise sulla standardizzazione, sulle unità di misura da adottare e sull'eventualità di riportare, accanto al dato dell'HbA1c, un valore di glicemia media stimata sulla base dei risultati di uno studio clinico allora in corso (A1c-Derived Average Glucose) (ADAG). Le conclusioni della riunione hanno portato alla pubblicazione di un documento di consenso (9) i cui punti principali sono i seguenti:

- 1) Tutti i risultati delle misure dell'HbA1c dovranno essere standardizzati su scala mondiale, includendo il sistema di riferimento e le modalità di referenziazione.
- 2) Il nuovo sistema di riferimento della IFCC rappresenta l'unico strumento per implementare la standardizzazione della misurazione dell'HbA1c.
- 3) I risultati dell'HbA1c dovranno essere riportati in tutto il mondo utilizzando le unità di misura IFCC (mmol/mol) e le unità derivate NGSP (%), utilizzando la equazione generale IFCC-NGSP per effettuare la conversione.

4) Accanto al risultato dell'HbA1c potrà essere riportato un dato di glicemia media, calcolato a partire dal dato dell'HbA1c, quando saranno validati i criteri di accettabilità dello studio clinico ADAG.

5) Tutti i valori di HbA1c riportati in qualità di traguardi di controllo glicemico che compariranno nelle linee guida cliniche dovranno essere espressi in unità IFCC (mmol/mol), in unità NGSP (%) ed in termini di glicemia media stimata (estimated Average Glucose) (eAG).

Successivamente alla pubblicazione di questo documento, a Milano si è tenuto un secondo incontro tra esponenti della IFCC ed i rappresentanti delle aziende del diagnostico. In tale incontro sono state concordate ulteriori implementazioni temporali, successivamente pubblicate (10), e che possono essere così riassunte:

- a) Tutti i produttori di diagnostici si allineeranno al sistema di riferimento IFCC entro il 31 dicembre 2009.
- b) Il nome del test sarà "HbA1c" (non "A1c", come già in voga soprattutto negli USA).
- c) Tutti gli strumenti che saranno introdotti sul mercato dopo il primo gennaio 2011 esprimeranno il risultato della misura in unità IFCC (mmol/mol) ed in unità derivate, allineate al sistema di riferimento americano NGSP, cioè in unità %.
- d) I sistemi di misura non riporteranno, unitamente al risultato della misura dell'HbA1c, il valore della glicemia media stimata, calcolabile sulla base dei risultati dello studio ADAG, lasciando ai professionisti di laboratorio la possibilità di refertare anche questo dato attraverso l'utilizzo dei sistemi informatici di laboratorio.
- e) I materiali di controllo che dovranno essere usati nelle Valutazioni Esterne di Qualità (VEQ) dovranno essere commutabili ed avere un valore di HbA1c assegnato mediante il metodo di riferimento IFCC. Nei programmi di VEQ dovrà anche essere chiaramente definito il limite per l'errore totale accettabile.
- f) Il gruppo di studio IFCC sarà a disposizione dei produttori di diagnostici per essere di supporto nella fase di allineamento al sistema di riferimento IFCC.

La fase che resta ora da affrontare riguarda l'implementazione, a livello degli utilizzatori finali (laboratori di analisi, centri per la cura del diabete, medici di medicina generale e pazienti), di questo nuovo sistema di riferimento. A tal scopo è stato costituito il presente gruppo di lavoro, che ha ritenuto necessario definire una serie di obiettivi che sono sotto indicati, per proporre, per ognuno di essi, alcune raccomandazioni.

Obiettivi del gruppo di lavoro

- a) Definire l'errore totale accettabile per la misura dell'emoglobina glicata.
- b) Esprimere la propria posizione in merito alla possibilità di refertare, insieme al valore dell'emoglobina glicata, anche quello di glicemia media calcolato tramite l'equazione dello studio ADAG.
- c) Decidere quali unità di misura adottare per la refertazione dell'emoglobina glicata.
- d) Decidere le fasi e la tempistica del processo di implementazione della standardizzazione a livello nazionale.
- e) Definire le strategie per avviare la campagna di informazione.

Errore totale accettabile per la misura dell'emoglobina glicata

La definizione del traguardo relativo all'errore totale per un test di laboratorio può essere effettuata sulla base dei dati di variabilità biologica, sullo stato dell'arte dei metodi in uso per la misura e sulla base di criteri di utilità clinica. Scegliendo questo ultimo approccio, si possono proporre raccomandazioni di medicina basata sull'evidenza, partendo dagli esiti (outcomes) dello studio DCCT (3) nel quale i pazienti in cattivo controllo glicemico presentavano tipicamente valori di HbA1c > 8%, mentre nei pazienti in buon controllo glicemico i valori dovrebbero essere < 7%.

Considerando tali traguardi, si arriva a concludere che il traguardo per l'errore totale della misura dell'HbA1c non dovrebbe superare $\pm 0.5\%$ di HbA1c in valore assoluto. Infatti, per classificare correttamente un individuo che abbia un valore "vero" di HbA1c pari a 7,5%, l'errore della misura non deve superare lo 0,5 % come valore assoluto (pari ad un errore totale relativo di 6,7 %) al fine di evitare che tale individuo, sulla base del valore della sua HbA1c, sia classificato come un paziente con scarso controllo glicemico (HbA1c > 8,0%) oppure come un paziente diabetico ben controllato (<7,0%).

Poiché l'errore totale di una singola misura deriva dalla somma tra l'imprecisione e lo scostamento (bias) dal valore vero (11), ne deriva che diverse combinazioni di imprecisione e scostamento possono soddisfare tale limite (ad es. CVa = 3,0% e bias = 1, 8%; oppure CVa = 1,0% e bias = 5,1%). Viene tuttavia condivisa la raccomandazione che l'imprecisione sia contenuta, possibilmente entro il limite del 2% (12).

Raccomandazione N. 1

1. Il traguardo dell'errore totale è del 6,7% (espresso in termini di frazione percentuale sul valore assoluto di HbA1c).

2. L'imprecisione del metodo, valutata sul lungo periodo, deve essere contenuta entro il 2%.
3. La partecipazione a programmi di valutazione esterna di qualità nei quali vengono utilizzati materiali commutabili e con valori di HbA1c assegnati mediante il metodo di riferimento IFCC rappresenta il modo corretto per poter valutare di quanto le misure effettuate rispondano ai requisiti di errore totale appena definiti.

Refertazione della glicemia media calcolata in base al valore dell'emoglobina glicata

Concettualmente, poter convertire un valore di HbA1c in un equivalente di glicemia media potrebbe migliorare la comprensione e l'interpretazione del risultato stesso dell'HbA1c. Uno studio clinico recentemente concluso (13) ha proposto di introdurre come parametro una glicemia media stimata sulla base del risultato di HbA1c, coniando l'acronimo eAG (estimated Average Glucose). Si ritiene tuttavia che tale studio soffra di una serie di limitazioni, quali la mancata inclusione di adolescenti, donne in gravidanza e pazienti nefropatici, oltre a soggetti di origine asiatica. Inoltre, i limiti fiduciarci della glicemia media stimata sarebbero così ampi da rendere l'utilizzo di tale dato di scarso valore. Infine, a differenza di altri parametri di laboratorio calcolati (ad esempio la velocità di filtrazione glomerulare calcolata in base a concentrazioni di creatinina sierica, sesso ed età del soggetto, oppure la frazione LDL-colesterolo calcolata da colesterolo totale, colesterolo-HDL e trigliceridi), la semplice trasformazione dell'HbA1c in eAG attraverso un'equazione che non include altri parametri ma solo fattori numerici, non aggiunge alcuna informazione supplementare al dato stesso dell'HbA1c che possa essere di utile supporto alla clinica.

Raccomandazione N. 2

La refertazione della glicemia media stimata sulla base dell'HbA1c, attraverso l'equazione proposta a conclusione dello studio ADAG (13) è soggetta a troppe limitazioni perchè se ne possa consigliare l'utilizzo sistematico.

Unità di misura e nuovi numeri per l'emoglobina glicata

Il nuovo sistema di riferimento IFCC permette di misurare direttamente e specificatamente la porzione dell'emoglobina che è glicata, in particolare gli esapeptidi terminali delle catene beta dell'emoglobina. In conseguenza della definizione precisa dell'anality, è stata proposta l'introduzione di nuove unità di misura (mmol/mol) essendo le precedenti (%) non allineate con il sistema internazionale delle unità di misura (S.I.) (14). L'adozione del nuovo sistema di

riferimento IFCC, oltre a comportare un cambio di unità di misura, comporta quindi nuovi intervalli di riferimento, come mostrato di seguito:

Intervallo di riferimento per soggetti non diabetici (allineato al DCCT): 4,0 - 6,0%

Intervallo di riferimento per soggetti non diabetici (allineato all'IFCC): 20 - 42 mmol/mol

La relazione tra le due unità di misura, ricavata dalla pubblicazione citata (8), è la seguente:

$$\text{HbA1c "allineata DCCT" (\%)} = (0,0915 \times \text{HbA1c "allineata IFCC" (mmol/mol)}) + 2,15$$

La correlazione tra i valori dell'HbA1c, quando espressi nelle relative unità di misura, viene esemplificata nella Tab. 1.

