



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. Fogliani – **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:** G. Grosso – **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:** L. Monge – **Puglia:** F. Laviola – **Sardegna:** A. Gentilini – **Sicilia:** C. De Francesco – **Toscana:** F. Quadri – **Umbria:** S. Pocciati – **Veneto:** A. Morea

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

**CSR:** A. Arcangeli (*Direttore*), D. Cucinotta, A. Ceriello, S. De Cosmo, M. Gallo, U. Valentini, G. Vespasiani

### Gruppi a Statuto AMD:

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

### Gruppi Intersocietari

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

### Redazione

S. Gentile, A. De Micheli, A. Di Benedetto, L. Monge, G. Pipicelli  
D. Antenucci, A. De Monte, S. De Riu, M. Pennica, R.A. Rabini (*Collaboratori*)  
G. Corigliano (*Direttore Redazione Giornale di Aemmedi*)  
M. Maggini (*Istituto Superiore di Sanità*) – P. Pisanti (*Roma*)

**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](mailto: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 malattie metaboliche
- ricerca epidemiologica, clinica, sanitaria, traslazionale
- educazione terapeutica
- metodologia e formazione
- ricerca di AMD
- raccomandazioni, standards e linee guida
- documenti di consenso
- 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, 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](mailto: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 **conflitto di interesse** e un indirizzo di posta elettronica dell'Autore referente per la corrispondenza. I lavori inviati verranno sottoposti alla revisione di uno o più revisori e la loro accettazione è subordinata all'esecuzione di eventuali modifiche richieste e al parere conclusivo del Comitato di Redazione. Il file del lavoro deve essere corredato della foto (formato tessera su fondo chiaro, preferibilmente .jpg) 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.

La redazione si riserva il diritto di apportare modifiche formali al testo per uniformarlo allo stile della rivista, senza intervenire sui contenuti.

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

## Abbonamenti

Le richieste di abbonamento vanno indirizzate a Casa Editrice 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 Casa Editrice Idelson Gnocchi srl.

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

**Finito di stampare nel mese di marzo 2010.**

# AMD

*il giornale di*

# Rivista Ufficiale dell'Associazione Medici Diabetologi

PERIODICO DI APPROFONDIMENTO SCIENTIFICO, FORMAZIONE, MODELLI ASSISTENZIALI

## • Editoriale

*La Patologia Cerebrovascolare Ischemica del diabetico: dall'approccio clinico alle metodiche strumentali*

M. Zedde, G. Armentano

## • Gruppo di Studio Intersocietario ADI-AMD

*Raccomandazioni sul trattamento insulinico in nutrizione artificiale. I parte*

G. Fatati, F. Cortinovis, L. Fontana, S. Leotta, G. Marelli, E. Mirri, M. Parillo, M. Tagliaferri, F. Tomasi, C. Tubili

## • Attività diabetologica

*Il percorso formativo psicopedagogico AMD: Valutazione dell'efficacia formativa*

T. Bufacchi, P. Gentili, M. Agrusta, P. Di Berardino

## • Lavoro Originale

*Educazione terapeutica nel risk management del paziente diabetico: un'esperienza territoriale nei diabetici tipo 2*

M.C. Cimicchi, P. Saccò, T. Risolo, C. Percudani

## • Lavoro Originale

*LA FR.E.M.S. (FRrequency modulated Electro-Magnetic neural Stimulation): una nuova prospettiva terapeutica per la neuropatia diabetica dolorosa degli arti inferiori*

A. Iovino, D. Sinagra, C. Perrone, A. Magistro, F. Fasulo, B. Grassa, F. Brighina

## • Lavoro Originale

*Come ridurre il rischio cardiovascolare con stretto follow-up della sindrome metabolica in donne in menopausa: un risultato possibile*

M. Conti, D. Sinagra, C. Perrone

## • Editorial

*The vascular complications of diabetes mellitus in the cerebral territory: clinical and instrumental approach*

M. Zedde, G. Armentano

105

## • Study Group ADI-AMD

*Recommendations on insulin treatment during artificial nutrition*

G. Fatati, F. Cortinovis, L. Fontana, S. Leotta, G. Marelli, E. Mirri, M. Parillo, M. Tagliaferri, F. Tomasi, C. Tubili

111

## • Diabetological activity

*Training Course on Psychological skill of AMD: Evaluation of formative efficacy*

T. Bufacchi, P. Gentili, M. Agrusta, P. Di Berardino

115

## • Original Paper

*Therapeutic education and risk management in diabetic patients: an experience in type 2 outpatients*

M.C. Cimicchi, P. Saccò, T. Risolo, C. Percudani

118

## • Original Paper

*Frequency modulated Electron-Magnetic neural stimulation: a new therapeutic option for the painful neuropathy of lower limb.*

A. Iovino, D. Sinagra, C. Perrone, A. Magistro, F. Fasulo, B. Grassa, F. Brighina

123

## • Original Paper

*Reduce cardiovascular risk through close follow up of the metabolic syndrome during menopause in women: a possible goal*

M. Conti, D. Sinagra, C. Perrone

127

- **Lavoro Originale**

*Sostituzione di insulina con exenatide in pazienti con diabete mellito tipo 2 trattati con insulina e farmaci antidiabetici orali*

Grimaldi MS, Ciavarella A, Laffi G, Mustacchio A, Giangiulio S, Santacroce G

- **Original Paper**

*How substitute exenatide to insulin in type 2 diabetics treated with insulin and hypoglycemic oral drugs*

Grimaldi MS, Ciavarella A, Laffi G, Mustacchio A, Giangiulio S, Santacroce G

**130**

- **Lavoro Originale**

*Combinazione di rosiglitazone/metformina a dosi fisse rispetto alla metformina ad alto dosaggio nel diabete mellito tipo 2*

Peluso A, Passariello G, Boccia G, Mazo S, D'Alterio G, Del Prete A, Tramparulo A, Moniello G, Maio A, Coppola L, Passariello N

- **Original Paper**

*Effect of metformin and rosiglitazone fixed-dose combination compared with uptitrated metformin alone in type 2 diabetes mellitus.*

Peluso A, Passariello G, Boccia G, Mazo S, D'Alterio G, Del Prete A, Tramparulo A, Moniello G, Maio A, Coppola L, Passariello N

**135**

- **Lavoro Originale**

*La Gestione Integrata del Diabete Tipo 2 nel Distretto di Montecchio E. (AUSL di Reggio Emilia): il percorso diagnostico -terapeutico assistenziale e i dati al 1° follow-up.*

Michelini M, Bianconi L, Finardi L, Manicardi E, Borghi F, Galliani S, Capuano E, Lemmi M, Simoni I, Manicardi V

- **Original Paper**

*The Disease Management of diabetics in the Montecchio District (AUSL Reggio Emilia): the therapeutic diagnostic pathway and the data of the first follow-up*

Michelini M, Bianconi L, Finardi L, Manicardi E, Borghi F, Galliani S, Capuano E, Lemmi M, Simoni I, Manicardi V

**140**

- **Congressi delle Sezioni Regionali**

*XIX Congresso Intersocietario regionale AMD Abruzzo, SID Abruzzo-Molise 2009*

- **Original Paper**

*XIX Regional Meeting AMD Abruzzo, SID Abruzzo-Molise 2009*

**145**

# La Patologia Cerebrovascolare Ischemica del diabetico: dall'approccio clinico alle metodiche strumentali

M. Zedde, G. Armentano  
marialuisa.zedde@asmn.re.it  
giuseppearmentano@centrodea.it

S.C. Neurologia, Arcispedale Santa Maria  
Nuova Reggio Emilia  
Direttore Sanitario Centro Diabetologico DEA,  
Rossano Calabro

**Parole chiave:** Cerebrovascolare, Diabete, Ictus, Transcranico, Stenosi intracraniche  
**Key words:** Cerebrovascular, Diabetes, Stroke, Transcranial, Intracranial stenosis

Il Giornale di AMD, 2010;12:105-110



## Riassunto

*Le complicanze vascolari del diabete con localizzazione a livello del territorio cerebrale rappresentano una manifestazione importante della malattia, sia quantitativamente che per le elevate conseguenze sociali, spesso trascurata, sia dal punto di vista di un efficace percorso diagnostico-eziologico, sia da un punto di vista terapeutico, in termini di prevenzione secondaria. In particolare, il diabete si associa all'interessamento ateromatosico delle arterie intracraniche, che rende conto della maggior parte degli eventi, e che predispone ad un elevato rischio di recidiva. Tale patologia è adeguatamente studiabile con metodiche non invasive, sia neuroradiologiche sia neurosonologiche (Eco Color Doppler Transcranico).*

## Summary

*The vascular complications of diabetes mellitus in the cerebral territory are a relevant manifestation of this disease, both for the high prevalence and for the social consequences in terms of mortality and disability. Although of these considerations, cerebrovascular disease in diabetic patients is often neglected, both about the correct diagnostic pathway and the following treatment of secondary prevention. Mainly diabetes is associated with intracranial arteries atheromatosis, which accounts for the large majority of cerebrovascular events in these patients and correlates with an high risk of recurrences. This vascular bed can be nowadays easily studied by non-invasive techniques, both neuroradiological and neurosonological ones, namely Transcranial Colour Coded Sonography (TCCS).*

La patologia vascolare a carico del distretto intracranico è l'espressione un sito di complicanze sia macro- che microangiopatiche del diabetico relativamente meno studiate e considerate dal diabetologo, rispetto a sedi corporee più vicine al suo background e maggiormente monitorate, come quelle a carico dei distretti cerebro afferente extracranico, periferico degli arti inferiori e viscerale addominale. Anche il fatto che le complicanze del distretto cerebrale spesso determinano l'ospedalizzazione del paziente, contribuisce a rafforzare la convinzione che si tratti di una sede di danno potenziale sostanzialmente al di fuori delle possibilità di controllo, monitoraggio e prevenzione in un setting ambulatoriale, al di là delle misure generali di abbattimento del rischio cardiovascolare, comunque messe in atto.

Queste considerazioni hanno determinato almeno in parte un atteggiamento nei confronti di tale aspetto della patologia vascolare che non è confrontabile con l'attenzione, la consapevolezza e la dimestichezza con la fisiopatologia e con i percorsi preventivi e terapeutici, che viene riservata dal diabetologo agli altri distretti vascolari.

In maniera non dissimile dalle complicanze micro- e macroangiopatiche di altre sedi, anche quelle cerebrali sono suscettibili di indagine attraverso un percorso neurovascolare dedicato.

In particolare, il diabete è un fattore di rischio indipendente ben riconosciuto per ictus<sup>1</sup> già da tempo; inoltre tale condizione si associa ad una maggiore mortalità intraospedaliera sia per l'ictus ischemico che per quello emorragico<sup>2-5</sup>. Analogamente all'infarto miocardico, spesso l'ictus può essere la prima manifestazione che conduce alla diagnosi di diabete. Comunque, in qualsiasi paziente più elevati sono i valori glicemici in fase acuta e peggiore è la prognosi, sia in ambito cerebrale che cardiaco.

In particolare in ambito di "intensive care" il reperto di elevati valori glicemici in pazienti senza

precedente diagnosi di diabete costituisce un elemento prognostico più sfavorevole della preesistente diagnosi di diabete in pazienti con ictus cerebrale acuto<sup>6</sup>.

Il diabete rappresenta un fattore di rischio per ictus cerebrale ischemico in tutte le serie epidemiologiche e con un incremento del rischio relativo pressoché concordemente di 1.5-3.0<sup>7</sup>. Gli eventi cerebrovascolari determinano circa il 20% dei decessi nel paziente diabetico e vi sono alcune importanti differenze nel fenotipo dell'ictus fra pazienti diabetici e non diabetici. In particolare, nella popolazione diabetica vi è una ancora maggior prevalenza di ictus ischemico rispetto a quello emorragico, i sottotipi eziopatogenetici maggiormente in causa sono quello aterotrombotico e quello lacunare (che non equivale automaticamente ad una genesi microvascolare). La probabilità di recidiva di ictus dopo un primo evento inoltre è circa 2-3 volte superiore nei pazienti diabetici rispetto ai non diabetici, la disabilità e la durata dell'ospedalizzazione è maggiore e il tasso di sopravvivenza a 5 anni è solo del 20%<sup>7</sup>.

Come evidenziato dallo studio UKPDS, esiste una correlazione precisa, fra lo scompenso metabolico, espresso dai valori di emoglobina glicosilata e il rischio di eventi cerebrovascolari, con un OR di 1.37 per ogni incremento di 1 punto della HbA1c<sup>8</sup>. Lo studio UPKDS ci consente inoltre di ricavare un'altra osservazione, cioè che l'aver già presentato eventi cerebrovascolari rappresenta un fattore di rischio non modificabile ma ad ampio impatto per la recidiva, con un OR di 12.6.

La problematica dell'ictus nel paziente diabetico è stata affrontata inoltre dall'ESO (European Stroke Organization) che, oltre a confermare i dati epidemiologici già noti e precedentemente esposti, pone l'attenzione su un aspetto meno noto, cioè che *"There is an increased prevalence of diabetes among patients with intracranial vertebral, proximal middle cerebral and intracranial carotid artery atheromatous disease. On the other hand, extracranial carotid artery disease may not be a major cause of cerebral ischemia in diabetics, and only 28% of diabetics with a cerebral ischemic event have significant (> 50%) carotid stenosis"*<sup>9</sup>.

Un'altro elemento di sempre maggiore interesse è il ruolo della sindrome metabolica sia come fattore di rischio per ictus ischemico che come predittore di prognosi infausta<sup>10</sup>. Un dato suggestivo si evince dagli studi che hanno scomposto tale entità nelle singole componenti che la definiscono e ne hanno analizzato le varie combinazioni dal punto di vista del rischio relativo di eventi cerebrovascolari, con la conclusione che il maggior rischio è associato alla combinazione di iperglicemia, ipertensione arterio-

sa, ipertrigliceridemia, bassi livelli di HDL e aumento della circonferenza della vita, con un HR di 4.92<sup>11</sup>. Inoltre la presenza di sindrome metabolica si associa ad una maggiore insulino-resistenza (e quindi un minor tasso di successo) della trombolisi ev<sup>12</sup>.

Si è poi verificato recentemente un mutamento nosografico importante circa la definizione e la percezione della pericolosità dell'attacco ischemico transitorio (TIA). Infatti, la definizione classica di TIA del 1965 *"Un attacco ischemico transitorio è un deficit neurologico focale, improvviso, che dura meno di 24 ore, è di presunta origine vascolare ed è confinato ad un'area del cervello o dell'occhio perfusa da una specifica arteria"* risale ad un'epoca in cui non solo non era possibile alcun trattamento eziologico, ma non erano neanche proponibili le metodiche diagnostiche vascolari e neuroradiologiche attualmente disponibili. La nuova definizione proposta nel 2002 dal TIA Working Group è più precisa e più restrittiva: *"Un attacco ischemico transitorio è un breve episodio di disfunzione neurologica causata da una ischemia cerebrale o retinica focale, con sintomi clinici che caratteristicamente durano meno di 1 ora e senza evidenza di infarto cerebrale acuto"*<sup>13</sup>. Le due definizioni sono illustrate nella Fig. 1.

Secondo la nuova definizione sono da classificare come TIA solo episodi di disfunzione neurologica da ischemia cerebrale o retinica con durata inferiore ad un'ora e senza evidenza di danno cerebrale permanente.

Il possibile limite della più recente definizione risiede nel fatto che la categoria diagnostica cui attribuire il paziente dipende all'accuratezza degli esami effettuati.

<p><b>Definizione Classica</b> (Fourth Princeton Conference, 1965)</p> <p>Un attacco ischemico transitorio è un deficit neurologico focale, improvviso, che <b>dura meno di 24 ore</b>, è di presunta origine vascolare ed è confinato ad un'area del cervello o dell'occhio perfusa da una specifica arteria</p>
<p><b>Nuova Definizione proposta</b> (NEJM 2002;347: 1713-1716)</p> <p>Un attacco ischemico transitorio è un breve episodio di disfunzione neurologica causata da una ischemia cerebrale o retinica focale, con sintomi clinici che caratteristicamente durano <b>meno di 1 ora e senza evidenza di infarto acuto</b></p>

**Figura 1.** Definizione dell'attacco ischemico transitorio.

Alcuni TIA, caratterizzati da età avanzata del soggetto, presenza di ipertensione, emiparesi e durata prolungata, sono da considerare ad alto rischio per l'insorgenza di un ictus ischemico entro breve tempo. In particolare la durata superiore ad 1 ora si associa con maggiore frequenza all'evidenza con RMN e sequenze in DWI di danno cerebrale permanente: 71% per sintomi di durata fra 12 e 24 ore contro il 30% per la sintomatologia di durata inferiore ai 30 minuti<sup>14</sup>. Risulta comunque evidente da questi dati che molti degli eventi che con la vecchia definizione sarebbero stati identificati come TIA, sono in realtà associati alla presenza di una lesione ischemica ben reperibile con diagnostica appropriata.

Nel tentativo di tipizzare gli eventi dal punto di vista clinico, in relazione al rischio a breve termine di recidiva di ictus ischemico, sono nati alcuni scores di rischio, fra cui il primo è stato il California Score, validato in un setting di Pronto Soccorso con l'obiettivo di definire un rischio a 90 gg dall'evento e in cui la presenza di diabete conferisce di per sé 1 punto. Successivamente è stato elaborato e validato in un setting più ampio e variegato lo score ABCD, che definisce il rischio a 7 e 30 gg, ma che non vede comparire fra i suoi items il diabete. I due scores sono stati recentemente fusi nello score ABCD2, che definisce il rischio a 2, 30 e 90 gg e che vede ricomparire il diabete come fattore in grado di determinare 1 punto<sup>15</sup>. Gli items dello score ABCD2 sono illustrati nella Fig. 2 insieme alle classi di rischio di recidiva di ictus rivanti.

<b>ABCD<sup>2</sup></b>		
<i>(Age, Blood pressure, Clinical features, Duration of symptoms and Diabetes).</i>		
<small>Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huyh MN, Giles MF, Elkins JS, Bernstein AL, Sidney S. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. <i>Lancet</i> 2007;369:283-292.</small>		
• età:	≥60 anni	=1 punto
• pressione arteriosa:	≥140/90 mm Hg	=1 punto
• clinica:		
-deficit di linguaggio senza ipostenia		=1 punto
-ipostenia unilaterale		=2 punti
• durata:		
-10-59 minuti		=1 punto
-per durata ≥60 minuti		=2 punti
• diabete:		=1 punto
<b>Classi di rischio</b>		
<b>0 - 3</b> Identificano i soggetti a basso rischio (rischio a 2 giorni 1,0%)		
<b>4 - 5</b> Identificano soggetti a rischio moderato (rischio a 2 giorni 4,1%)		
<b>6 - 7</b> Identificano soggetti ad alto rischio (rischio a 2 giorni 8,1%)		

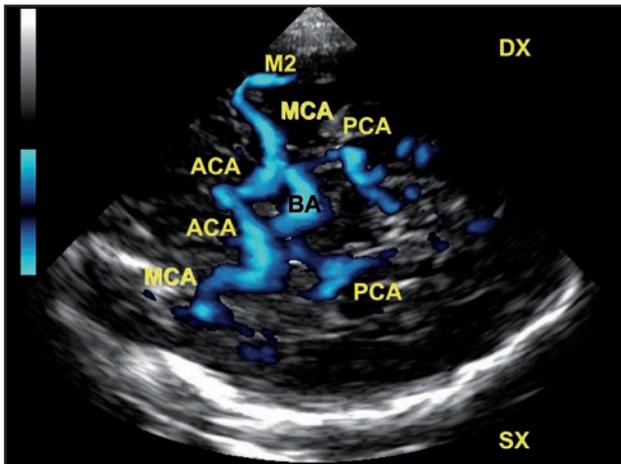
**Figura 2.** ABCD2 score per la valutazione del rischio di recidiva i ictus ischemico a breve termine.

Questo mutamento di considerazione della pericolosità del TIA è stato recepito dalle linee guida delle singole società scientifiche. Quelle italiane dello SPREAD 2007 confermano che "...il TIA deve essere considerato come un'emergenza medica ed essere valutato sempre con urgenza e con attenzione, alla stregua di un'angina instabile cerebrale...." (Raccomandazione 8.12 a -Grado D); infatti si prosegue indicando che "nel caso di un attacco ischemico transitorio recente, definito con sufficiente grado di certezza, è indicata la valutazione immediata in Ospedale" e "in pazienti con TIA a rischio moderato-alto di ictus (ABCD2 score ≥ 4) è indicato il ricovero ospedaliero" (Raccomandazione 8.12 b -G B)<sup>16</sup>.

Dal punto di vista diagnostico, oltre alla documentazione di una lesione cerebrale acuta in RMNa sequenze DWI, un altro elemento prognostico negativo è dato dal reperto di una quadro steno-occlusivo vasale (categoria eziopatogenetica Large Artery Atherosclerosis), se riferito alle arterie intracraniche<sup>17</sup>.

Questa considerazione, ultima di una lunga serie relativa alla valutazione in acuto dei pazienti con eventi cerebrovascolari, conduce alla questione cruciale della scelta della metodica di indagine vascolare. Se dal punto di vista dello studio del parenchima cerebrale le metodiche neuro-radiologiche sono sicuramente le uniche in grado di fornire le risposte adeguate, sul versante dello studio vascolare del macrocircolo vi sono molte limitazioni a tale approccio. Esse sono relative all'invasività di alcune tecniche, all'utilizzo di mezzo di contrasto, all'esposizione a radiazioni ionizzanti, alle controindicazioni spesso non valicabili, alla necessità di una complessa organizzazione logistica e tecnico-sanitaria (che rende meno facile l'accesso alla diagnostica neuroradiologica), all'impossibilità di eseguire controlli seriati nel breve periodo.

Le metodiche neurosonologiche da tempo hanno consentito di superare alcuni di questi limiti, risultando sicure, accessibili, eseguibili al letto del paziente, ripetibili, affidabili. L'Eco Color Doppler dei TSA, ha dimostrato di avere sensibilità e specificità sovrapponibili a quelle delle metodiche neuro radiologiche e comunque superiori al 90% rispetto al gold standard angiografico per stenosi carotidee in range chirurgico (> 70%)<sup>18</sup>, utilizzando criteri internazionalmente validati. Anche lo studio dei vasi intracranici con Eco Color Doppler Transcranico (TCCD) (esempio in Fig. 3), consente uno studio dinamico del poligono del Willis in tempo reale, fornendo informazioni anatomiche e soprattutto funzionali difficilmente acquisibili con altre metodiche. In questo modo è possibile definire correttamente le cause dell'evento vascolare in studio. È questo un approccio indispensabile per poter instaurare le



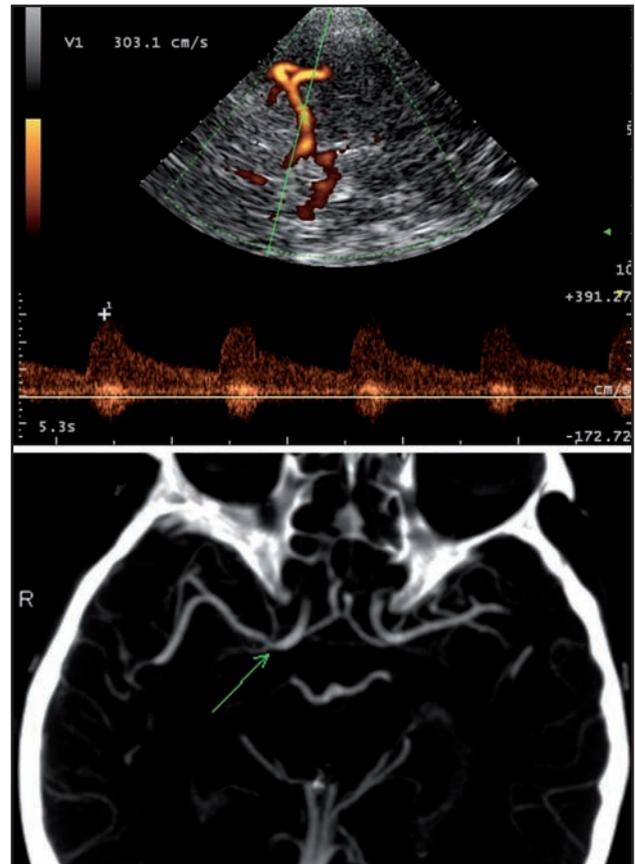
**Figura 3.**  
Eco Color Doppler intracranico.

più adeguate procedure terapeutiche e preventive, sia con la definizione del pattern occlusivo sia con la valutazione della fase di attività e del potenziale emboligeno delle lesioni vascolari che in quella dei vasi intracranici, ciò è possibile attraverso il monitoraggio diretto dei cosiddetti HITS (High Intensity Transient Signals), di significativa importanza sia nella definizione del rischio immediato e della pericolosità delle stenosi dei vasi extracranici<sup>19-20</sup>.

Lo studio delle arterie intracraniche assume particolare importanza per i pazienti con eventi vascolari cerebrali acuti e diabete mellito, essendo particolarmente frequente in tale categoria di pazienti l'ateromatosi intracranica come causa dell'evento stesso, talora in forma di vere e proprie stenosi. Infatti, l'aterosclerosi intracranica costituisce una causa importante di eventi cerebrovascolari non solo nella popolazione di razza asiatica o ispanica, ma anche in quella occidentale, sebbene sotto diagnosticata e sotto trattata (esempio in Fig. 4). Essa è una malattia grave, con tassi annuali di recidiva di stroke dal 4% al 24%<sup>21-26</sup>, diagnosticabili in maniera non invasiva con TCCD, MRA, CTA e in maniera invasiva con DSA, da ricercare in pazienti pluripeduncolari, con multipli fattori di rischio, diabetici e con incremento di Lp(a). In particolare, le metodiche neurosonologiche costituiscono uno strumento ideale di screening, analogamente al ruolo svolto dalle metodiche ecografiche negli altri distretti vascolari corporei<sup>27</sup>.

Inoltre la diagnostica di presenza di stenosi intracraniche in un paziente con TIA è particolarmente importante, dato che la sintomaticità di tali lesioni vascolari per TIA, piuttosto che per ictus conferisce un maggiore rischio di recidiva a breve termine<sup>28</sup>.