L'aspetto rilevante che va sottolineato è che la standardizzazione secondo il sistema di riferimento IFCC riduce l'incertezza del risultato finale, perchè la successiva trasformazione del risultato con l'equazione prima menzionata introduce una ulteriore incertezza, che è stata anche valutata (15) e successivamente dimostrata (16). Ad esempio, se un campione misurato col sistema IFCC presenta un valore di HbA1c pari a 53 mmol/mol ed a tale valore si associa una incertezza di 0,42 mmol/mol (pari allo 0,8 %), la successiva trasformazione in unità NGSP/DCCT aumenterà l'incertezza a 0,47 mmol/mol (pari allo 0,9%). L'aumento dell'incertezza è piccolo, ma non trascurabile.

Un ulteriore vantaggio che deriva dall'utilizzo delle unità di misura in mmol/mol è che si ottiene una amplificazione numerica di circa 10 volte e che quindi piccoli cambiamenti dell'HbA1c dovrebbero risultare maggiormente identificabili.

Raccomandazione N. 3

1. L'HbA1c deve essere misurata con metodi calibrati secondo il sistema di riferimento IFCC.
2. Il risultato deve essere riportato in unità mmol/mol ed in unità derivate %, usando l'equazione di conversione sopra riportata.
3. Nel referto di laboratorio, per comodità degli utilizzatori, il valore di HbA1c sarà espresso, per un periodo limitato di tempo, in primis con le unità convenzionali (%), seguite dalle unità IFCC (mmol/mol). Successivamente le unità convenzionali saranno abbandonate.

Fasi e tempistica

A partire dal primo gennaio 2010 i risultati dell'HbA1c saranno espressi sia in unità allineate al sistema DCCT (%), che in unità standardizzate IFCC (mmol/mol).

A partire dal primo gennaio 2012 i risultati dell'HbA1c saranno refertati solamente in unità IFCC (mmol/mol).

Campagna di informazione

Allo scopo di garantire che il passaggio al nuovo sistema di riferimento IFCC avvenga in maniera sincrona ed uniforme su tutto il territorio nazionale è necessario avviare una campagna informativa rivolta a tutti i soggetti interessati (medici di laboratorio, medici di medicina generale, diabetologi e pazienti diabetici in primis, ma anche tutti i medici specialisti in qualche misura coinvolti nella gestione del paziente diabetico).

Tale campagna sarà gestita in modo sinergico da tutte le società scientifiche o associazioni coinvolte nella stesura del presente documento e con tutti i mezzi informativi oggi disponibili secondo i modi, i tempi e le disponibilità di ciascuna di esse, ma coerentemente con la tempistica di passaggio al nuovo sistema di riferimento IFCC (es: comunicazioni ai soci, relazioni ai congressi, articoli su riviste, testi ad hoc).

Il board scientifico del presente documento si rende disponibile, se necessario, a produrre materiale specifico per supportare i soggetti coinvolti nel programma di divulgazione/informazione.

Materiale specifico sarà prodotto per l'uso da parte dei pazienti diabetici.

Conclusioni

I professionisti di laboratorio potranno chiedere alle ditte produttrici di kit diagnostici le evidenze dell'allineamento dei loro sistemi al nuovo sistema di riferimento IFCC, per verificare anche a livello di produzione l'allineamento del metodo al sistema di riferimento e la relativa incertezza.

Essi potranno quindi verificare e monitorare il loro allineamento mediante la partecipazione costante a programmi di valutazione esterna di qualità che utilizzino materiali di controllo commutabili e con titolo assegnato dal metodo di riferimento, utilizzando il limite dell'errore totale prima definito quale traguardo analitico.

Si auspica pertanto che l'adozione delle raccomandazioni segnalate nel presente documento, unitamente ad una adeguata opera di sorveglianza, possa contribuire significativamente a ridurre la variabilità inter-laboratorio nella misura dell'emoglobina glicata, fornendo quindi un miglior servizio alle cure dei pazienti.

Ringraziamenti

Si ringraziano la Dott.ssa Renata Paleari (Università degli Studi di Milano) e la Dott.ssa Paola Masuccio (Università degli Studi di Torino) per il loro

Tabella 1. Corrispondenza tra i valori attuali dell'HbA1c, allineati secondo il sistema NGSP, ed i valori standardizzati IFCC.

valori attuali (allineati al DCCT) %	valori nuovi (allineati all'IFCC) mmol/mol
4,0	20
5,0	31
6,0	42
7,0	53
8,0	64
9,0	75
10,0	86

contribuito alla prima riunione del gruppo GLAD. Si ringrazia il Prof. Mauro Panteghini (Università degli Studi di Milano) per gli utili consigli.

Mini-glossario

Allineamento. Procedura per mezzo della quale due metodi analitici differenti producono gli stessi risultati sui medesimi campioni, quando sono calibrati con un materiale di calibrazione commutabile.

Analita. Sostanza che è l'oggetto della misura col metodo analitico che si sta utilizzando.

Commutabilità. Proprietà per la quale campioni artificiali (quali materiali di controllo liofilici, soluzioni di calibrazione ed altro) si comportano come i campioni biologici (plasma, sangue, etc.) nei test di confronto tra diverse metodiche analitiche. Se i materiali sono commutabili, possono essere utilizzati per allineare tra loro due diverse metodiche analitiche, senza che si introducano scostamenti sistematici.

Errore totale. È la differenza tra ogni singola misura ed il "valore vero" della sostanza che si vuole misurare in un campione biologico. L'errore totale è funzione del metodo impiegato per la misurazione, ed è funzione della precisione e della esattezza del metodo secondo l'equazione: $E_t = [\text{scostamento sistematico}] \pm k \times [\text{deviazione standard}]$ dove "scostamento sistematico" e "deviazione standard" sono l'espressione numerica degli errori generati da inesattezza ed imprecisione, e "k" dipende dalla probabilità prescelta, ossia dalla incidenza di valori di E_t che si desidera siano inclusi (per $P=0,95$ k vale 1,65). L'accuratezza di un metodo ne definisce l'errore totale.

Esattezza. Errore sistematico, per il quale i risultati sono sistematicamente superiori od inferiori al

"valore vero". Si esprime in termini di scostamento sistematico (bias).

Imprecisione. Errore casuale, per il quale i risultati sono casualmente e simmetricamente distribuiti attorno al valore centrale. Si esprime in termini di deviazioni standard (valore assoluto) o di coefficiente di variazione (valore percentuale).

Incerteza. Intervello di valori all'interno dei quali si colloca il "valore vero" dell'analita. È possibile quantificarla solo se sono definiti tutti i componenti del sistema di riferimento.

Materiali di riferimento. Sono di due tipi: a) materiali di riferimento primari (in genere costituiti dalle sostanze pure oggetto della misura analitica); b) materiali di riferimento secondari (campioni di sangue o siero, generalmente stabilizzati sotto forma di prodotti liofilizzati). Le proprietà dei materiali di riferimento sono state definite nello standard ISO 15194.

Metodo di riferimento. Una procedura analitica di laboratorio che è stata accuratamente messa a punto e validata, e che fornisce risultati caratterizzati da un'incerteza adeguata rispetto all'uso. Lo standard ISO 15193 ne definisce i requisiti minimi di conformità.

Sistema di riferimento. È l'insieme dei metodi e dei materiali di riferimento tra loro correlati nella catena della tracciabilità metrologica.

Standardizzazione. È la procedura di calibrazione di un metodo analitico mediante l'utilizzo di materiali di calibrazione che abbiano un titolo assegnato da un metodo di riferimento, all'interno di un sistema di riferimento.

BIBLIOGRAFIA

1. Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis and management of diabetes mellitus. Clin Chem 2002; 48: 436-72.
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care 2004;27(Suppl 1):S15-35.
3. DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993;329:977-86.
4. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998;352:837-53.
5. Jeppsson JO, Kobold U, Barr J, et al. Approved IFCC reference method for the measurement of HbA1c in human blood. Clin Chem Lab Med 2002;40:78-89.
6. Finke A, Kobold U, Hoelzel W, Weykamp C, Miedema K, Jeppsson JO. Preparation of a candidate primary reference material for the international standardisation of HbA1c determinations. Clin Chem Lab Med 1998;36:299-308.
7. Weykamp C, John WG, Mosca A, et al. The IFCC reference measurement system for HbA1c: a 6-year progress report. Clin Chem 2008;54:240-8.