Inoltre è stato recentemente pubblicato uno studio che fornisce dati particolarmente importanti sulla prevalenza dell'ateromatosi intracranica nella popo-



**Figura 4.**  
Confronto tra metodiche diagnostiche differenti (ECD in alto; angiogramma in basso) per le stenosi intracraniche.

lazione occidentale<sup>29</sup> su base autoptica in pazienti deceduti in ambito ospedaliero con ictus. Gli elementi suggestivi e di forte impatto forniti da questo studio sono così sintetizzabili:

- Il 62.2% dei pazienti aveva evidenza di ateromatosi intracranica all'esame autoptico e il 43.2% di stenosi intracraniche (> 30%)
- Queste percentuali salgono a 87.1% e 74.2%, rispettivamente per gli infarti aterotrombotici
- Nei pazienti con ictus lacunare i valori sono del 60.9% e 39.9%, rispettivamente
- Nei pazienti con ictus da causa sconosciuta sono il 48.4% e 25.8%
- Sia nell'analisi univariata che multivariata il diabete rappresenta un costante elemento associato con l'ateromatosi e le stenosi intracraniche (OR 2.22 e 2.39 rispettivamente)

È abbastanza sorprendente constatare come in una categoria di ictus tradizionalmente imputati a malattia dei piccoli vasi, come i lacunari, vi sia un elevato riscontro di ateromatosi intracranica, in accordo con le frequenti segnalazioni della cosiddetta PAD (Parent Artery Disease), cioè delle lesioni lacunari a livello dei nuclei profondi e della corona radia-

ta associati a stenosi dell'arteria cerebrale media, per occlusione diretta o embolica artero-arteriosa delle arterie perforanti; tale sottotipo inoltre è fortemente associato con la presenza di diabete<sup>30</sup>.

La prognosi delle stenosi intracraniche sintomatiche in studi su popolazione occidentale appare decisamente infausta come sottolineato dallo studio prospettico GESICA (Groupe d'Etude des Sténoses Intra-Craniennes Atheromateuses symptomatiques)<sup>31</sup> condotto dal 1999 al 2003 con lo scopo di valutare la storia naturale delle stenosi intracraniche aterosclerotiche sintomatiche. Le stenosi intracraniche (50 - 99%) sono state diagnosticate utilizzando come indagine di prima linea la DSA o metodiche ultrasoniche e confermate da una delle seguenti metodiche: MRA, angiografia o CT (102 pts). Le conclusioni dello studio sono che la popolazione di pazienti con stenosi intracraniche sintomatiche è ad elevato rischio di recidiva di eventi vascolari, che nonostante il trattamento ottimale il 38.2% dei pazienti è andato incontro ad una recidiva di evento cerebrovascolare nel territorio dell'arteria stenotica durante un follow-up di 2 anni (13.7% ictus ischemico e 24.5% TIA). L'importanza di questo carico aterotrombotico è illustrata dall'associazione con coronaropatia ed arteriopatia periferica, presenti in più del 30% dei pazienti. Inoltre, la maggior parte delle recidive di ictus nei pazienti con stenosi intracraniche sono inquadabili come ictus aterotrombotici o PAD<sup>32</sup>.

Dal punto di vista diagnostico un utile marcatore ematochimico della presenza e della severità dell'ateromatosi intracranica, soprattutto per i pazienti diabetici, è il dosaggio della Lp(a), il cui valore correla in maniera lineare con il numero e l'entità delle stenosi intracraniche<sup>33</sup>. Il suo ruolo, al di là della fase acuta, è ben sostenuto dai dati di letteratura e potrebbe essere utilmente validato come strumento di screening per selezionare nella popolazione di soggetti diabetici asintomatici (almeno a livello cerebrovascolare), quelli maggiormente a rischio per ateromatosi intracranica.

Sul versante terapeutico la presenza di stenosi intracraniche, specie se sintomatiche, pone delle questioni non da poco, essendo sostanzialmente inconcludente, anche per limiti metodologici, il confronto fra terapia antiaggregante e terapia anticoagulante posto dallo studio WASID. I dati della letteratura sono concordi nell'indicare un elevato tasso di recidiva nonostante la terapia medica<sup>34</sup>, sebbene sia degno di nota il fatto che la maggior parte di questi pazienti non raggiungano il target terapeutico né per quanto riguarda il controllo pressorio né per quanto riguarda l'assetto lipidico, non essendo comunque stato studiato nello specifico il livello di controllo glicemico<sup>35</sup>.

Il trattamento con statine appare inoltre particolarmente importante nel management dei pazienti con stenosi intracraniche sintomatiche, sostenuto da studi di piccole dimensioni ma concordi nei risultati<sup>36</sup>.

In conclusione, il paziente diabetico ha un elevato rischio vascolare specialmente se sintomatico. La patologia vascolare deve essere stadiata in maniera precisa e completa, anche a livello del circolo intracranico. Il distretto intracranico è adeguatamente studiabile con metodiche sonologiche, al pari degli altri. Il paziente sintomatico per eventi cerebrovascolari necessita di un inquadramento e di un management cerebrovascolare dedicato, indispensabile per la corretta valutazione eziologica e fisiopatologica del singolo evento, tappa fondamentale per poter qualificare il livello di rischio di recidiva individuale e per poter instaurare la più adeguata strategie di prevenzione secondaria. In particolare, il paziente diabetico presenta un rischio di coinvolgimento aterosclerotico dei vasi intracranici non trascurabile e va indagato per ricercare la presenza di stenosi intracraniche, che sono forti predittori di recidiva. Il dosaggio della Lp(a) può essere utile in questo contesto per identificare i soggetti esposti a maggiore rischio di lesioni.

## BIBLIOGRAFIA

1. Lukovits TG, Mazzone TM, Gorelick TM. Diabetes mellitus and cerebrovascular disease. *Neuroepidemiology* 1999;18: 1-14.
2. Arboix A, Morcillo C, García-Eroles L, Massons J, Oliveres M, Targa C: Different vascular risk factor profiles in ischemic stroke subtypes. The Sagrat Cor Hospital of Barcelona Stroke Registry. *Acta Neurol Scand* 2000, 102:264-270.
3. Olsson T, Viitanen M, Asplund K, Eriksson S, Hagg E. Prognosis after stroke in diabetic patients: a controlled prospective study. *Diabetologia*. 1990;33:244-249.
4. H Jorgensen, H Nakayama, HO Raaschou, and TS Olsen, Stroke in patients with diabetes. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke*. 1994;25:1977-1984.
5. S M Oppenheimer, B I Hoffbrand, G A Oswald, J S Yudkin, Diabetes mellitus and early mortality from stroke, *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;291:1014-1015.
6. Williams LS, Rotich J, Qi R, et al. Effects of admission hyperglycemia on mortality and costs in acute ischemic stroke, *Neurocrit Care*, 2009,10:181-186.
7. Sacco RL. Risk factors and outcomes for ischemic stroke. *Neurology* 1995; 45 (suppl 1): S10-S14.
8. Sander et al., Review: Stroke in type 2 diabetes, *British Journal of Diabetes & Vascular Disease* 2008;8:222-229 9. [http://www.eso-stroke.org/faq\\_04.php?cid=8](http://www.eso-stroke.org/faq_04.php?cid=8)
10. Kurl S, Laukkanen JA, Niskanen L, Laaksonen D, Sivenius J, Nyyssönen K, Salonen JT, Metabolic Syndrome and the Risk of Stroke in Middle-Aged Men, *Stroke*. 2006;37:806-811.
11. Qiao Q, Laatikainen T, Zethelius B, Stegmayr B, Eliasson M, Jousilahti P, and Tuomilehto T, Comparison of Definitions of Metabolic Syndrome in Relation to the Risk of Developing Stroke and Coronary Heart Disease in Finnish and Swedish Cohorts, *Stroke*. 2009;40:337-343.

12. Arenillas JF, Sandoval P, Pérez de la Ossa N, Millán M, Guerrero C, Escudero D, Dorado L, López-Cancio E, Castillo J, and Dávalos A, The Metabolic Syndrome Is Associated With a Higher Resistance to Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke in Women Than in Men, *Stroke*. 2009;40:344-349.
13. Albers GW, Caplan LR, Easton JD, Fayad PB, Mohr JP, Saver JL, Sherman DG; TIA Working Group. Transient ischemic attack—proposal for a new definition. *N Engl J Med* 2002; 347: 1713-1716.
14. Saver JL and Kidwell C, Neuroimaging in TIAs, *Neurology* 2004 62: S22-S25.
15. Johnston SC et al, Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet* 2007; 369: 283-92 <http://www.spread.it/node/60>.
16. Calvet et al., DWI Lesions and TIA Etiology Improve the Prediction of Stroke After TIA, *Stroke* 2009;40:187-192.
17. Wardlaw, J. M. Carotid imaging for secondary stroke prevention in routine practice. *Int J. Stroke* 2008, 3, 20-32.
18. G. Malferrari (Editor), *Eco Color Doppler Transcranico. Testo Atlante per la Formazione in Neurosonologia*, Mattioli Editore 2007.
19. Malferrari G, Bertolino C, Casoni F, Zini A, Sarra VM, Sanguigni S, Pratesi M, Lochner P, Coppo L, Brusa G, Guidetti D, Cavuto S, Marcello N, for the Eligible Group and SINV Group, The Eligible Study: Ultrasound Assessment in Acute Ischemic Stroke within 3 Hours, *Cerebrovasc Dis* 2007;24:469-476.
20. Thijs VN, Albers GW. Symptomatic intracranial atherosclerosis: outcome of patients who fail antithrombotic therapy. *Neurology* 2000;55:490-497.
21. Chimowitz MI, Design, progress and challenges of a double-blind trial of warfarin versus aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *Neuroepidemiology* 2003;22:106-117.
22. Wong KS, Li H, Chan YL, et al. Use of transcranial Doppler ultrasound to predict outcome in patients with intracranial large-artery occlusive disease. *Stroke* 2000;31:2641-2647.
23. Chimowitz MI, Kokkinos J, Strong J, et al. The Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Study. *Neurology* 1995;45:1488-1493.
25. Qureshi AI, Ziai WC, Yahia AM, et al. Stroke-free survival and its determinants in patients with symptomatic vertebral-basilar stenosis: a multicenter study. *Neurosurgery* 2003;52:1033-1040.
26. Wong KS, Li H. Long-term mortality and recurrent stroke risk among Chinese stroke patients with predominant intracranial atherosclerosis. *Stroke* 2003;34:2361-2366.
27. Schumacher HC, Meyers PM, Higashida RT, Derdeyn CP, Lavine SD, Nesbit GM, Sacks D, Rasmussen P, Wechsler LR, Reporting Standards for Angioplasty and Stent-Assisted Angioplasty for Intracranial Atherosclerosis, *Stroke*. 2009;40:e348.
28. Ovbiagele B, Early stroke risk after transient ischemic attack among individuals with symptomatic intracranial artery stenosis, *Arch Neurol*. 2008 Jun;65(6):733-7.
29. Mazighi M, Labreuche J, Góngora-Rivera F, et al. Autopsy prevalence of intracranial atherosclerosis in patients with fatal stroke. *Stroke* 2008;39:1142-47.
30. Oh Young Bang; Ji Hoe Heo; Jung Yeon Kim; Jae Hyun Park; Kyoon Huh, Middle Cerebral Artery Stenosis Is a Major Clinical Determinant in Striatocapsular Small, Deep Infarction, *Arch Neurol*. 2002;59:259-263.
31. Mazighi M et al., Prospective study of symptomatic atherothrombotic intracranial stenoses: the GESICA study. *Neurology* 2006;66:1187-1191.
32. Famakin et al., Causes and Severity of Ischemic Stroke in Patients With Symptomatic Intracranial Arterial Stenosis *Stroke* 2009;40:1999-2003.
33. Arenillas JF, Alvarez-Sabin J, Molina CA, Chacon P, Fernandez-Cadenas I, Ribo M, Delgado P, Rubiera M, Penalba A, Rovira A, Montaner J, Progression of Symptomatic Intracranial Large Artery Atherosclerosis Is Associated With a Proinflammatory State and Impaired Fibrinolysis, *Stroke*. 2008;39:1456-1463.
34. Samaniego EA, Supriya Thirunarayanan SH, Aagaard-Kienitz B, Turk AS, Levine DOR, Outcome of Symptomatic Intracranial Atherosclerotic Disease, *Stroke*. 2009;40:2983-2987.
35. Gupta R, Symptomatic Intracranial Atherosclerotic Disease: What Is the Best Treatment Option? *Stroke* 2008 39: 1661-1662.
36. Tan TY, KuoYL, LinWC, Chen TY. Effect of lipid-lowering therapy on the progression of intracranial arterial stenosis. *J Neurol* 2009; 256:187-193.



# Raccomandazioni sul trattamento insulinico in nutrizione artificiale. I parte

G. Fatati<sup>1</sup>, F. Cortinovis<sup>2</sup>, L. Fontana<sup>3</sup>, S. Leotta<sup>3</sup>, G. Marelli<sup>4</sup>, E. Mirri<sup>1</sup>, M. Parillo<sup>5</sup>, M. Tagliaferri<sup>6</sup>, F. Tomasi<sup>7</sup>, C. Tubili<sup>8</sup>.

fatati.giuseppe@tiscali.it

giuseppe.morelli@aovimercate.org

s.leotta@tiscali.it

**Parole chiave:** diabete, iperglicemia da stress, supporto nutrizionale, nutrizione artificiale.

**Key words:** diabetes, stress hyperglycemia, nutritional support, artificial nutrition.

Il Giornale di AMD, 2009;12:111-114



## Riassunto

La prevalenza di diabete in pazienti ricoverati non è stimabile esaustivamente: nel 2000 il 12,5% dei pazienti dimessi dagli ospedali USA avevano diagnosi di diabete. In Italia disponiamo di informazioni limitate e variabili: il 6% di diagnosi di diabete in pazienti dimessi da ospedali in Campania ed il 21% in Emilia Romagna. Questi dati non considerano l'iperglicemia da stress. Vi sono infatti tre possibili forme di iperglicemia intraospedaliera: diabete diagnosticato prima dell'ospedalizzazione, diabete diagnosticato durante il ricovero e iperglicemia da stress, ovvero iperglice-

mia evidente durante la degenza, seguita da normoglicemia dopo la dimissione. Studi osservazionali indicano chiaramente quando l'iperglicemia, sia da diabete noto che da stress, peggiori la prognosi, provocando incremento di morbilità, di mortalità ed allungamento della degenza. Viceversa, studi di intervento documentano che uno stretto controllo glicemico migliora significativamente la prognosi ed è anche riconosciuto che il buon controllo glicemico è di fondamentale importanza nel paziente critico in nutrizione artificiale. Negli ultimi anni, l'interesse per la prevenzione delle complicanze micro e macrovascolari ha focalizzato l'attenzione sul controllo dell'iperglicemia post-prandiale, sulla variabilità glicemica e sull'emoglobina glicata. Molti pazienti ospedalizzati non ricevono un supporto nutrizionale adeguato alle proprie necessità o indirizzato alla prevenzione e cura della malnutrizione proteica (PEM): una delle ragioni di un inadeguato trattamento è dovuta ad un inadeguato controllo glicemico. In questo senso l'iperglicemia è il principale ostacolo alla pratica di un adeguato supporto nutrizionale. In altre parole, una nutrizione artificiale praticata senza adeguato trattamento insulinico può causare scompenso metabolico grave. Il Gruppo di Studio ADI-AMD (Associazione Italiana di Dietologia e Nutrizione Clinica - Associazione Medici Diabetologi) hanno sottoposto a revisione le raccomandazioni emanate nel 2005. Il livello di prova fornito per ogni raccomandazione è stato classificato in accordo con "the National Guidelines Plan". Il documento riporta gli obiettivi considerati desiderabili per la gestione della maggior parte con iperglicemia e che ricevono nutrizione artificiale. Comorbilità ed altri fattori connessi giustificano scelte differenti in specifici casi.

## Summary

The prevalence of diabetes in hospitalized patients is not well identified; in year 2000, 12.5% of patients discharged from U.S. hospitals were diagnosed as having diabetes. In Italy data are limited; in Campania, these data show a 6% prevalence of diabetes in discharged patients, while in Emilia Romagna it reaches 21%. These data do not consider stress hyperglycemia. There are in fact three categories of people who may have hyperglycemia

1 Diabetology, Dietetics and Clinical Nutrition Unit, Santa Maria Hospital, Terni

2 Clinical Nutrition Unit; Bergamo Hospital, Bergamo

3 Diabetes Centre, Sandro Pertini Hospital, Rome

4 Diabetes Centre, General Hospital, Desio

5 Diabetology, Dietetics and Clinical Nutrition Unit, San Sebastiano Hospital, Caserta

6 Diabetology, Dietetics and Clinical Nutrition Unit, S. Timoteo Hospital, Termoli

7 Diabetology, Dietetics and Clinical Nutrition Unit, S. Anna Hospital, Ferrara

8 Diabetes Centre, S. Camillo-Forlanini Hospital, Rome

*during hospitalization: those with known diabetes diagnosed before hospitalization; those with diabetes diagnosed during hospitalization; and those with stress hyperglycemia, i.e. hyperglycemia occurring during hospitalization, but decreasing at the time of discharge. Observational studies have clearly shown how hyperglycemia leads to a worsening of prognosis because of increased morbidity and mortality and of longer hospitalization in cases of known diabetes and of stress hyperglycemia. Intervention studies have confirmed that strict glycaemic control brings about significant improvement of prognosis, thus the importance of good glycaemic control is recognized today, also for critically ill patients receiving artificial nutrition. In recent years, the interest in prevention of microangiopathic and macroangiopathic complications has shifted the interest toward hyperglycaemic peaks and glycaemic variability, along with the "glycated hemoglobin" factor. In hospitals most patients do not receive adequate nutritional support for their calorie requirements, either for preventing or curing protein-energy malnutrition (PEM). One of the reasons for inadequate treatment is precisely the fear of worsening hyperglycemia; in this perspective, hyperglycemia is considered the major obstacle in practicing proper nutritional support. On the other hand, the use of artificial nutrition without an adequate insulin therapy may cause a serious metabolic decompensation. The ADI-AMD (Italian Dietetics and Clinic Nutrition Association- Diabetologist Association) Diabetes study group (GS) considered advisable to review the previous recommendations drawn up in 2005. The scientific proof level at the basis of each recommendation was classified according to that provided for by the National Guidelines Plan. The document reports the objectives considered desirable in handling the majority of the patients with hyperglycemia while receiving artificial nutrition; comorbidity and other factors connected with the individual case may justify different choices.*

## Presentazione

L'elevata prevalenza di malnutrizione proteico energetica (MPE) segnalata all'inizio degli anni settanta tra i pazienti ospedalizzati, è stata successivamente confermata anche in tempi recenti. Il trattamento della MPE deve prevedere un approccio di tipo internistico caratterizzato dall'impegno sinergico di più strumenti terapeutici, primo fra tutti il supporto nutrizionale che si è andato progressivamente modificando fino a divenire una vera e propria terapia metabolica.

Autorevoli Ricercatori hanno definito la nutrizione artificiale come una delle quattro grandi scoperte della medicina moderna dopo l'antisepsi, l'anestesia e gli antibiotici (Bozzetti, Guarnieri). Per una corretta applicazione di questa metodica, è indispensabile ottimizzare la via di somministrazione (Enterale o Parenterale), il volume infuso, la composizione dei nutrienti ed infine l'integrazione insulinica. Questo ultimo punto (integrazione insulinica) è senza dubbio quello su cui i nutrizionisti hanno posto meno attenzione, almeno fino ad oggi nonostante l'insulina sia il più importante ormone ad azione metabolica e sia essenziale per una corretta terapia nutrizionale. L'utilizzo di substrati farmacologicamente attivi è in diretta relazione all'azione

anticatabolica dell'insulina che consente di superare le diverse reazioni allo stress. Queste raccomandazioni, elaborate dal gruppo di studio ADI-AMD, hanno lo scopo di evidenziare i punti critici del trattamento insulinico in nutrizione artificiale, analizzare le evidenze scientifiche e fornire linee di indirizzo che possono essere di pratica utilità.

## Introduzione

La prevalenza del diabete nei ricoverati in ospedale non è ben conosciuta; nel 2000 il 12,5% delle dimissioni ospedaliere negli U.S. riportavano il diabete come diagnosi. Umpierrez ha rilevato una prevalenza di diabete in ospedale del 26%; in questo studio un ulteriore 12% delle persone presentava forme di diabete misconosciute o iperglicemia da stress<sup>1</sup>. I dati italiani sono scarsi e risalgono all'introduzione del sistema dei DRG e tendono a sottovalutare la prevalenza del diabete perché non sempre la diagnosi viene inserita nella SDO. In Campania questi dati mostrano una prevalenza di diabete tra i dimessi del 6%, mentre in Emilia Romagna si arriva al 21%. Questi dati non considerano l'iperglicemia da stress. Esistono, infatti, tre categorie di persone che possono presentare iperglicemia durante il ricovero ospedaliero: quelle con diabete noto già diagnosticato prima del ricovero, quelle con diabete diagnosticato durante il ricovero e quelle con iperglicemia da stress, cioè iperglicemia insorta durante il ricovero, ma regressa alla dimissione. Una elevata percentuale dei ricoverati è affetta da diabete mellito tipo 2 e presenta insulino resistenza che influenzerà non solo il metabolismo glucidico, ma anche quello proteico, lipidico ed elettrolitico. La persona in nutrizione artificiale si trova spesso in conseguenza della patologia di base da cui è affetta, in "situazione critica". Lo stress porta ad aumentata secrezione degli ormoni controregolatori (principalmente adrenalina e cortisolo), aumentato rilascio di acidi grassi dal tessuto adiposo e rilascio di citochine. Questi fattori condizionano il peggioramento del controllo glicometabolico, mediante l'aumento dell'insulino resistenza sia periferica, che epatica. Questi stessi fattori sono anche responsabili dell'aumento del catabolismo che si registra durante lo stress nella persona con diabete, accrescendo il rischio di malnutrizione. Studi osservazionali hanno ben evidenziato come l'iperglicemia, sia nei casi di diabete noto che di iperglicemia da stress, porti ad un peggioramento della prognosi per incremento della morbilità, della mortalità e per l'aumento dei tempi di degenza. Studi d'intervento hanno confermato che lo stretto controllo glicemico porta ad un significativo miglioramento della prognosi per cui oggi è riconosciuta l'importanza di un buon controllo glicemico anche nelle persone in situazioni critiche ed in nutrizione artificiale. Negli ultimi anni, l'interesse per la prevenzione

delle complicanze microangiopatiche e macroangiopatiche, ha spostato l'interesse verso i picchi iperglicemici e la variabilità glicemica, accanto al fattore "emoglobina glicata". La variabilità glicemica, sia post prandiale che intragiornaliera, potrebbe essere infatti un fattore coinvolto nella formazione di molecole reattive dell'ossigeno (ROS) aumentando quindi lo stress ossidativo. In nutrizione artificiale non ci sono però abbastanza studi che indichino l'importanza dei picchi iperglicemici e della variabilità glicemica nella patogenesi delle complicanze. È comunque sempre consigliabile evitare quanto più possibile i picchi iperglicemici e mantenere costante la glicemia durante la giornata. La persona con diabete in situazione critica o con iperglicemia da stress, per gli stessi meccanismi che portano ad aumento della glicemia, va incontro con maggiore frequenza ad uno stato di malnutrizione che rappresenta un ulteriore fattore prognostico negativo. Nella realtà ospedaliera la maggior parte delle persone non riceve un supporto nutrizionale adeguato alla copertura dei fabbisogni, sia per prevenire, che per curare la malnutrizione proteico-energetica (PEM). Una delle ragioni del trattamento inadeguato è proprio la paura di peggiorare l'iperglicemia: in tale prospettiva l'iperglicemia viene considerata il maggior ostacolo alla pratica di un corretto supporto nutrizionale<sup>2-3</sup>. D'altra parte l'utilizzo della nutrizione artificiale, senza un'adeguata terapia insulinica, può essere causa di grave scompenso metabolico. Recentemente AMD-SID-Diabete Italia hanno proposto standard di cura con l'intento di fornire ai clinici, ai pazienti, ai ricercatori e a quanti sono coinvolti nella cura del diabete, obiettivi di trattamento suffragati dal grado di evidenza scientifica, su cui basare le scelte per la cura della singola persona con diabete, nonché strumenti di valutazione della qualità della cura adattati alla realtà italiana<sup>4</sup>. Essi costituiscono il modello di riferimento scientifico per la cura del diabete sia per gli obiettivi, sia per i processi. Il progetto si propone di condividere con i diabetologi e tutte le figure mediche e non, modelli e obiettivi di cura comuni per l'assistenza per la nostra realtà nazionale. Gli standard, tuttavia, non affrontano il problema del trattamento dell'iperglicemia nel soggetto in nutrizione artificiale; per questo motivo il gruppo di studio ADIAMD Nutrizione e Diabete (GS) ha ritenuto opportuno rivisitare le precedenti raccomandazioni redatte nel 2005<sup>5</sup> utilizzando una metodologia analoga a quella degli Standard ed accettando integralmente quanto proposto dagli Standard stessi. Il livello delle prove scientifiche alla base di ogni raccomandazione è stato classificato secondo quanto previsto dal Piano Nazionale delle linee-guida (Tabella 1 - [www.pnlg.it](http://www.pnlg.it)). Il documento riporta gli obiettivi ritenuti desiderabili nella gestione della maggior parte delle persone con iperglicemia in corso di nutrizione artificiale; comorbidità e altri fattori legati al singolo possono giustificare scelte diverse.

Le raccomandazioni, inoltre, non intendono precludere valutazioni più approfondite o la gestione delle persone da parte di altri specialisti, qualora necessario. Il gruppo di studio ritiene che la cura della persona con diabete in nutrizione artificiale necessiti di una ricerca continua al fine di sviluppare protocolli sempre più sicuri ed efficienti per la gestione della glicemia. Queste raccomandazioni sono rivolte a tutti i medici coinvolti nella gestione delle persone con iperglicemia in Nutrizione Artificiale (nutrizionisti clinici, diabetologi, rianimatori, chirurghi, etc) al fine di condividere un protocollo comune che andrà chiaramente modificato sulla base delle esigenze locali. Per informazioni più dettagliate, si consiglia di fare riferimento sia alle linee guida citate, sia alla bibliografia dei singoli capitoli.

## Metodologia

In Italia sono presenti le Raccomandazioni del Gruppo ADI-AMD del 2005 e le linee guida della Società Italiana di Nutrizione Parenterale e Enterale (SINPE) del 2002<sup>6</sup> che in modo specifico trattano il tema dell'iperglicemia in nutrizione artificiale. Nella letteratura internazionale questo problema è affrontato in modo non univoco. Esistono molti protocolli finalizzati al trattamento insulinico dell'iperglicemia nei ricoverati in area critica, mentre la stessa cosa non si può dire per la persona in nutrizione artificiale stabilizzata o per chi non risiede in una degenza intensiva<sup>7-13</sup>. Recentemente è stata segnalata la notevole variabilità dei protocolli di infusione endovenosa insulinica legata alla scarsa attenzione a questo problema<sup>14</sup>. Il gruppo di studio (GS) ADI-AMD ha analizzato i dati presenti in letteratura, le precedenti raccomandazioni prodotte e, nel corso di incontri-dibattito, ha portato alla condivisione, dei componenti del GS, di affermazioni che esprimono i presupposti per nuove raccomandazioni (R) e un equivalente numero di punti chiave (K, keynote). Il gruppo ADI-AMD costituito da -S. Leotta, G. Marelli, M. Parillo, M. Tagliaferri, F. Tomasi C. Tubili- è stato integrato con quattro clinici con esperienza nel trattamento insulinico in nutrizione artificiale -F. Cortinovia, G. Fatati, L. Fontana, E. Mirri-. Per giungere alla stesura finale del documento è stato scelto il metodo della consensus conference a gruppo ristretto.