8. Hoelzel W, Weykamp C, Jeppsson JO, et al. IFCC reference system for measurement of hemoglobin A1c in human blood and the national standardization schemes in the United States, Japan, and Sweden: a method-comparison study. *Clin Chem* 2004;50:166-74.
9. Consensus statement. Consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1C measurement. *Diabetes Care* 2007;30:2399-400.
10. Report. Implementation of standardization of HbA1c measurement. *Clin Chem Lab Med* 2008;46:573-574.
11. Ottomano C, Ceriotti F, Galeazzi M, et al. Linee guida per gestione dei programmi di Controllo di Qualità Interno. *Biochimica clinica* 2008;32:102-21.
12. Goodall I, Colman PG, Schneider HG, McLean M, Barker G. Desirable performance standards for HbA1c analysis – precision, accuracy and standardisation. *Clin Chem Lab Med* 2007;45:1083-1097.
13. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ for the A1c-Derived Average Glucose Study Group. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care* 2008;31:1-6.
14. Nordin G, Dybkaer R. Recommendation for term and measurement unit for “HbA1c”. *Clin Chem Lab Med* 2007;45:1081-2.
15. Geistanger A, Arends S, Berding C, et al. Statistical methods for monitoring the relationship between the IFCC reference measurement procedure for hemoglobin A1c and the designated comparison methods in the United States, Japan, and Sweden. *Clin Chem* 2008;54:1379-85.
16. Linters-Westra E, Slingerland RJ. Hemoglobin A1c determination in the A1c-Derived Average Glucose (ADAG) study. *Clin Chem Lab Med* 2008;46:1617-23.

Questo articolo è stato originariamente pubblicato su Biochim Clin 2009;33:258-61. Viene qui ripubblicato con il permesso dell'Editore di Biochimica Clinica e della Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica (SIBioC); viene contemporaneamente pubblicato anche in G It Diabetol Metab 2009;29:184-188.



Documento di consenso sul ruolo della prima colazione nella ricerca e nel mantenimento della buona salute e del benessere

Gruppo di Lavoro Intersocietario*
giuseppe.marelli@aovimercate.org
fatati.giuseppe@tiscali.it

Parole chiave: Prima colazione, documento di consenso

Key words:
Breakfast, consensus document

Il Giornale di AMD, 2009;12:90-100



Summary

Associations between regular breakfast consumption and well-being are being reported by several epidemiological and clinical studies. However, a conspicuous proportion of the population either skips breakfast or devours a rapid and nutritionally inappropriate meal. The incidence of this unhealthy habit increases from infancy to adolescence to, notably, adult age. Based on this notion, the Nutrition Foundation of Italy (NFI) gathered a group of experts belonging to several medical societies involved in human nutrition. Aim of the group was to prepare a consensus document on the role of breakfast in attaining health and well-being.

The main conclusions are as follows. (a) Following the night fast, breakfast provides the energy necessary to the morning activities (by increasing intellectual and physical performance) and to the whole day (by augmenting the overall quality of the diet). (b)

The caloric load of breakfast, i.e. approximately 15-20% of the daily intake, does not increase the risk of exceeding the daily energy allowance, if framed within an individual's needs and lifestyle. Conversely, regular breakfast consumption is associated with the amelioration of several metabolic parameters of cardiovascular risk, such as a reduction of LDL cholesterol and of triglyceridemia; a control of oxidative processes and of insulin and glucose metabolism; and lower risk of becoming overweight.

(c) Further, complex carbohydrates ingested at breakfast, e.g. with bread, crispy toast-like bread, biscuits, and ready-to-eat cereals, shape the meal as low glycemic index, modulate satiety, and, consequently, control hunger. This effect allows for better management of the subsequent caloric intake, at meals. (d) The advantageous effects of breakfast translate into a significantly lower risk of developing cardiovascular disease and diabetes, recorded in subjects who habitually have breakfast. (e) Moreover, regular breakfast consumers exhibit higher levels of intake of fiber, calcium, vitamins, and minerals and lower intakes of fat, cholesterol, and total calories.

Breakfasts which include the consumption of typical Italian or Mediterranean foods (bread, biscuits, crispy toast-like bread) with (or rotating with) other items such as ready-to-eat cereals, baked products, or jams and creams together with milk, yogurt, or fruits are equally appropriate if their compositions are in line with age, gender, and lifestyle.

A correct alternation of the different breakfast models favors the adoption of this healthful habit, with salubrious short- and long-term consequences on health and well-being.

Introduzione ed obiettivi del documento

L'abitudine a consumare regolarmente la prima colazione si associa ad un migliore stato di salute e di benessere a tutte le età: lo dimostra un numero crescente di evidenze scientifiche.

* Gruppo di Lavoro Intersocietario

Carlo Agostoni, Pasquale Di Pietro - Società Italiana di Pediatria
Claudio Cricelli, Ovidio Brignoli - Società Italiana di Medicina Generale
Giuseppe Fatati - Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica
Marcello Giovannini, Enrica Riva - Società Italiana di Nutrizione Pediatrica

Lorenzo Iughetti - Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica

Giuseppe Marelli - Associazione Medici Diabetologi
Marisa Porrini - Società Italiana di Nutrizione Umana
Carlo Maria Rotella - Società Italiana Obesità

Con la collaborazione di: Giuseppe Mele - Federazione Italiana Medici Pediatri

Con il coordinamento di: Andrea Poli - Nutrition Foundation of Italy
Franca Marangoni - Nutrition Foundation of Italy

che, raccolte in differenti Paesi del mondo e nell'ambito di stili alimentari molto differenti tra loro.

Sia i risultati delle revisioni sistematiche della letteratura sia le indagini statistiche condotte su campioni di popolazione documentano tuttavia come il primo pasto della giornata sia in realtà il più sottovalutato, e spesso sia del tutto dimenticato.

L'esame complessivo di 47 studi osservazionali svolti sia negli Stati Uniti che in Europa, sulle abitudini alimentari relative alla colazione, rivela infatti che circa il 10-30% dei bambini e degli adolescenti di tutti i Paesi considerati "salta" regolarmente la prima colazione stessa, e che questa scorretta abitudine è sempre più frequente passando dall'infanzia all'età adulta (Rampersaud et al., 2005).

Secondo una ricerca Eurisko del 2005 la situazione nel nostro Paese non è migliore. Sebbene il 90% della popolazione dichiara infatti di "fare la prima colazione", solo poco più del 30% consuma un pasto adeguato dal punto di vista quantitativo e qualitativo prima di affrontare la giornata; la maggior parte degli adulti si limita ad un caffè al bar, o al massimo ad un cappuccino. Si osserva inoltre sempre più la tendenza a consumare la colazione al di fuori del contesto domestico e conviviale, in piedi e frettolosamente, ed a curare sempre meno la qualità degli ingredienti che la compongono. Un'ulteriore indagine del 2007, condotta sempre da Eurisko su un campione della popolazione italiana, conferma questi risultati, ed evidenzia che l'abitudine, la fretta e la mancanza di appetito sono tra le cause principali del "non fare colazione".

Il numero delle pubblicazioni scientifiche che sottolinea la necessità di una maggiore attenzione alla prima colazione, ai suoi componenti ed alle sue modalità di consumo, ai fini del mantenimento della salute e del benessere è invece, come si ricordava, in progressivo e continuo aumento.

Con l'obiettivo di esaminare le più recenti evidenze scientifiche sull'argomento, di valutarle criticamente e di trarne indicazioni da diffondere ai medici, agli operatori sanitari ed al grande pubblico, NFI - Nutrition Foundation of Italy, ha riunito un gruppo di esperti, rappresentanti delle principali società mediche attente agli effetti salutistici della nutrizione umana, cui ha chiesto di collaborare alla preparazione ed allo sviluppo di un Consensus Document sull'argomento.

Significato nutrizionale, funzionale e metabolico della prima colazione

Al termine del periodo di digiuno notturno, la prima colazione ha innanzitutto la funzione di fornire la disponibilità energetica necessaria per affron-

tare le attività della mattina e, più in generale, della giornata. Un effetto diretto dell'omissione del primo pasto è infatti il peggioramento della performance nelle prime ore della giornata stessa, che nei bambini si manifesta con una minore capacità di concentrazione e di resistenza durante l'esercizio fisico (Cueto, 2001; Vermorel et al., 2003; Fanjiang & Kleinman, 2007).

Una prima colazione adeguata è invece associata, per esempio, ad un miglioramento della capacità di memorizzazione, del livello di attenzione, della capacità di risoluzione di problemi matematici e della comprensione durante la lettura e all'ascolto; il miglioramento di tali parametri di performance non riguarda solo il periodo immediatamente successivo all'assunzione della colazione, ma si estende alle ore successive, e si osserva anche nell'adulto (Bellisle 2004; Mahoney et al., 2005; Rampersaud 2005; Benton & Parker 1998, Smith, 1999).