## Il processo

Il processo che ha portato a queste Raccomandazioni è stato il seguente: - i committenti del progetto sono i Consigli Direttivi Nazionali di ADI e AMD che hanno richiesto una revisione e aggiornamento delle Raccomandazioni del 2005; - per garantire la migliore efficacia applicativa del documento è stato crea-

Tabella 1. Livelli di Prova e Forza delle Raccomandazioni [www.pnlg.it](http://www.pnlg.it)

LIVELLI DI PROVA		FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI	
Prove di tipo		Forza	
I	Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati	A	L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II
II	Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato	B	Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata
III	Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi	C	Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento
IV	Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi	D	L'esecuzione della procedura non è raccomandata
V	Prove ottenute da studi di casistica ("serie di casi") senza gruppo di controllo	E	Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura
VI	Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee-guida o consensus conference, o basate su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee-guida		

to un gruppo di esperti in diabetologia e nutrizione artificiale con provata esperienza clinica. A questi è stato richiesto: a. l'approfondimento sulle nuove evidenze dei protocolli di trattamento insulinico intensivo nelle persone con iperglicemia in nutrizione artificiale b. le riflessioni sull'utilizzo a tre anni delle raccomandazioni ADI-AMD 2005 nel paziente stabilizzato c. definire i livelli di prova e la forza delle nuove Raccomandazioni ADI-AMD d. integrazione con gli Standard di cura. - il Gruppo di Redazione è costituito da dieci esperti di diabetologia e nutrizione artificiale, due dei quali -G. Fatati, E. Mirri- compongono il Comitato di Coordinamento.

(Segue sul fascicolo 1, 2010)

## BIBLIOGRAFIA

1. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE: Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 978-82.
2. Mesotten D, Swinnen J, Vanderhoydonc F, Wouters PJ, Van den Berghe G: Contribution of circulating lipids to improved outcome of critical illness by glycemic control with intensive insulin therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 219-26.
3. Prakash D, Kosiborod M, Barret E, Ceriello A, Isley W, Mazzone T, Raskin P: Hyperglycemia and Acute Coronary Syndrome AHA Scientific Statement *Circulation*. 2008; 117: 1610-9.
4. AMD, Diabete Italia, SID: Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito. Edizioni Infomedica, Torino 2007.
5. Fatati G, Parillo M, Del Tosto S, Leotta S, Lesi C, Mirri E, Pipicelli G, Pucci A, Tagliaferri M, Tomasi F, Del Toma E: Raccomandazioni sul trattamento insulinico dell'iperglicemia nei pazienti in nutrizione artificiale. *ADI Magazine* 2005; 3: 351-64.
6. Linee Guida SINPE per la Nutrizione Artificiale Ospedaliera. *RINPE* 2002; 20: S1-S171.
7. Volkert D, Berner YN, Berry E, Cederhom T, Coti Bertrand P, Miine A, Paimblad J, Schneider St, Sobotka L, Stanga Z.: ESPEN Guidelines on enteral nutrition: geriatrics. *Clinical Nutrition* 2006; 25: 330-60.
8. McCowen KC, Bistran BR: Hyperglycemia and nutrition support: Theory and Practice. *Nutrition in Clinical Practice* 2004; 19: 235-44.
9. Clement S, Braithwaite S S, Ahmann A, Smith E P, Schafer R G, Hirsch I B. Management of Diabetes and Hyperglycemia in Hospitals 2004; 27: 553- 91.
10. Finney SJ, Zekveld C, Elia A, Evans TW: Glucose control and mortality in critically patients. *JAMA* 2003; 290: 2041-7.
11. Goldberg PA, Siegel MD, Sherwin RS, Halickman JI, Lee M, Bailey VA, Lee SL, Diziura JD, Inzucchi SE: Implementation of a safe and effective insulin infusion protocol in a medical intensive care unit. *Diabetes Care* 2004; 27: 461-7.
12. Fatati G, Mirri E, Palazzi M, Vendetti AL, Pierotti F, Weber P, Mattei R, Parillo M, Coaccioli S, Puxeddu A: Insulin glargine in patients with severe hepato gastro enterology disease and hyperglycemia receiving parenteral nutrition. *Clin Ter* 2006; 157: 511-5.
13. Inzucchi S: Management of Hyperglycemia in the Hospital Setting. *N Engl J Med* 2006; 355: 1903-11.
14. Wilson M, Weinreb J, Soo Hoo GW: Intensive Insulin Therapy in Critical Care. *Diabetes Care*. 2007; 30: 1005-11.

# Il percorso formativo psicopedagogico AMD: Valutazione dell'efficacia formativa

T. Bufacchi<sup>1</sup>, P. Gentili<sup>2</sup>, M. Agrusta<sup>3</sup>, P. Di Bernardino<sup>4</sup>  
dibera@yahoo.it

1. Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma
2. Dipartimento di Scienze Psichiatriche e Medicina Psicologica, Università La Sapienza, Roma.
3. Diabetologia, Ospedale Cava dei Tirreni, Salerno
4. Diabetologia, Ospedale Civile Atri, Teramo.

**Parole chiave:** Percorso formativo, competenze psicologiche, Diabete e Psiche

**Key words:** Training Course, psychological skills, Diabetes and Psyche

Il Giornale di AMD, 2009;12:115-117



## Riassunto

**Introduzione.** Secondo il modello di Kirkpatrick la valutazione dell'efficacia della formazione dovrebbe comprendere 4 livelli: la soddisfazione del discente, le conoscenze e le competenze, i cambiamenti nella performance clinica, i risultati per i pazienti e l'organizzazione.

**Scopo.** Esaminare l'efficacia del percorso formativo di "aggiornamento psicopedagogico in diabetologia", realizzato dal gruppo Psicologia e Diabete, secondo la mission AMD.

**Materiali e metodi.** Pianificazione ed esecuzione dei corsi di aggiornamento 1) Il Secondo Corso Nazionale di Formazione Formatori in Marzo 2008 2) I Corsi Periferici di Formazione (n. 5 di corsi) con la collaborazione dei Formatori della Scuola AMD tra Maggio- Giugno 2008. L'obiettivo generale dei corsi era quello di fare acquisire, al diabetologo, conoscenze e competenze, rivolte alla gestione delle difficoltà insite nel processo di adattamento psicologico del paziente alla malattia diabetica e di applicarle successivamente in uno studio di tipo osservazionale, con un due gruppi di pazienti selezionati con modalità random (educazione standard versus psicoeducazione). Questionari e altri strumenti di valutazione sono stati utilizzati per valutare le differenze.

**Risultati.** I dati hanno mostrato incoraggianti cambiamenti nella pratica clinica del diabetologo e miglioramenti degli obiettivi sia clinici che psicologici nei pazienti, confermando i criteri di Kirkpatrick e sottolineando l'efficacia del progetto.

## Summary

**Introduction.** According to Kirkpatrick model, the assessment of the effectiveness of the education and training courses should include educator satisfaction, transfer of knowledge and expertise, clinical performance dynamics and patient health outcomes as main objectives.

**Aim.** The evaluation of the effectiveness of the new psycho educational training course in diabetology conducted by The Diabetes and Psyche Group, following the AMD School's mission.

**Methods and Material.** Planning and delivering of: 1) The Second National Training Course for AMD Educators in March 2008 2) The Peripheral Training Courses in May-June 2008 (Course n° 5). The major outcome of the Training Courses was to increase doctor's knowledge and expertise in psychological aspects involved in diabetes. Doctors were asked to apply these new skills in an observational study with patients selected random (standard education versus Psycho education Intervention). Questionnaires and others assessment measures were used to assess the differences.

**Results.** Data has shown several changes in clinical practice of diabetologists and increased values in patient's clinical and psychological outcomes, thus confirming the Kirkpatrick criteria and underlining the effectiveness of the project.

## Introduzione

La valutazione dell'efficacia della formazione deve procedere parallelamente ed essere di supporto al processo formativo. Il processo di valutazione dei percorsi formativi comporta i seguenti benefici: 1) migliora l'efficacia e l'efficienza dell'attività formativa 2) promuove l'attività formativa descrivendone i risultati 3) facilita i miglioramenti di performance delle risorse umane 4) facilita il trasferimento di competenze sul lavoro 5) aumenta la credibilità della formazione. Secondo il modello di Kirkpatrick la valutazione dell'efficacia della formazione dovrebbe comprendere 4 livelli: la soddisfazione del discente, le conoscenze e le competenze, i cambiamenti nella performance clinica, i risultati per i pazienti e l'organizzazione (misura tangibile di risultati su outcomes di salute di pazienti relativamente ai nuovi comportamenti appresi).

La Scuola Permanente di Formazione Continua AMD nella sua attività si pone come obiettivo la realizzazione dell'integrazione multiprofessionale ed il miglioramento delle competenze professionali e delle capacità organizzative di coloro che sono coinvolti nel sistema curante, al fine di garantire efficacia ed efficienza, secondo la mission AMD.

## Scopo

L'obiettivo del nostro lavoro è finalizzato ad esaminare i vari livelli di valutazione dell'efficacia del percorso formativo di "aggiornamento psicopedagogico in diabetologia", realizzato dal gruppo Psicologia e diabete e dalla Scuola Permanente di Formazione Continua AMD.

## Materiali e Metodi:

Nell'intervallo di tempo trascorso tra il primo percorso psicopedagogico e il secondo step formativo, la valutazione psicosociale della malattia diabetica è stata inserita negli standard di cura dell'ADA (dal 2005 in poi) e negli standard italiani AMD-SID del 2007, i quali raccomandano di "inserire il trattamento psicologico nell'ambito delle cure abituali del diabete."

Alla luce di tali evidenze scientifiche e al fine di garantire una continuità formativa in ambito psicopedagogico, il gruppo interdisciplinare AMD di Psicologia e diabete ha curato la realizzazione del secondo percorso formativo che si è articolato in 2 fasi:

1. corso nazionale di formazione formatori (marzo 2008)
2. svolgimento di n.5 corsi periferici (maggio-giugno 2008) realizzati con la collaborazione dei Formatori della Scuola AMD

Anche in tale progetto, la Scuola Permanente di Formazione Continua AMD si è confermata come strumento per ottenere l'integrazione multi professionale ed il miglioramento delle competenze professionali attraverso l'adozione della metodologia formativa attiva sulla scorta delle evidenze scientifiche in ambito clinico. Il nostro gruppo ha utilizzato, nella progettazione ed erogazione, la procedura operativa PO 001 del Sistema di Gestione e Qualità della Scuola di Formazione AMD; in particolare, il percorso psicopedagogico veniva progettato in modo da realizzare un processo formativo teso al raggiungimento di un risultato, il cui esito potesse essere verificato.

L'obiettivo generale del corso era quello di fare acquisire, al diabetologo, conoscenze e competenze, rivolte alla gestione delle difficoltà insite nel processo di adattamento psicologico del paziente alla malattia diabetica. Gli obiettivi specifici, invece, erano rivolti a: a) fornire strumenti per saper individuare e valutare i fattori psicosociali che vanno ad interferire sull'adattamento al

diabete b) far acquisire strategie e tecniche d'intervento psicoeducazionale al fine di migliorare l'adattamento del paziente alla malattia stessa. A tal riguardo, ai partecipanti aderenti al progetto, veniva proposto di applicare, nella propria pratica clinica, un protocollo di studio osservazionale, che prevedeva: l' utilizzo degli strumenti di valutazione psicodiagnostica (test psicometrici), l'adozione di interventi di tipo psicoeducazionale (colloquio motivazionale, ascolto riflessivo,) la valutazione di parametri sia biomedici ( HbA1c, peso corporeo) che psicologici ( ansia , depressione, locus of control, grado di adattamento alla malattia).

Tale studio osservazionale contemplava l'arruolamento di pazienti diabetici di tipo 2 (con relativi criteri di inclusione e di esclusione) da randomizzare in 2 gruppi:

1. gruppo sperimentale (che comprendeva pazienti a cui applicare sia gli strumenti di valutazione che le tecniche psicoeducazionali)
2. gruppo di controllo (che includeva i pazienti che non venivano sottoposti all'applicazione del protocollo). Sia i pazienti appartenenti al gruppo sperimentale che a quello di controllo venivano seguiti dal punto vista dei parametri biomedici.

Per la verifica dell'efficacia del percorso formativo effettuato, abbiamo utilizzato i questionari di customer satisfaction e di conoscenze in-out; a distanza di 6 mesi dal termine dei corsi, abbiamo inviato agli aderenti al progetto una comunicazione di recall che prevedeva la compilazione del questionario di verifica e il report sui risultati dell'applicazione del protocollo osservazionale.