Sono almeno due i meccanismi biologici mediante i quali la prima colazione può modulare favorevolmente la funzione cerebrale: mantenendo il rifornimento di nutrienti indispensabili per il sistema nervoso centrale e, a lungo termine, migliorando l'apporto nutrizionale complessivo della dieta, che è a sua volta un determinante importante dell'efficienza dei processi cognitivi (Pollit & Mathews, 1998).

I risultati di studi controllati suggeriscono che una prima colazione regolare migliori inoltre molti parametri metabolici, correlati essenzialmente al rischio cardiovascolare ma anche allo stato di salute e benessere generale dell'individuo (Ruxton & Kirk, 1997; Affenito, 2007).

Il consumo regolare della prima colazione si associa infatti alla riduzione dei livelli plasmatici del colesterolo LDL, così come al controllo dei processi ossidativi a carico delle LDL stesse ed alla trigliceridemia. Questi ultimi effetti comportano una migliore sensibilità all'insulina ed una maggiore tolleranza al 5 glucosio in risposta ai pasti successivi ad una prima colazione (Farshchi et al., 2005).

I principali costituenti di una prima colazione equilibrata (i carboidrati e le fibre di cui sono ricchi soprattutto frutta, cereali e derivati) migliorano anche direttamente l'utilizzazione del glucosio e modulano la risposta insulinica. Ne deriva, tra l'altro, un maggiore senso di sazietà e l'assunzione di una minore quantità di calorie nei pasti successivi (Blom et al., 2005).

I minori valori di colesterolemia registrati in studi epidemiologici tra i consumatori regolari del primo pasto della giornata potrebbero associarsi anche all'elevato apporto di fibra spesso presente in una prima colazione a base di carboidrati, specie se con-

sumata nell'ambito di una dieta ricca di altre fonti di fibra; al controllo dei livelli della lipidemia concorrerebbero anche i ridotti livelli di assunzione giornaliera di grassi associati ad una dieta bilanciata che comprenda quattro pasti quotidiani (compresa appunto la prima colazione) (Ruxton & Kirk, 1997; Matthys et al., 2007).

Prima colazione, appetito e sazietà

I carboidrati complessi comunemente consumati a colazione, sotto forma di pane, fette biscottate, biscotti, cereali pronti per la prima colazione, influenzano il rilascio e l'attività di ormoni, detti incretine, come il GIP (gastric inhibitory peptide), il GLP-1 (glucagon-like peptide-1) e la colecistochinina (CCK), coinvolti a vario titolo nella regolazione postprandiale della sazietà e anche della glicemia (Druce & Bloom, 2006; Bornet et al., 2007).

Nella prima colazione tipica è inoltre presente anche una significativa quota proteica e lipidica (essenzialmente apportata dal latte ed i suoi derivati). Grazie anche a questi componenti, dotati di documentata efficacia nel controllare la grelinemia, e quindi l'appetito (Foster-Schubert et al., 2008), l'effetto saziante della prima colazione è in genere marcato. Proteine e lipidi concorrono inoltre a ridurre l'indice glicemico dei carboidrati consumati, e quindi la risposta glicemica postprandiale. La riduzione delle oscillazioni della glicemia, conseguente alle modificazioni metaboliche descritte, si associa tra l'altro ad una riduzione dello stress ossidativo, come mostrano recenti dati (Ceriello et al., 2008).

A tutto ciò si aggiunge l'osservazione che il consumo di cibo nelle prime ore della giornata, con la prima colazione, ha già di per sé un potere saziante particolarmente marcato, che permette di controllare e ridurre la quantità totale di energia assunta durante la giornata (Cho et al., 2003).

Abitudine alla prima colazione e rischio di sovrappeso ed obesità

Le linee guida italiane per una corretta alimentazione (INRAN, 2003) suggeriscono di assumere con la prima colazione circa il 15-20% delle calorie giornaliere (il 15% se la colazione è abbinata ad uno spuntino di metà mattina, il 20% in caso contrario). Contrariamente a quanto spesso si ritiene, queste quote caloriche non aumentano il rischio di eccedere l'apporto energetico giornaliero totale raccomandato: numerosi studi dimostrano infatti che i consumatori regolari di prima colazione sono meno predisposti al sovrappeso e all'obesità, e che anche

gli adolescenti normopeso che saltano spesso la prima colazione vanno più facilmente incontro all'aumento dell'indice di massa corporea in età adulta (Affenito et al., 2005; Roblin et al., 2007; Dubois et al., 2008; Timlin et al., 2008). Anche uno studio prospettico condotto a partire dagli anni '60 su più di 24.000 ragazzi americani di età compresa tra gli 11 e i 18 anni ha permesso di rilevare come alla riduzione della frequenza del consumo della prima colazione si associ un aumento dell'indice di massa corporea (Siega-Riz et al., 1998).

Un dato più recente emerge da un progetto (EMOVO), per il quale sono stati reclutati 35.000 studenti olandesi della scuola secondaria (13-16 anni), allo scopo di indagare quali abitudini di vita correlassero maggiormente con l'indice di massa corporea. Ebbene, l'abitudine a "saltare" regolarmente la prima colazione è risultata essere maggiormente associata al sovrappeso del consumo di bevande alcoliche, e perfino dell'inattività fisica, soprattutto tra i soggetti più giovani (Croezen et al., 2007).

Risultati analoghi sono forniti da alcuni studi prospettici condotti su popolazioni di adulti. Tra gli uomini con più di 46 anni di età partecipanti all'Health Professionals Follow-up Study, coloro che consumavano regolarmente la prima colazione, assumendo più di tre pasti nell'arco della giornata, andavano incontro ad un rischio minore di un incremento ponderale significativo (0,5 kg) nei 10 anni di osservazione (van der Heijden et al., 2007). Ancora, secondo uno studio di coorte inglese condotto tra uomini e donne con più di quarant'anni di età, coloro che assumono una percentuale maggiore di calorie a colazione hanno un indice di massa corporea medio più basso, e vanno incontro ad un aumento di peso più contenuto nei 5 anni successivi (Purslow et al., 2008).

Prima colazione, salute e patologie croniche

Numerose osservazioni epidemiologiche confermano che la ricca serie di favorevoli effetti metabolici associati al consumo regolare della prima colazione (sul profilo lipidico, sulla tolleranza al glucosio e sul sovrappeso/obesità) si traduce anche in una significativa riduzione del rischio di malattie cardiovascolari e di diabete mellito tra i soggetti che consumano con regolarità questo pasto (Kaplan et al., 1987; Li et al., 2003; Kochar et al., 2007).

Questo è particolarmente vero se la prima colazione comprende cereali e frutta.

Mentre gli studi osservazionali relativi agli effetti favorevoli della prima colazione, quindi, sono ormai numerosi e di buona concordanza nei risultati, gli

studi randomizzati di intervento pubblicati fino ad oggi sullo stesso tema sono nettamente meno numerosi, per lo più a breve termine e condotti su piccoli gruppi di popolazione.

Gli studi di intervento disponibili, comunque, confermano i benefici della prima colazione, specie se ricca di cereali ed a base di carboidrati a basso indice glicemico, nella riduzione di fattori di rischio per le malattie cardiovascolari e per il diabete, come la glicemia, l'insulinemia, la colesterolemia e il sovrappeso, fornendo quindi ulteriore supporto alla comprensione ed alla definizione degli effetti favorevoli di questa abitudine alimentare (Keim et al., 1997; Kleemola et al., 1999; Warren et al., 2003; Farshchi et al., 2005).

La prima colazione e la qualità generale della dieta

La prima colazione può contribuire al controllo dei fattori di rischio delle malattie croniche (specie le cardiovascolari) anche influenzando, sia direttamente che indirettamente, la composizione della dieta in generale. Una ricca serie di studi osservazionali dimostra infatti che i consumatori regolari della prima colazione assumono macro e micronutrienti in quantità più adeguate rispetto ai soggetti che non hanno questa abitudine.

Più fibra, calcio, vitamine, minerali e meno grassi, colesterolo e calorie totali sembrano caratterizzare, nello specifico, il profilo nutrizionale di chi fa regolarmente la prima colazione. Al contrario l'abitudine a "saltare" la prima colazione stessa correla con una maggiore probabilità di mancato raggiungimento dei livelli di assunzione raccomandati di specifici micronutrienti con tutti pasti della giornata, indipendentemente dalla fortificazione dei prodotti che la compongono (Stanton et al., 1989; Nicklas et al., 1993; Ruxton & Kirk 1999).

La qualità e la quantità dei nutrienti forniti con la prima colazione sembrano essere particolarmente rilevanti in alcuni periodi della vita, come l'infanzia e l'adolescenza. I ragazzi che "saltano" la prima colazione tendono ad assumere bassi livelli di micronutrienti: le carenze legate alla mancanza del primo pasto non vengono infatti in genere compensate con gli altri pasti della giornata. I risultati del Bogalusa Heart Study, per esempio, mostrano che la maggior parte dei bambini di 10 anni che non faceva la prima colazione non raggiungeva i 2/3 delle quantità di vitamine A, B6, D, riboflavina, folati, calcio, ferro, magnesio, fosforo e zinco raccomandate come standard di riferimento (Nicklas et al., 2000).

Anche l'assunzione di fibra, associata agli alimen-

ti di origine vegetale come la frutta e i cereali, soprattutto integrali, è in media maggiore tra coloro che consumano regolarmente la prima colazione (Lang & Jebb, 2003).

Modelli di prima colazione

I dati fino a qui riportati e discussi consentono di affermare che la prima colazione, se consumata con regolarità, favorisce la riduzione del rischio di patologie di varia natura. Tuttavia va ricordato che solamente un'assunzione di nutrienti bilanciata rispetto ai fabbisogni individuali, ed al modello di stile di vita adottato, può avere un effetto positivo sulla salute e nella prevenzione di patologie cronico-degenerative.

Come già ricordato, nella realtà si osserva una riconosciuta tendenza all'incremento progressivo del "salto" della prima colazione nelle nostre società.

Le raccomandazioni volte alla promozione della prima colazione stessa debbono quindi considerare e curare molti aspetti che condizionano sia l'adozione che il mantenimento di questa abitudine alimentare.

È tuttavia almeno altrettanto importante promuovere il mantenimento di un ritmo adeguato dei pasti, possibilmente in ambito familiare, e tenere nella debita considerazione anche quei fattori che possono, da un punto di vista pratico, favorire il mantenimento e la promozione di questa abitudine. Tra questi fattori un ruolo importante, specie tra i bambini e gli adolescenti, è giocato dalla sua accettabilità e piacevolezza, sul piano sia del gusto che della presentazione visiva, così come dalla varietà delle scelte alimentari proposte.

Un'ulteriore complessità, nella stesura di un messaggio educativo relativo alla prima colazione, nasce anche dal fatto che i modelli di prima colazione che vengono proposti dalla maggior parte degli studi scientifici pubblicati sono contestualizzati entro stili di vita ed abitudini di tipo anglosassone e nordeuropeo. È opinione del panel che sia necessario, in tale contesto, promuovere un numero ampio di modelli di prima colazione, di composizione il più possibile varia, che permetta di combinare le indicazioni che vengono dalle evidenze sperimentali disponibili con le tradizioni alimentari (anche recenti) prevalenti nel nostro Paese. Un simile approccio può probabilmente contribuire a rinforzare un'abitudine (quella della prima colazione, appunto) il cui effetto positivo sembra addirittura superare quello legato alla sua sola composizione.

I punti seguenti, in particolare, vanno considerati con attenzione:

1. l'equilibrio dei nutrienti nel quadro di una variazione dei modelli della prima colazione in un

periodo di tempo di sufficiente ampiezza (almeno una settimana). La prima colazione non va infatti presentata come un modello stereotipato, perché costituisce un pasto vero e proprio, in analogia a pranzo e cena, che non sono modelli unici, ma variano la propria composizione secondo la combinazione delle differenti scelte alimentari, dei gusti e della preferenza alimentare del momento, nel rispetto di abitudini e tradizioni differenti.

2. l'equilibrio dei nutrienti nel contesto di tutti i pasti della giornata, a sua volta inserito, come si ricordava, in un contesto "periodico".
3. l'adeguatezza di assunzione di nutrienti in relazione al livello di attività fisica nel corso della giornata e nel rispetto di ogni stile di vita individuale.

Da queste osservazioni derivano i seguenti concetti:

1. la prima colazione è parte integrante di uno schema di dieta equilibrato. Oltre alla regolazione del senso di fame e di sazietà nel corso della giornata, essa deve in primo luogo sopperire all'esigenza dell'organismo di fare fronte alle richieste energetiche dopo il digiuno notturno.
2. la prima colazione deve prevedere fonti energetiche di rapido utilizzo unitamente a fonti a dismissione più lenta, per prevenire l'ipoglicemia ed il senso di fame reattivi, e modulare il senso di sazietà sia nell'immediato (fino al pasto successivo) ma anche nel corso dell'intera giornata. Non solo carboidrati a differente indice glicemico, quindi, ma anche proteine e grassi entrano necessariamente nel modello ottimale, per la loro capacità di influenzare e prolungare il senso di sazietà. La presenza di alimenti diversi favorisce anche l'assunzione di quantità non trascurabili di micronutrienti. In questo contesto, non è escluso a priori lo spuntino di metà mattina, nel rispetto dei fabbisogni dettati dalla attività fisica e dallo stile di vita in genere.
3. in età pediatrica, la prima colazione va sostenuta anche per il particolare ruolo che essa sembra avere da un punto di vista epidemiologico come "marker" (causa od effetto) di una situazione nella quale meno frequentemente si assiste poi allo sviluppo di sovrappeso ed obesità.
4. Una prima colazione vissuta come abitudine "piacevole" nell'ambito del "contesto familiare" è un requisito essenziale per il suo mantenimento in età pediatrica e adolescenziale, e crea ritorni positivi in termini di gratificazione ed aspettativa piacevole e rassicurante; l'effetto di una tale abitudine si estende, come è dimostrato per tutti

i pasti regolarmente consumati in famiglia, alla prevenzione di stati di natura dismetabolica e di sovrappeso.

In un simile contesto, è evidente che vari sono e debbono essere i modelli di prima colazione proponibili.

Di seguito si riporta, con intenti essenzialmente esemplificativi, una serie di esempi riferiti ad un soggetto con un fabbisogno calorico giornaliero attorno alle 2.000 Kcal, nei quali alimenti tipici della tradizione alimentare italiana e mediterranea (pane, biscotti, fette biscottate) sono affiancati (o alternati) ad altri prodotti quali i cereali pronti per la prima colazione, i prodotti da forno, gli spalmabili (marmellate e creme), unitamente a latte o yogurt (Tabelle). Lo stesso modello può essere utilizzato per adulti di sesso maschile, con maggiore fabbisogno calorico, aumentando le quantità dei singoli alimenti del 10-20% circa; in bambini di età attorno a 8-10 anni il minore fabbisogno calorico (che richiederebbe una riduzione delle grammature consigliate) è probabilmente compensato dalla maggiore quota calorica che la colazione può fornire in questa fascia di età, e le quantità consigliate possono essere quindi mantenute invariate.

Per ogni modello è stato calcolato, e paragonato con gli apporti ed i rapporti ottimali suggeriti dai LARN (livelli di assunzione di nutrienti raccomandati per la popolazione Italiana) il contenuto di specifici nutrienti.

Si può facilmente osservare come le deviazioni, in assoluto relativamente piccole, dei singoli esempi di colazione presentati rispetto alle indicazioni dei LARN possano essere facilmente compensate da una rotazione degli stessi (adottando, in altre parole, modelli di colazione diversi nei diversi giorni della settimana) o mediante gli opportuni aggiustamenti delle scelte alimentari a pranzo o a cena.

Aspetti specifici della composizione della prima colazione

La quota proteica della prima colazione, negli esempi considerati, deriva soprattutto dal latte e dai suoi derivati (yogurt). La qualità nutrizionale di queste proteine è elevata.

Anche la quota lipidica della prima colazione deriva in larga parte dal latte e dai derivati. La scelta di utilizzare prodotti parzialmente scremati condiziona in modo rilevante tale apporto; l'uso di latte o yogurt completamente scremati non appare, tranne che in condizioni particolari, opportuna. Una quota dei grassi della prima colazione può derivare anche da alimenti come i prodotti da forno ed alcuni spal-

mabili. È importante considerare che la natura e gli effetti metabolici dei grassi cambiano a seconda che si considerino i grassi saturi (più abbondanti negli alimenti di origine animale) o i grassi monoinsaturi e polinsaturi (più abbondanti nel regno vegetale).

Un discorso più attento meritano i prodotti contenenti cioccolato. Considerando che la frazione lipidica del cioccolato stesso è in genere ricca di monoinsaturi, e che tra i saturi prevale lo stearico (a limitato impatto metabolico) e che, d'altra parte, il gusto del cioccolato aumenta la piacevolezza della colazione, e quindi la probabilità di un suo mantenimento nel tempo, è ragionevole ritenere che l'uso di prodotti che lo contengono, nell'ambito della suggerita rotazione dei modelli della prima colazione, non vada considerata negativamente. In ogni caso va sempre prestata grande attenzione alla qualità complessiva dei grassi assunti con la dieta e in particolare ai grassi parzialmente idrogenati a conformazione trans, i cui effetti negativi per la salute sono stati ampiamente dimostrati (Hunter, 2006; Mozaffarian & Willett, 2007).