**Tabella 1. Risultati customer satisfaction**

RILEVANZA ARGOMENTI TRATTATI	N	%
Poco rilevante	1	1,7%
Abbastanza rilevante	3	5,1%
Rilevante	37	62,7%
Molto rilevante	18	30,5%
<b>Totale</b>	<b>59</b>	<b>100%</b>
QUALITÀ EDUCATIVA DI AGGIORNAMENTO	N	%
Soddisfacente	2	3,4%
Buona	39	66,1%
Eccellente	18	30,5%
<b>Totale</b>	<b>59</b>	<b>100%</b>
EFFICACIA PER LA FORMAZIONE CONTINUA	N	%
Abbastanza efficace	4	6,8%
Efficace	41	69,5%
Molto efficace	14	23,7%
<b>Totale</b>	<b>59</b>	<b>100%</b>

**Tabella 2. Questionario post-corso di "aggiornamento psicopedagogico in diabetologia"**

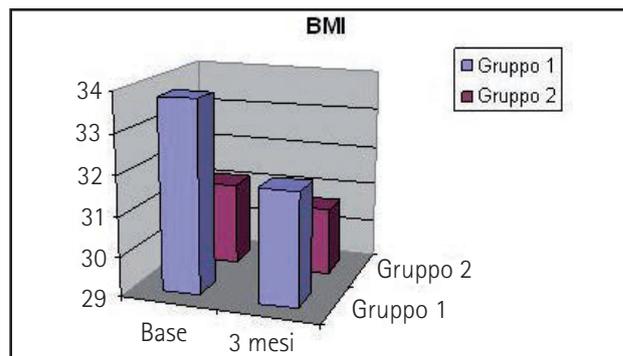
		0	1	2	3	
	Domanda	Per niente	Poco	Abbastanza	Molto	Totali
1	Quanto la mia pratica clinica si è arricchita di una valutazione psicologica del paziente diabetico?	0 0,0%	0 0,0%	14 58,3%	10 41,7%	24
2	Quanto ho utilizzato (anche solo in parte) gli strumenti psicodiagnostici?	0 0,0%	2 8,3%	22 91,7%	0 0,0%	24
3	Quanto ho utilizzato il counselling psicoeducazionale in ambito clinico?	0 0,0%	4 16,7%	16 66,7%	4 16,7%	24
4	Quanto ho fornito un supporto psicologico efficace al paziente diabetico?	0 0,0%	6 25,0%	10 41,7%	8 33,3%	24

**Risultati.** In base ai risultati del customer-satisfaction e del questionario di conoscenze, i partecipanti hanno espresso giudizio positivo sull'esperienza formativa, ritenendo efficace l'evento per la formazione e hanno migliorato le conoscenze a fine corso (tabelle 1-2). Per quanto concerne la fase di recall a distanza, i risultati preliminari finora pervenuti hanno evidenziato l'utilizzo delle nuove competenze acquisite attraverso l'applicazione del protocollo psicoeducazionale proposto, che ha comportato cambiamenti anche nella pratica clinica con risultati sugli outcomes clinici e psicologici proposti. A tal riguardo, i dati finora a disposizione mostrano che i parametri clinici valutati (HbA1C, Peso Corporeo) dopo 3 mesi sono migliorati nei pazienti del gruppo 1 (sperimentale) verso il gruppo 2 (controllo) come riportato nelle figure 1-2, mentre per i parametri psicologici, sono stati osservati lievi miglioramenti nella componente depressiva, ansiosa con adattamento di grado medio alla malattia, già dopo alcuni mesi dall'applicazione delle tecniche psicoeducazionali previste.

**Discussioni e conclusioni.** I dati relativi alla verifica del nostro progetto psicopedagogico mostrano che è possibile valutare l'efficacia dell'attività formativa attraverso i parametri e criteri così come previsti dal modello di Kirkpatrick. In particolare, oltre alla valutazione dei questionari di customer-satisfaction e delle conoscenze in-out, i risultati preliminari evidenziano come si possono acquisire nuovi comportamenti nella pratica clinica, con risultati anche sugli outcomes di salute dei pazienti, come evidenziato dall'impatto positivo riscontrato a livello dei parametri sia clinici che psicologici dei pazienti.

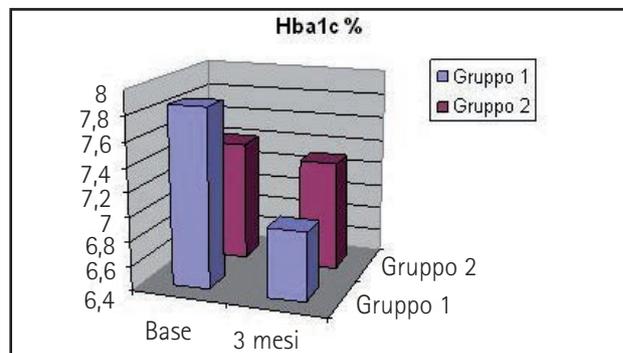
I risultati, anche se parziali, della nostra verifica formativa indicano che l'utilizzo della metodologia della Scuola di Formazione AMD ha consentito di acquisire non solo nuove conoscenze e competenze, ma anche di ottenere cambiamenti nell'attività professionale che hanno portato effetti sugli esiti di salute dei pazienti.

Ulteriori dati sono necessari al fine di confermare la validità e l'efficacia del nostro percorso psicopedagogico.



**Figura 1.**

Variazioni del BMI (kg/m<sup>2</sup>) nei due gruppi di soggetti in condizione di base e dopo 3 mesi (p>0,005 in entrambi i gruppi: t di Student per dati appaiati).



**Figura 2.**

Variazioni di HbA1c nei due gruppi di soggetti in condizione di base e dopo 3 mesi (p>0,005 in entrambi i gruppi: t di Student per dati appaiati).

**BIBLIOGRAFIA**

1. Tian S. et al: J Cont Educ Health Prof. 27: 16-27; 2007.
2. L.Tonutti: Vademecum della Scuola Permanente di Formazione Continua AMD(II edizione) [www.aemmedi.it](http://www.aemmedi.it).
3. M.A. Pellegrini: Vademecum della Scuola Permanente di Formazione Continua AMD(II edizione) [www.aemmedi.it](http://www.aemmedi.it).
4. Scuola Permanente di Formazione Continua AMD: Manuale del Sistema di Gestione per la qualità (secondo la norma UNI EN ISO 9001: 2000 revisione n. 3 - 13 gennaio 2006) [www.aemmedi.it](http://www.aemmedi.it).
5. P.Di Berardino, P. Gentili, T. Bufacchi, M. Agrusta: Manuale di Formazione all'intervento psicopedagogico in Diabetologia. Pacini Editore, maggio 2008 [www.aemmedi.it](http://www.aemmedi.it).

# Educazione terapeutica nel risk management del paziente diabetico: un'esperienza territoriale

M.C. Cimicchi, P. Saccò, T. Risolo, C. Percudani  
mcimicchi@ausl-pr.it

AUSL di Parma Dipartimento Cure Primarie,  
Polo Sanitario di Colorno, Ambulatorio Diabetologico;

**Parole chiave:** educazione terapeutica, risk management, diabete  
**Key words:** therapeutic education, risk management, diabetes



Il Giornale di AMD, 2009;12:118-122

## Riassunto

*Ad integrazione e supporto dell'attività clinica diabetologica è stato aperto un ambulatorio a gestione infermieristica il cui scopo era far fronte ai bisogni più diretti dell'utenza.*

*Sono stati valutati 102 pazienti con 155 colloqui individuali; ad ogni incontro sono state verificate conoscenze e comportamenti alimentari, abilità nella gestione dell'autocontrollo glicemico e le capacità di somministrazione di insulina. I soggetti con maggiori criticità sono stati richiamati a verifica più volte. Malgrado tutti avessero già ricevuto una educazione di base sono state riscontrate numerose problematiche e potenziali errori nella gestione della malattia diabetica.*

*Nei pazienti rivalutati si è potuto rilevare un miglioramento molto significativo del controllo metabolico con una riduzione media di HbA1c da  $8.55 \pm 1.36\%$  a  $7.96 \pm 1.2\%$ ;  $P < 0.0001$ .*

*Gli incontri dell'ambulatorio educativo hanno offerto una serie di informazioni su problemi che non erano oggettivamente evidenti prima degli incontri.*

*L'intervento educativo individualizzato ha permesso di verificare il raggiungimento degli obiettivi pedagogici, di evidenziare e correggere gli errori potenziali e di migliorare il controllo glicemico.*

## Summary

*To integrate and support diabetologic medical management we opened a nurse care outpatient office whose purpose was to give answer and to fulfill the less expressed needs of the patients.*

*We selected 102 patients for 155 individual interviews. During each meeting knowledge and dietary behavior were checked along with the skills in the management of blood glucose self-monitoring*

*and insulin self administration. Subjects with higher criticities were repeatedly called to the office. Despite all patients received basic education we found many problems and potential errors in the management of diabetes.*

*We observed a very significant improvement of metabolic control with a mean HbA1c reduction from  $8.55 \pm 1.36\%$  to  $7.96 \pm 1.2\%$ ;  $P < 0.0001$ .*

*Educational meetings offered many informations about problems that were not objectively evident before.*

*The nurse-care management system with individualized educational intervention improved outcomes making possible to verify the achievement of educational objectives, to highlight and correct potential errors and to improve glycemc control.*

## Introduzione

L'educazione terapeutica del paziente diabetico (DSME Diabetes Self Management Education<sup>1</sup>) è un processo in divenire e parte integrante della cura, finalizzato a formare conoscenze, competenze ed abilità per scelte informate di autogestione. Secondo quanto stabilito dall'OMS nel 1998<sup>2</sup> il processo educativo deve svolgersi attraverso attività organizzate di sensibilizzazione, informazione, e valutazione dell'apprendimento, oltre che di accompagnamento psico-sociale del paziente<sup>3-5</sup>.

L'educazione terapeutica può avere non solo efficacia nella prevenzione primaria<sup>6</sup> e secondaria delle complicanze<sup>7</sup> ma anche un ruolo effettivo nella gestione diretta della patologia diabetica<sup>8</sup>; è stato infatti riportato che l'educazione si associa ad un miglioramento della qualità della vita e delle conoscenze del paziente sulla propria malattia<sup>9</sup> oltre che, almeno nel diabete tipo 2, ad un miglior compenso metabolico con la riduzione dei valori della Hb glicosilata e del peso corporeo<sup>10</sup>.

Gli interventi educazionali che hanno fornito migliori risultati sembrano essere quelli effettuati nei pazienti in cui la malattia ha maggiore durata e quelli mirati alle specifiche problematiche individuali<sup>11</sup>. Tali interventi devono essere finalizzati al coinvolgimento attivo di ciascun paziente e fornire un rin-

forzo continuo delle informazioni<sup>12</sup>. Il management delle malattie croniche richiede infatti l'effettiva partecipazione del paziente<sup>13</sup> ed un sistema organizzato di cura che comprenda diversi interventi integrati ed interdipendenti tra loro<sup>14</sup>. L'evidenza attualmente disponibile in merito a specifici modelli educativi, tecniche e frequenza degli incontri non è sufficiente per fornire raccomandazioni specifiche sulle loro modalità di attuazione<sup>15</sup>; alcuni AA riportano comunque che questi interventi sembrano più efficaci quando effettuati dal solo personale infermieristico<sup>16-17</sup>.

L'educazione e la comunicazione possono inoltre migliorare la sicurezza del paziente; secondo il Position Statement dell'ACE e dell'AACE on "Patient Safety and Medical System Errors in Diabetes and Endocrinology"<sup>18</sup> tutti i farmaci ipoglicemizzanti ma in particolar modo sulfanilurea ed insulina sono associati a potenziali rischi di eventi avversi ed evitabili.

Queste conoscenze dimostrano la necessità di migliorare il processo di comunicazione fra il team diabetologico ed i pazienti curando in modo particolare, e con l'intervento di infermiere addestrate ad hoc, gli aspetti educazionali per migliorare l'autocontrollo terapeutico e rendere il paziente soggetto attivo nella cura della propria malattia.

## Scopo del lavoro

Verificare se gli incontri educazionali individuali gestiti dal solo personale infermieristico possono essere utili nel raggiungimento degli obiettivi terapeutici personalizzati oltre che nell'evidenziare e correggere potenziali errori nella gestione della malattia diabetica.

## Materiali e metodi

Il nostro Team diabetologico è composto da 2 medici specialisti e da 3 infermiere dedicate; l'ambulatorio è aperto 12 ore alla settimana per prime visite e controlli ed ha attualmente in carico circa 1500 pazienti di cui un terzo seguito con il protocollo della gestione integrata con i medici di medicina generale.

L'attività clinica è completata da un'attività educativa di "base" che viene fornita dallo specialista alla prima visita e nel corso dei controlli periodici; sono inoltre effettuati incontri educazionali di gruppo per i pazienti di nuova diagnosi.

Viene abitualmente consegnato materiale educativo cartaceo con indicazioni per corrette scelte alimentari, oltre che autovalutazione ed ispezione del piede. Per i pazienti che lo effettuano vengono consegnate informazioni scritte per la gestione e l'organizzazione dell'autocontrollo glicemico e la correzione delle ipoglicemie; per quelli in terapia insulinica, sono fornite

ulteriori informazioni sulle corrette modalità di somministrazione e conservazione del farmaco ed istruzioni dettagliate sullo schema di incremento insulinico per i soggetti in cui si sceglie la metodica del "treat to target"<sup>19</sup>.

Dal gennaio 2008, dopo formazione ad hoc del personale infermieristico coinvolto, è stato aperto per 3 ore alla settimana un ambulatorio dedicato esclusivamente all'educazione individuale ed indirizzato soprattutto ai pazienti che fanno uso dell'autocontrollo domiciliare, assumono insulina, o che sono comunque esposti al rischio di ipoglicemie.

La scelta dei pazienti è stata condivisa dal team; lo specialista diabetologo ha selezionato i soggetti in peggior controllo metabolico (HbA1c > 8%) o che al momento della visita mostravano palesi difficoltà nell'autogestione della malattia; l'equipe infermieristica ha quindi gestito l'agenda degli appuntamenti e convocato i pazienti per gli incontri individuali. Tutte le prestazioni sono state registrate con apposito codice CUP.

Ad ogni incontro sono state verificate e riportate nella cartella diabetologica informatizzata le conoscenze e i comportamenti del paziente, la sua abilità nella gestione dell'autocontrollo glicemico e le sue capacità nella autosomministrazione di insulina e nella gestione della terapia in genere.