Una prima colazione equilibrata, poi, dovrebbe essere costituita per il 50% circa delle calorie complessive da carboidrati (Preziosi et al., 1999; LG 2003).

Insieme alla frutta, i prodotti a base di cereali (pane, biscotti, fette biscottate, cereali pronti per la prima colazione) rappresentano la principale fonte di questi nutrienti. Gli zuccheri semplici forniscono energia facilmente disponibile per cominciare la giornata, mentre i carboidrati complessi e a più lento assorbimento contenuti nei cereali, soprattutto integrali, garantiscono la riserva energetica per le ore successive (Truswell, 2002; Bjork et al., 2003).

Anche per categorie particolari che devono controllare l'assunzione di glucidi (per es. i pazienti diabetici) un aumento dei livelli di assunzione di carboidrati attraverso i prodotti a lento assorbimento (tipo i cereali pronti ricchi di fibra) non sembra influenzare la risposta glicemica nella immediata fase postprandiale (Clark et al., 2006).

Nei già citati studi anglosassoni e nord-europei il consumo di cereali integrali pronti per la prima colazione è stato associato a vantaggi in termini di prevenzione di specifiche patologie croniche (Djoussè & Graziano, 2007; Kochar et al., 2007). L'analisi dei dati raccolti nell'ambito del già ricordato Physicians' Health Study ha per esempio dimostrato una riduzione del rischio di mortalità per cause cardiovascolari di circa il 20% tra i soggetti di età compresa tra i 40 e gli 84 anni che assumevano una porzione al giorno di cereali pronti per la prima colazione, soprattutto se integrali (Liu et al., 2003).

I ragazzi e gli adulti che consumano cereali pron-

ti da colazione hanno un maggiore apporto di carboidrati con la dieta ed un minore apporto di grassi (come percentuale delle calorie totali), e assumono livelli di micronutrienti (come il ferro, soprattutto se i cereali sono fortificati) più vicini a quelli raccomandati (Galvin et al., 2003; Barton et al., 2005), favorendo indirettamente l'assunzione di calcio e latte (Song et al., 2006).

Tutti gli esempi proposti includono comunque l'assunzione di latte (o yogurt) e quindi di calcio. Questo effetto è di particolare interesse nutrizionale, alla luce della marcata tendenza di bambini ed adolescenti ad abbandonare precocemente il consumo di latte a colazione a favore di altri alimenti di minore completezza nutrizionale: secondo dati ISTAT (2003) un bambino su 5 smette di assumere latte già a partire dai 6 anni, escludendo dalla dieta quindi una fonte importante di calcio, indispensabile per la crescita.

Conclusioni

Il ruolo della prima colazione nell'ambito di un'alimentazione sana ed equilibrata è confermato da numerose osservazioni scientifiche, essenzialmente di natura epidemiologica, ma integrate anche da una significativa quota di studi di intervento, che suggeriscono benefici in parte diretti ed in parte mediati dai macro e micro nutrienti che essa apporta.

Il consumo regolare di una prima colazione, che apporti il 15-20% delle calorie giornaliere, è infatti associato ad una maggiore probabilità di raggiungere i livelli raccomandati di consumo di alcuni micronutrienti e ad una riduzione del rischio di sviluppare obesità, eventi cardiovascolari e diabete, probabilmente grazie al controllo di alcuni importanti fattori di rischio di queste condizioni.

L'assunzione della prima colazione da parte dei bambini e degli adolescenti sembra inoltre esercitare effetti favorevoli a breve termine sulla performance scolastica.

Oggi pane, biscotti, fette biscottate e cereali pronti per la prima colazione rappresentano la fonte principale di carboidrati complessi della prima colazione. Il latte ed i suoi derivati (il cui consumo va quindi "protetto" e mantenuto nel tempo) rappresentano la fonte principale di proteine e lipidi.

Una intelligente rotazione dei modelli di prima colazione, basata sugli esempi qui presentati e discussi, facilita l'abitudine ad assumere regolarmente una prima colazione completa, con i conseguenti effetti favorevoli sull'efficienza psicofisica ed al senso di sazietà nelle ore successive ed il raggiungimento degli effetti protettivi di carattere generale sulla salute dell'organismo che la prima colazione comporta.

BIBLIOGRAFIA

Affenito SG, Thompson DR, Barton BA, Franko DL, Daniels SR, Obarzanek E, Schreiber GB, Striegel-Moore RH. Breakfast consumption by African-American and white adolescent girls correlates positively with calcium and fiber intake and negatively with body mass index. *J Am Diet Assoc.* 2005;105(6):938-45.

Affenito SG. Breakfast: a missed opportunity. *J Am Diet Assoc.* 2007;107(4):565-9.

Barton BA, Eldridge AL, Thompson D, Affenito SG, Striegel-Moore RH, Franko DL, Albertson AM, Crockett SJ. The relationship of breakfast and cereal consumption to nutrient intake and body mass index: the National Heart, Lung, and Blood Institute Growth and Health Study. *J Am Diet Assoc.* 2005;105(9):1383-9.

Bellisle F. Effects of diet on behaviour and cognition in children. *Br J Nutr.* 2004;92 Suppl 2:S227-32.

Benton D, Parker PY. Breakfast, blood glucose, and cognition. *Am J Clin Nutr* 1998;67(suppl):772S-8S.

Björck I, Elmståhl HL. The glycaemic index: importance of dietary fibre and other food properties. *Proc Nutr Soc.* 2003;62(1):201-6.

Blom WA, Stafleu A, de Graaf C, Kok FJ, Schaafsma G, Hendriks HF. Ghrelin response to carbohydrate-enriched breakfast is related to insulin. *Am J Clin Nutr.* 2005;81(2):367-75.

Bornet FR, Jardy-Gennetier AE, Jacquet N, Stowell J. Glycaemic response to foods: impact on satiety and long-term weight regulation. *Appetite.* 2007;49(3):535-53.

Ceriello A, Esposito K, Piconi L, Ihnat MA, Thorpe JE, Testa R, Boemi M, Giugliano D. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. *Diabetes.* 2008;57(5):1349-54.

Cho S, Dietrich M, Brown CJ, Clark CA, Block G. The effect of breakfast type on total daily energy intake and body mass index: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Am Coll Nutr.* 2003;22(4):296-302.

Clark CA, Gardiner J, McBurney MI, Anderson S, Weatherspoon LJ, Henry DN, Hord NG. Effects of breakfast meal composition on second meal metabolic responses in adults with Type 2 diabetes mellitus. *Eur J Clin Nutr.* 2006;60(9):1122-9.

Croezen S, Visscher TL, Ter Bogt NC, Veling ML, Haveman-Nies A. Skipping breakfast, alcohol consumption and physical inactivity as risk factors for overweight and obesity in adolescents: results of the E-MOVO project. *Eur J Clin Nutr.* 2007. [Epub ahead of print].

Cueto S. Breakfast and performance. *Public Health Nutr.* 2001;4(6A):1429-31.

Djoussé L, Gaziano JM. Breakfast cereals and risk of heart failure in the physicians' health study I. *Arch Intern Med.* 2007 Oct 22;167(19):2080-5.

Druce M, Bloom SR. The regulation of appetite. *Arch Dis Child.* 2006;91(2):183-7.

Dubois L, Girard M, Potvin Kent M, Farmer A, Tatone-Tokuda F. Breakfast skipping is associated with differences in meal patterns, macronutrient intakes and overweight among preschool children. *Public Health Nutr.* 2008; 18:1-10.

Fanjiang G, Kleinman RE. Nutrition and performance in children. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2007;10(3):342-7.

Farshchi HR, Taylor MA, Macdonald IA. Deleterious effects of omitting breakfast on insulin sensitivity and fasting lipid profiles in healthy lean women. *Am J Clin Nutr.* 2005;81(2):388-96.

Foster-Schubert KE, Overduin J, Prudom CE, Liu J, Callahan HS, Gaylinn BD, Thorne MO, Cummings DE. Acyl and total ghrelin are suppressed strongly by ingested proteins, weakly by lipids, and biphasically by carbohydrates. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(5):1971-9.

Galvin MA, Kiely M, Flynn A. Impact of ready-to-eat breakfast cereal (RTEBC) consumption on adequacy of micronutrient intakes and compliance with dietary recommendations in Irish adults. *Public Health Nutr.* 2003;6(4):351-63.

Hunter JE. Dietary trans fatty acids: review of recent human studies and food industry responses. *Lipids.* 2006 Nov;41(11):967-92.

ISTAT. Stili di vita e condizioni di salute (2005)

Kaplan GA, Seeman TE, Cohen RD, Knudsen LP, Guralnik J. Mortality among the elderly in the Alameda County Study: behavioral and demographic risk factors. *Am J Public Health.* 1987; 77(3):307-312.

Keim NL, Van Loan MD, Horn WF, Barbieri TF, Mayclin PL. Weight loss is greater with consumption of large morning meals and fat-free mass is preserved with large evening meals in women on a controlled weight reduction regimen. *J Nutr.* 1997; 127(1):75-82.

Kleemola P, Puska P, Vartiainen E, Roos E, Luoto R, Ehnholm C. The effect of breakfast cereal on diet and serum cholesterol: a randomized trial in North Karelia, Finland. *Eur J Clin Nutr.* 1999;53(9): 716-721.

Kochar J, Djoussé L, Gaziano JM. Breakfast cereals and risk of type 2 diabetes in the Physicians' Health Study I. *Obesity* 2007;15(12):3039-44.

Lang R, Jebb SA. Who consumes whole grains, and how much? *Proc Nutr Soc.* 2003;62(1):123-7.

Liu S, Sesso HD, Manson JE, Willett WC, Buring JE. Is intake of breakfast cereals related to total and cause-specific mortality in men? *Am J Clin Nutr.* 2003;77(3):594-599.

Mahoney CR, Taylor HA, Kanarek RB, Samuel P. Effect of breakfast composition on cognitive processes in elementary school children. *Physiol Behav.* 2005;85(5):635-45.

Matthys C, De Henauw S, Bellemans M, De Maeyer M, De Backer G. Breakfast habits affect overall nutrient profiles in adolescents. *Public Health Nutr.* 2007;10(4):413-21.

Mozaffarian D, Willett WC. Trans fatty acids and cardiovascular risk: a unique cardiometabolic imprint? *Curr Atheroscler Rep.* 2007 Dec;9(6):486-93

Nicklas TA, Bao W, Webber LS, Berenson GS. Breakfast consumption affects adequacy of total daily intake. *J Am Diet Assoc.* 1993;93:886-891

Nicklas TA, Reger C, Myers L, O'Neil C. Breakfast consumption with and without vitamin-mineral supplement use favorably impacts daily nutrient intake of ninth-grade students. *J Adolesc Health.* 2000;27: 314-321.

Obesità del bambino e dell'adolescente: consensus su prevenzione, diagnosi e terapia. 2006

Pollitt E, Mathews R. Breakfast and cognition: an integrative summary. *Am J Clin Nutr.* 1998;67(4):804S-813S.

Preziosi P, Galan P, Deheeger M, Yacoub N, Drewnowski A, Herberg S. Breakfast type, daily nutrient intakes and vitamin and mineral status of French children, adolescents, and adults. *J Am Coll Nutr.* 1999;18(2):171-8.

Purslow LR, Sandhu MS, Forouhi N, Young EH, Luben RN, Welch AA, Khaw KT, Bingham SA, Wareham NJ. Energy intake at breakfast and weight change: prospective study of 6,764 middle-aged men and women. *Am J Epidemiol.* 2008;167(2):188-92.

Rampersaud GC, Pereira MA, Girard BL, Adams J, Metz JD. Breakfast habits, nutritional status, body weight, and academic performance in children and adolescents. *J Am Diet Assoc.* 2005;105(5):743-60.

Roblin L. Childhood obesity: food, nutrient, and eating-habit trends and influences. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2007;32(4):635-45

Ruxton CH, Kirk TR. Breakfast: a review of associations with measures of dietary intake, physiology and biochemistry. *Br J Nutr.* 1997;78(2):199-213

Siega-Riz AM, Popkin BM, Carson T. Trends in breakfast consumption for children in the United States from 1965-1991. *Am J Clin Nutr.* 1998; 67(suppl):748S-756S.

Smith AP. Breakfast cereal consumption and subjective reports of health. *Int J Food Sci Nutr.* 1999 Nov;50(6):445-9.

Song WO, Chun OK, Kerver J, Cho S, Chung CE, Chung SJ. Ready-to-eat breakfast cereal consumption enhances milk

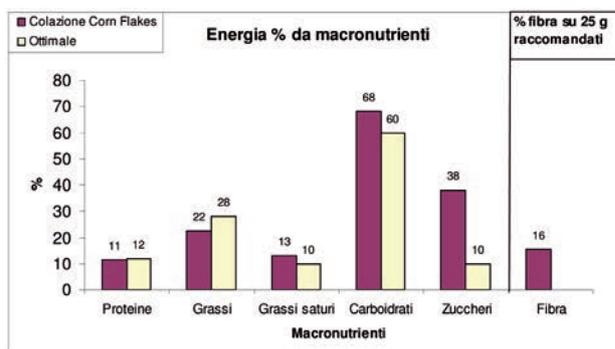
and calcium intake in the US population. *J Am Diet Assoc.* 2006;106(11):1783-9.
 Stanton JL Jr, Keast DR. Serum cholesterol, fat intake, and breakfast consumption in the United States adult population. *J Am Coll Nutr.* 1989;8(6):567-572.
 Timlin MT, Pereira MA, Story M, Neumark-Sztainer D. Breakfast eating and weight change in a 5-year prospective analysis of adolescents: Project EAT (Eating Among Teens). *Pediatrics.* 2008 Mar;121(3):e638-45.
 Truswell AS. Cereal grains and coronary heart disease. *Eur J Clin Nutr.* 2002;56(1):1-14

van der Heijden AA, Hu FB, Rimm EB, van Dam RM. A prospective study of breakfast consumption and weight gain among U.S. men. *Obesity* 2007;15(10):2463-9.
 Vermorel M, Bitar A, Vernet J, Verdier E, Coudert J The extent to which breakfast covers the morning energy expenditure of adolescents with varying levels of physical activity *Eur J Clin Nutr* 2003; 57:310-315.
 Warren JM, Henry CJ, Simonite V. Low glycemic index breakfasts and reduced food intake in preadolescent children. *Pediatrics.* 2003 Nov;112(5):e414.

ESEMPI DI PRIMA COLAZIONE

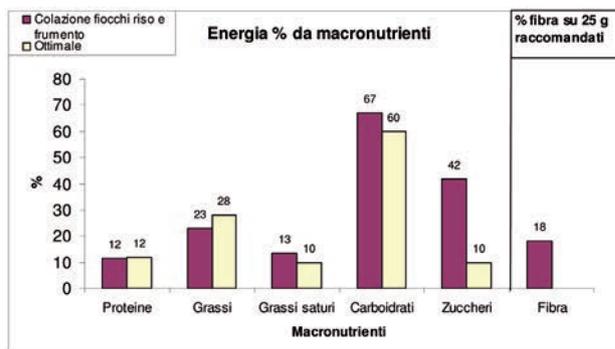
Latte/yogurt intero (200 ml), cereali tipo corn flakes (30 g), mela (150 g)

Valori nutrizionali	Colazione Corn Flakes	% dell' Intake raccomandato	Intake raccomandato
Energia (kcal)	301	15	2000
Energia (kJ)	1266		
Proteine (g)	8,60	14	60
Carboidrati (g)	51,30	17	300
(di cui zuccheri) (g)	28,50	57	50
Lipidi (g)	7,52	12	62
(di cui saturi) (g)	4,39	20	22
Fibra (g)	3,90	16	25



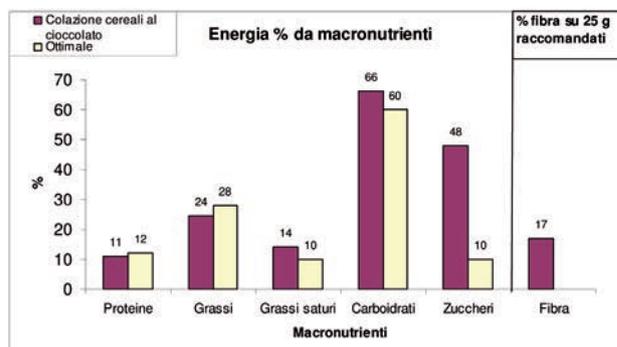
Latte/yogurt intero (200 ml), cereali fiocchi di riso e frumento (30 g), mela (150 g)

Valori nutrizionali	Colazione Corn Flakes	% dell' Intake raccomandato	Intake raccomandato
Energia (kcal)	298	15	2000
Energia (kJ)	1255		
Proteine (g)	8,60	14	60
Carboidrati (g)	50,04	17	300
(di cui zuccheri) (g)	31,23	62	50
Lipidi (g)	7,64	12	62
(di cui saturi) (g)	4,45	20	22
Fibra (g)	4,53	18	25