Il diabetologo è stato sempre informato dei problemi emersi; ne è stato richiesto l'intervento nel caso di errori gravi e/o di potenziali rischi per la sicurezza individuale oltre che quando si configurava l'ipotesi di una modifica della terapia.

Il controllo metabolico dei pazienti arruolati nei primi 9 mesi di attività dell'ambulatorio educazionale è stato rivalutato confrontando l'emoglobina glicosilata al momento dell'arruolamento e ad almeno 3 mesi dopo gli incontri.

## Risultati

Nel primo anno di attività sono stati valutati 102 pazienti, 56 uomini e 46 donne, di età media rispettivamente  $67.2 \pm 9.2$  e  $70.4 \pm 10.9$  anni.

Sono stati effettuati 155 incontri poiché i soggetti che presentavano maggiori criticità sono stati richiamati più volte (tabella 1); 38 pazienti erano in terapia con ipoglicemizzanti orali (sulfanilurea da sola o in associazione con insulina sensibilizzanti), 29 pazienti in BOT (basal-oral therapy: insulina basale + ipoglicemizzanti orali) e 35 in sola terapia insulinica.

Gli incontri effettuati hanno confermato il sospetto clinico dell'esistenza di numerosi problemi nella gestione della malattia da parte del paziente. In 60 pazienti (58.2%) erano contemporaneamente presenti 2 o più problemi.

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti esaminati

	Totale	Uomini	Donne
	102	56	46
ETÀ (media ± SD)	68.6 ± 10.1	67.2 ± 9.2	70.4 ± 10.9
BMI (media ± SD)	28.7 ± 4.5	29.1 ± 4.4	28.3 ± 4.7
HbA1c (media ± SD)	8.2 ± 1.4	8.2 ± 1.5	8.3 ± 1.3
Ipo orali	38	25	13
BOT	29	16	13
Solo insulina	35	15	20

La tabella 2 riassume le caratteristiche cliniche dei pazienti divisi per sesso, età e prevalenza dei problemi. Non sono rilevabili differenze nel numero di problemi in base al sesso o grado di controllo glicemico, mentre l'età sembra essere un fattore importante (figura 1).

La figura 2 mostra la distribuzione e la tipologia dei problemi riscontrati.

Le più frequenti criticità sono state rilevate nella gestione della terapia insulinica e riguardavano il 51% dei pazienti (33 su 64 in terapia insulinica da sola o associata con ipoglicemizzanti orali): fra gli errori più frequenti la cattiva conservazione del farmaco, l'uso di insulina fredda o mal miscelata, il mancato rispetto dei tempi di somministrazione in base agli orari dei pasti; la scelta di sedi di inoculazione inappropriate, l'utilizzo ripetuto dello stesso ago.

Molti dei pazienti in BOT con lo schema "treat to target" (13 pazienti su 29) hanno dimostrato scarsa comprensione delle modalità di incremento del dosaggio insulinico, malgrado a tutti fossero state fornite istruzioni verbali e consegnato uno stampato esplicativo all'inizio della terapia.

In 17 pazienti sono stati poi riscontrati errori nella gestione dell'autocontrollo glicemico; mancata taratura dello strumento quando necessario; utilizzo di strisce inappropriate o scadute, non corretta compilazione del diario, fra gli errori di compilazione sono stati

Tabella 2.

	N.	Età (media ± SD)	HbA1c (media ± SD)	Numero di problemi rilevati		
				UNO	DUE	TRE O >
Totale	102	68,6 ± 10,1	8,2 ± 1,4	42	47	13
donne	46	70,4 ± 10,9	8,3 ± 1,3	20	18	8
uomini	56	67,2 ± 9,2	8,2 ± 1,5	22	29	5

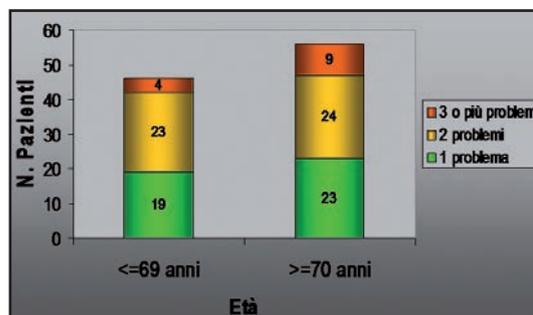


Figura 1.

Prevalenza dei problemi riscontrati in funzione dell'età del paziente.

rilevati numerosi casi di toilette dei dati (7 pazienti).

Infine, ma non meno rischiosa, in 21 pazienti si è rilevata incapacità di riconoscere e trattare in modo tempestivo gli episodi ipoglicemici, malgrado gli stessi fossero sintomatici.

A dispetto poi della sistematica educazione di base fornita dallo specialista durante le visite ambulatoriali di controllo, sono stati rilevati in 9 pazienti errori nelle scelte alimentari, (capacità di scegliere fra le diverse classi di alimenti e capacità di gestire gli spuntini).

Anche se differenti modalità di trattamento comportano ovviamente diversi problemi di gestione, alcune problematiche appaiono per certi versi "trasversali".

La figura 3 mostra la prevalenza dei problemi ri-

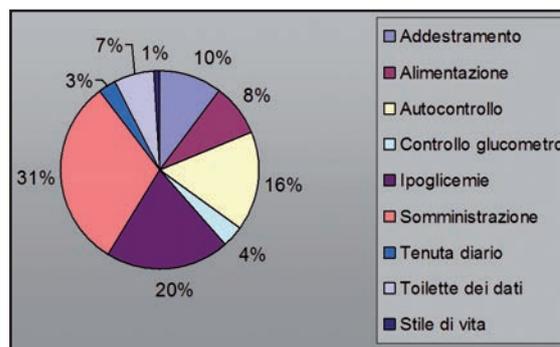


Figura 2.

Tipologia e frequenza degli errori rilevati nel corso delle interviste individuali: il 31% dei pazienti sbaglia ad assumere la tp, il 40% fa errori nella gestione dell'autocontrollo, il 10% ignora stile di vita il 20% non sa affrontare o correggere le ipoglicemie

scontrati nei diversi tipi di trattamento terapeutico: la gestione della terapia insulinica ha rappresentato un problema per il 19% dei pazienti in terapia isolata e per il 15% di quelli in terapia combinata; la gestione dell'autocontrollo è un problema che riguarda il 20% dei pazienti in terapia insulinica e in terapia combinata, ma addirittura il 33% dei pazienti in terapia con ipoglicemizzanti. La gestione delle ipoglicemie infine rimane difficile per il 13% dei pazienti in terapia insulinica, ma interessa anche il 6% dei pazienti in terapia orale ed il 3% di quelli in terapia combinata.

I pazienti rivalutati dal punto di vista del controllo metabolico sono stati 81 su 102: si è potuto rilevare un miglioramento molto significativo del controllo metabolico con una riduzione media di HbA1c da  $8.55 \pm 1.36\%$  a  $7.96 \pm 1.2\%$ ;  $P < 0.0001$ .

Non tutti questi pazienti tuttavia hanno mostrato un miglioramento, 13 pazienti di fatto hanno mostrato un andamento peggiorativo della percentuale di emoglobina glicata che è passata da 8.58% a 9.05%. A questo andamento risultavano associati problemi di tipo alimentare, di gestione dell'autocontrollo, di correzione degli episodi di ipoglicemia, di scarsa aderenza terapeutica ed infine di bassa condizione sociale, solitudine ed atteggiamento oppositivo.

## Discussione

Gli incontri dell'ambulatorio educativo hanno offerto una serie di informazioni su problemi che non erano prima oggettivamente evidenti.

La tipologia dei problemi riguardava schematicamente quattro temi: a) terapia in genere e segnatamente quella insulinica, b) autocontrollo glicemico, c) capacità di riconoscere e trattare i sintomi dell'ipoglicemia, d) corretta alimentazione.

I problemi di gestione della terapia insulinica erano dovuti a cattiva conservazione o utilizzo del farmaco, mancato rispetto dei tempi di somministrazione, sede di inoculazione inappropriata e scarsa comprensione delle modalità di incremento del dosaggio.

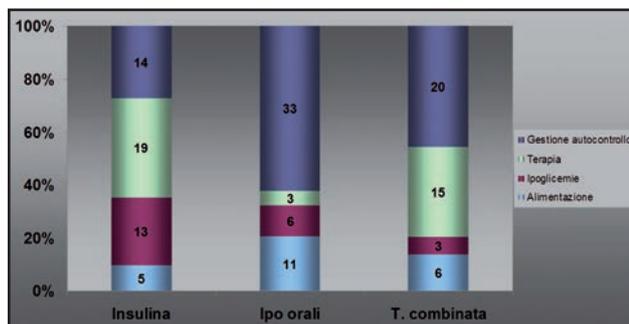


Figura 3. Distribuzione dei problemi per tipo di trattamento.

Fra i problemi connessi alla gestione dell'autocontrollo glicemico è emersa la mancata taratura dello strumento quando necessario; l'utilizzo di strisce inappropriate o scadute; la non corretta compilazione del diario ed infine il frequente riscontro di una toilette dei dati.

Un problema frequente era rappresentato dall'incapacità di trattare gli episodi ipoglicemici, malgrado i sintomi. Gli errori connessi all'alimentazione infine erano rappresentati da scelte alimentari scorrette e dall'incapacità di gestire gli spuntini.

Questi problemi sono ben noti e alla loro soluzione sono stati dedicati nel corso degli anni numerosi lavori scientifici.

Nella revisione di Norris et al sull'efficacia dell'autogestione nel diabete tipo 2<sup>20</sup> pur con un'ampia disomogeneità degli studi esaminati si rileva l'efficacia a breve termine degli interventi educativi su conoscenza ed accuratezza dell'autocontrollo e sui comportamenti alimentari. Non sono disponibili i risultati di studi a lungo termine.

Spesso il rapporto paziente-infermiera ha valenze comunicative differenti dal rapporto paziente-medico. La possibilità di organizzare il lavoro di infermiere appositamente addestrate e di permettere loro di gestire e strutturare il richiamo dei pazienti, oltre a valorizzare l'attività infermieristica, ha permesso di potenziare il risultato educativo e l'outcome dei pazienti, risultati analoghi sono del resto descritti nel citato<sup>12</sup> lavoro di Renders.

Il problema del riconoscimento e della gestione degli episodi ipoglicemici è noto ed affrontato da molti anni<sup>21</sup> e l'intervento educativo sembra efficace almeno nel migliorare la capacità dei pazienti nell'identificare gli episodi.

## Conclusioni

Le continue innovazioni nel trattamento terapeutico del paziente diabetico hanno determinato un miglioramento della sua qualità di vita ed una riduzione delle complicanze con prolungamento dell'età media; la ricerca di obiettivi di controllo metabolico sempre più stretti ha reso però più complessa e rischiosa la gestione della malattia soprattutto nei soggetti più anziani che con maggiore frequenza appaiono a rischio di eventi avversi quali una ipoglicemia potenzialmente pericolosa anche per la vita stessa<sup>2</sup>.

Non esistono studi che forniscano chiare indicazioni relative al rapporto costo/beneficio dell'intervento educativo.

La nostra esperienza, seppure ancora limitata nel tempo, ha consentito di rilevare che, malgrado l'attenzione e la cura posta nel corso delle visite di controllo, sono ancora possibili molti inconvenienti

e che per migliorare la sicurezza e ottenere risultati soddisfacenti sono essenziali sia l'educazione continua del paziente sia il miglioramento della comunicazione fra il personale sanitario ed il paziente stesso.

La cultura della sicurezza implica che tutto il team diabetologico collabori per ridurre i possibili errori. Non solo devono essere identificati obiettivi di cura "comuni", come ad esempio il raggiungimento del compenso metabolico individualizzato, ed obiettivi "specifici" sulla base dei bisogni e del contesto psico- sociale del singolo paziente, con un approccio individualizzato di tipo "tailor made" ma anche l'organizzazione sanitaria nel suo complesso deve attivamente adoperarsi per scoprire fatti che possano mettere in discussione l'approccio terapeutico anche se sgradevoli, incerti, ritenuti impliciti o discutibili<sup>23</sup>.

Come dimostra la nostra esperienza gli eventi avversi sono infatti possibili e frequenti anche nei pazienti ambulatoriali ma evitabili e prevenibili attraverso un approccio multidisciplinare e in questo processo educativo il ruolo dell'Infermiere è fondamentale e va sicuramente oltre quello di garantire la semplice assistenza sanitaria.

Nello sforzo di diventare una organizzazione altamente affidabile<sup>24</sup> abbiamo dato un grande valore alle capacità interpersonali, al rispetto reciproco, a regole che minimizzano l'arroganza e l'auto compiacimento, alla negoziazione continua, al lavoro di equipe, alla ricerca della credibilità ed al rispetto per l'esperienza di ognuno.

I risultati a breve termine sembrano premiare questo sforzo, ci riproponiamo di verificare la riproducibilità dei risultati sul compenso metabolico ed eventualmente sulla qualità di vita percepita nel medio-lungo periodo.