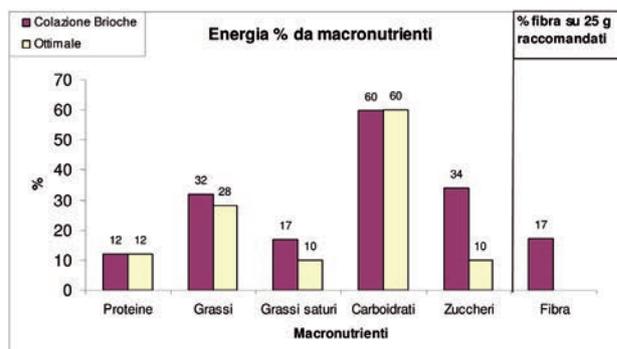
Latte/yogurt intero (200 ml), cereali al cioccolato (30 g), mela (150 g)

Valori nutrizionali	Colazione Corn Flakes	% dell' Intake raccomandato	Intake raccomandato
Energia (kcal)	304	15	2000
Energia (kJ)	1277		
Proteine (g)	8,50	14	60
Carboidrati (g)	50,42	17	300
(di cui zuccheri) (g)	36,45	73	50
Lipidi (g)	8,27	13	62
(di cui saturi) (g)	4,79	22	22
Fibra (g)	4,22	17	25



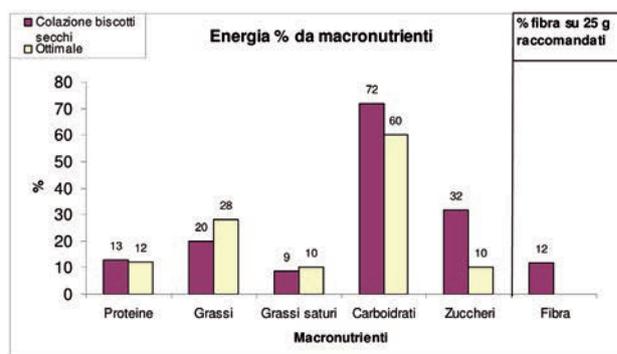
Latte/yogurt ps (200 ml), brioche non farcita (50 g), mela (150 g)

Valori nutrizionali	Colazione Corn Flakes	% dell' Intake raccomandato	Intake raccomandato
Energia (kcal)	372	19	2000
Energia (kJ)	1556		
Proteine (g)	11,10	19	60
Carboidrati (g)	55,50	19	300
(di cui zuccheri) (g)	31,60	63	50
Lipidi (g)	13,20	21	62
(di cui saturi) (g)	6,99	31	22
Fibra (g)	4,25	17	25



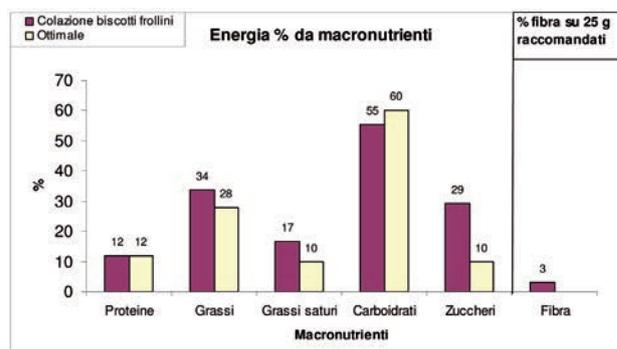
Latte/yogurt ps (200 ml), biscotti secchi (52,2 g), spremuta (100 ml)

Valori nutrizionali	Colazione Corn Flakes	% dell' Intake raccomandato	Intake raccomandato
Energia (kcal)	349	17	2000
Energia (kJ)	1461		
Proteine (g)	11,15	19	60
Carboidrati (g)	62,58	21	300
(di cui zuccheri) (g)	27,66	55	50
Lipidi (g)	7,72	12	62
(di cui saturi) (g)	3,38	15	22
Fibra (g)	2,98	12	25



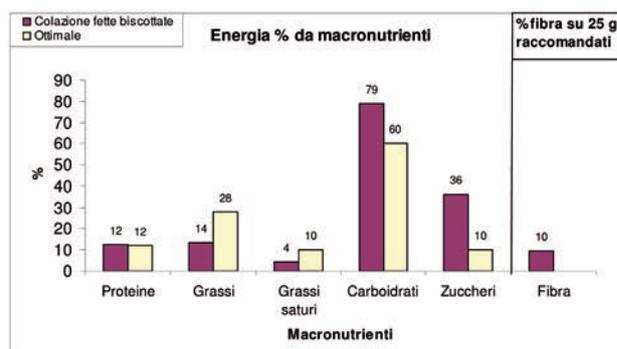
Latte/yogurt ps (200 ml), frollini (52,2 g), spremuta (100 ml)

Valori nutrizionali	Colazione Corn Flakes	% dell' Intake raccomandato	Intake raccomandato
Energia (kcal)	378	19	2000
Energia (kJ)	1582		
Proteine (g)	11,70	20	60
Carboidrati (g)	74,66	25	300
(di cui zuccheri) (g)	34,26	69	50
Lipidi (g)	5,70	9	62
(di cui saturi) (g)	1,75	8	22
Fibra (g)	2,41	10	25



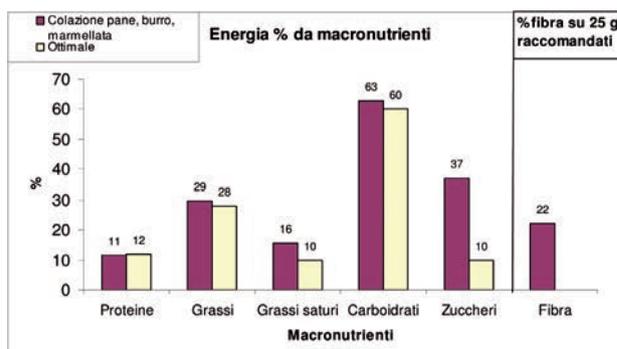
Latte/yogurt ps (150 ml), fette biscottate (50 g), marmellata (30 g) spremuta (100 ml)

Valori nutrizionali	Colazione Corn Flakes	% dell' Intake raccomandato	Intake raccomandato
Energia (kcal)	388	19	2000
Energia (kJ)	1625		
Proteine (g)	11,56	19	60
Carboidrati (g)	53,76	18	300
(di cui zuccheri) (g)	28,44	57	50
Lipidi (g)	14,56	23	62
(di cui saturi) (g)	7,23	33	22
Fibra (g)	0,78	3	25



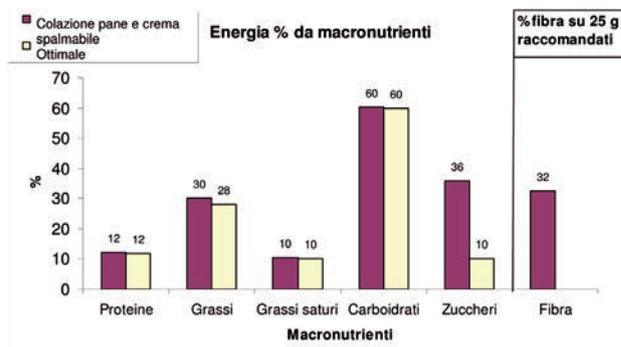
Latte/yogurt ps (125 ml), pane grano duro (50 g), burro (10 g), marmellata (30 g) spremuta (100 ml)

Valori nutrizionali	Colazione Corn Flakes	% dell' Intake raccomandato	Intake raccomandato
Energia (kcal)	359	18	2000
Energia (kJ)	1503		
Proteine (g)	10,28	17	60
Carboidrati (g)	56,60	19	300
(di cui zuccheri) (g)	33,30	67	50
Lipidi (g)	11,74	19	62
(di cui saturi) (g)	6,20	28	22
Fibra (g)	5,56	22	25



Latte/yogurt ps (125 ml), pane grano duro (50 g), crema spalmabile (al cioccolato, alla nocciola) (30 g), mela (200 g)

Valori nutrizionali	Colazione Corn Flakes	% dell' Intake raccomandato	Intake raccomandato
Energia (kcal)	388	19	2000
Energia (kJ)	1621		
Proteine (g)	11,79	20	60
Carboidrati (g)	58,48	19	300
(di cui zuccheri) (g)	34,88	70	50
Lipidi (g)	13,00	21	62
(di cui saturi) (g)	4,48	20	22
Fibra (g)	8,10	32	25



Latte/yogurt ps (220 ml), merendina ai cereali (30 g), mela (200 g)

Valori nutrizionali	Colazione Corn Flakes	% dell' Intake raccomandato	Intake raccomandato
Energia (kcal)	322	16	2000
Energia (kJ)	1346		
Proteine (g)	11,62	19	60
Carboidrati (g)	46,46	15	300
(di cui zuccheri) (g)	38,93	78	50
Lipidi (g)	10,8	17	62
(di cui saturi) (g)	5,28	24	22
Fibra (g)	4,78	19	25