## BIBLIOGRAFIA

1. ADA Standard of medical care in diabetes -2009. Diabetes Care 2009, 32:S85-S86
2. WHO Working Group Report. Therapeutic Patient Education: Continuing education programmes for healthcare providers in the field of prevention of chronic diseases. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 1998.
3. The Diabetes Control and Complications Trial 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 Sep 30; 329(14): 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 Sep 12; 352(9131): 837-53.
5. [www.aemmedi.it/thesaurus/educazione](http://www.aemmedi.it/thesaurus/educazione) consultato il 20.07.2009; Corabian P, Harstall C. Patient diabetes education in the management of adult type 2 diabetes. Centre for reviews and dissemination Database of Abstract of Reviews of effectiveness 2001
6. Knowler WC, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med. 2002 Feb 7; 346(6): 393-403.
7. [www.aemmedi.it/thesaurus/educazione](http://www.aemmedi.it/thesaurus/educazione) consultato il 20.07.2009; Valk GD, Kriegsman DM, Assendelft WJ. Patient education for preventing diabetic foot ulceration. Cochrane Database Syst Rev. 2001; (4): CD001488.
8. Norris SL, Lau J, Smith SJ, Schmid CH, Engelgau MM. Self-management education for adults with type 2 diabetes: a metaanalysis of the effect on glycemic control. Diabetes Care 2002;25:1159-71.
9. Rubin RR, Peyrot M. Quality of life and diabetes. Diabetes Metab Res Rev. 1999 May-Jun; 15(3): 205-18.
10. Anderson RM, et al. Patient empowerment. Results of a randomized controlled trial. Diabetes Care. 1995 Jul; 18(7): 943-9.
11. Anderson RM, et al. Patient empowerment. Results of a randomized controlled trial. Diabetes Care. 1995 Jul; 18(7): 943-9.
12. Renders CM, et al. Interventions to improve the management of diabetes mellitus in primary care, outpatient and community settings. Cochrane Database Syst Rev. 2001; (1): 1481.
13. Wykurz G, Kelly D. Developing the role of patients as teachers: literature review. BMJ. 2002 Oct 12; 325(7368):818-21.
14. Corsi A, Bruttomesso D, Clementi L, Girelli A, Orsi E, Richini D. Organizzazione dell'attività educativa nei centri di Diabetologia in Italia: indagine conoscitiva del GISED. AMD, XV Congresso Nazionale, Contributi Scientifici. MeDia 2005;5,2(suppl), 30.
15. Standard italiani per la cura del diabete mellito - Edizioni infomedica; 2007.
16. Weinberger M, et al. A nurse-coordinated intervention for primary care patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: impact on glycemic control and health-related quality of life. J Gen Intern Med. 1995;10(2):59-66.
17. Taylor CB, et al. Evaluation of a nurse-care management system to improve outcomes in patients with complicated diabetes. Diabetes Care. 2003 Apr; 26(4):1058-63.
18. American College of Endocrinology and American Association of Clinical Endocrinologists Position Statement on Patient Safety and Medical System Errors in Diabetes and Endocrinology, Endocr Pract. 2005;11(3):197-202
19. Riddle M, Rosenstock J, Gerich J. The Treat-to-Target Trial. Randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. Diabetes Care. 2003;26:3080-3086
20. Norris S L, Engelgau M M, Narayan K M. Effectiveness of self management training in type 2 diabetes: a systematic review of randomized controlled trials. Diabetes Care 2001; 24(3): 561-587.
21. Clarke WL, et al. Reduced awareness of hypoglycemia in adults with IDDM. A prospective study of hypoglycemic frequency and associated symptoms. Diabetes Care. 1995 Apr; 18(4): 517-22.
22. ISMP's list of high-alert medications. [www.ismp.org](http://www.ismp.org)
23. Organizational Behavior 1999; 21:81 - 123.
24. <http://www.ismp.org/newsletters/acutecare/articles/20060309.asp?ptr=y>

# LA FR.E.M.S. (FRequency modulated Electro-Magnetic neural Stimulation): una nuova prospettiva terapeutica per la neuropatia diabetica dolorosa degli arti inferiori

A. Iovino<sup>1</sup>, D. Sinagra<sup>1</sup>, C. Perrone<sup>1</sup>, A. Magistro<sup>1</sup>,  
F. Fasulo<sup>1</sup>, B. Grassa<sup>1</sup>, F. Brighina<sup>2</sup>  
sinagra@unipa.it

<sup>1</sup>Cattedra di Endocrinologia,

<sup>2</sup>Cattedra di Neurologia – Università degli Studi di Palermo

**Parole chiave:** neuropatia dolorosa, stimolazione neurale

**Key words:** painful neuropathy, neural stimulation



Il Giornale di AMD, 2009;12:123-126

## Riassunto

La terapia FR.E.M.S. (acronimo di FR.equency modulated Electro-Magnetic neural Stimulation) agisce sulla rimodulazione dell'attività neuronale mediante il risesto degli elementi anatomico-funzionali danneggiati dalla neuropatia diabetica periferica, che può manifestarsi con una variabile sintomatologia dolorosa. Al fine di valutare le variazioni della sensibilità di percezione dello stimolo elettromagnetico, oltre che la risposta sintomatologica soggettiva, durante la stessa terapia, sono stati studiati 71 pazienti diabetici (36 M e 35 F, età media 60,20 ± DS 2,76 anni, 17 affetti da DM1 e 54 da DM2). Tutti i pazienti, che presentavano sintomatologia neuropatica periferica dolorosa, la maggior parte dei quali già in trattamento coi farmaci più comunemente usati per il dolore neuropatico, con alterazioni della velocità di conduzione e del tempo di latenza dei nervi periferici degli arti inferiori (documentate mediante elettro-neurografia ed elettromiografia), sono stati sottoposti a 10 sedute consecutive di terapia FR.E.M.S., ciascuna della durata di 35 minuti. L'erogazione dello stimolo è stata effettuata mediante l'apparecchiatura elettronica Lorenz-Biotech, con il modulo computerizzato "neuropatia diabetica", valutando prima ed al termine del ciclo i seguenti parametri: a) "score" del dolore secondo indice VAS; b) soglia di percezione della "cossa minimale" erogata dall'apparecchiatura durante le 2 fasi: "decontratturante" (della durata di 25') e "antalgica" (della durata di 10'). Tutti i pazienti

hanno raggiunto un miglioramento dello "score" di dolore (da  $1,93 \pm 1,19$  a  $0,72 \pm 0,88$ ,  $p < 0,0001$ ). Suddividendo i pazienti in 2 gruppi in base alla durata della sintomatologia neuropatica sensitiva (Gruppo A < 3 anni: 35 pazienti, 20 M e 15 F, età media  $56,57 \pm 11,45$  anni; Gruppo B > 3 anni: 36 pazienti, 16 M e 20 F, età media  $63,63 \pm 13,02$  anni). In entrambi i gruppi, al termine delle sedute, si rilevava, oltre al miglioramento dell'indice VAS, una riduzione della soglia di percezione della "cossa minimale", soprattutto nella fase antalgica ( $p < 0,0001$ ). La terapia non farmacologica FR.E.M.S. costituisce pertanto un valido presidio terapeutico per la cura sintomatica dei pazienti diabetici affetti da neuropatia sensitiva dolorosa.

## Summary

The FR.E.M.S therapy (acronym of Frequency modulated Electro-Magnetic neural Stimulation) acts on the remodulation of neural activity through the rearrangement of the anatomic-functional elements, which are injured by the peripheral diabetic neuropathy, that can express itself with a variable painful symptomatology.

In order to evaluate the perception's sensitivity to the electro-magnetic stimulus, as well as the subjective symptomatologic response, during the same therapy, 71 patients were studied (36 M and 35 F, medium age  $60,20 \pm SD 12,76$  years old), 17 of them suffering from MD1 and 54 from MD2.

All the patients were afflicted of a painful peripheral neuropathic symptomatology.

Most of them were in treatment with the most commonly adopted drugs in neuropathic pain and presented impaired conduction's velocity and latency's time in the peripheral lower limbs' nerves (documented through electroneurography and electromyography).

Each of them was submitted to 10 consecutive FR.E.M.S. therapy's sessions, each one with the duration of 35 minutes. The stimulus' supply was made through the Lorenz-Biotech electronic equipment, programmed with the computerized "diabetic neuropathy" module. The following parameters were assessed before and after the series of sessions: a) "pain score" according to the VAS index; b) perception's threshold of the "minimal shock", supplied by the equipment during the two phases: decontracturing (with the duration of 25 minutes) and analgesic (with the duration of 10 minutes). All the patients have obtained an improvement in the "pain score" (from  $1,93 \pm 1,19$  to  $0,72 \pm 0,88$ ,  $p < 0,0001$ ). We divided the patients into two groups, according to the duration of the duration of the sensitive neuropathic symptomatology (A Group < 3 years: 35 patients, 20 M and 15 F, medium age  $56,57 \pm 11,45$ ; B Group > 3 years: 36 patients, 16

*M and 20 F, medium age 63,63 ± 13,02). At the end of the sessions, in both the groups, a reduction in the perception's threshold of the "minimal shock" was shown, especially in the analgesic phase (p < 0,001), together with an improvement in the pain score. The not pharmacologic FR.E.M.S. represents therefore a useful therapeutic remedy for the symptomatic management of the diabetic patients with a painful sensitive neuropathy.*

## Introduzione

La neuropatia diabetica sensitivo-motoria periferica localizzata agli arti inferiori è una delle complicanze croniche microangiopatiche più comuni e devastanti del diabete mellito, sia di tipo 1 che di tipo 2, non solo a causa del suo andamento cronico-progressivo e del suo ruolo essenziale nello sviluppo delle lesioni del piede diabetico, ma anche per l'impatto invalidante della variante dolorosa sulla qualità della vita dei soggetti che ne sono affetti.

Malgrado l'alta prevalenza e l'impatto clinico della neuropatia diabetica, allo stato attuale i risultati ottenuti mediante trattamento farmacologico di tali pazienti risultano spesso insoddisfacenti, oltre che per i numerosi effetti collaterali dei farmaci a disposizione, anche per la variabilità e l'incostanza delle risposte terapeutiche. La terapia farmacologica è, inoltre, praticamente limitata al trattamento del sintomo dolore, dato che i farmaci utilizzati nelle cosiddette terapie patogenetiche hanno finora sortito modesti effetti benefici non universalmente riconosciuti. La terapia FR.E.M.S. (acronimo di FRequency modulated Electro-Magnetic neural Stimulation) rappresenta una possibilità terapeutica alternativa di natura non farmacologica, che agisce sulla rimodulazione dell'attività neuronale dei segmenti interessati dalla suddetta complicanza mediante il riassetto degli elementi anatomico-funzionali dei nervi periferici danneggiati. Tale metodica consiste nell'applicazione di un segnale elettromagnetico secondo protocolli dedicati di rilascio dello stimolo specificatamente disegnati per ottenere l'effetto bioattivo desiderato, tramite il posizionamento di elettrodi transcutanei a bassa superficie di contatto mediante i quali vengono trasmesse sequenze di impulsi elettrici, la cui ampiezza è fissata in base alla soglia di sensibilità percepita dal paziente.

## Scopo dello studio

Obiettivo principale di questo studio dimostrare l'efficacia e la sicurezza della terapia FR.E.M.S. come possibile approccio nella cura della polineuropatia diabetica sensitivo-motoria cronica. Vogliamo, altresì, valutare se la sua efficacia risulti essere strettamente dipendente dalla durata della malattia a carico del S.N.P., mediante il confronto dei risultati ottenuti

su 2 distinti campioni di pazienti, suddivisi in base alla durata della sintomatologia neuropatica in:

1. Pazienti affetti da neuropatia di recente insorgenza (< 3 anni).
2. Pazienti affetti da neuropatia inveterata (> 3 anni).

## Materiali e metodi

La terapia FR.E.M.S. è stata da noi erogata mediante l'apparecchiatura specifica APTIVA™-LORENZ BIOTECH (modello BALLETT, espressamente studiato per il trattamento delle neuropatie periferiche). Essa consiste in un neuromodulatore a 4 canali desincronizzati, ciascuno dei quali presenta 2 uscite periferiche connesse ad un elettrodo transcutaneo, mediante il quale ha luogo l'erogazione dello stimolo, che viene applicato a livello di 4 differenti distretti periferici (Popliteo, Tibiale anteriore, Tibiale posteriore, Pedidio), come previsto dal programma dedicato al trattamento della neuropatia diabetica. Questo protocollo terapeutico si articola in 10 sedute ambulatoriali consecutive, ciascuna della durata complessiva di 35'20", suddivisi in 2 fasi che si differenziano per finalità, durata e caratteristiche (frequenza ed ampiezza della corrente) dello stimolo elettrico erogato, in una prima fase "decontratturante" (della durata di 25'20" con erogazione di impulsi elettrici di frequenza pari a 1 Hz) ed una seconda fase "antalgica" (della durata di 10' con erogazione di impulsi a frequenza maggiore).

Sono stati da noi reclutati 71 pazienti diabetici (36 M e 35 F, età media 60,20 ± DS 12,76 anni, 17 affetti da DM1 e 54 da DM2, HbA1c media 8,2 ± DS 2,2), secondo i seguenti parametri d'inclusione:

- età >18 anni
- presenza di alterazioni della sensibilità tattile, valutate con momofilamento di Semmes-Weinstein
- presenza di sintomatologia neuropatica periferica dolorosa, valutata tramite scala del dolore di tipo analogico-visuale VAS (tabella 1)
- presenza di alterazioni della sensibilità vibratoria valutate tramite biotesiometro
- presenza di alterazioni di natura autonoma agli arti inferiori, in particolare di anidrosi, valutata tramite test NEUROPAD®
- presenza di alterazioni elettrofisiologiche obiettive, documentate tramite ENG degli arti inferiori, nella conduzione nervosa sensitivo-motoria in termini di tempo di latenza distale e di velocità di conduzione
- esclusione di altre possibili cause di neuropatia periferica;
- ed i seguenti parametri di esclusione:
- soggetti portatori di pacemaker cardiaci

**Tabella 1. Scala del dolore VAS (Diabetes Care 20: 1702-1705, 1997)**

GRADO	SINTOMI
0	Assenza di sintomi.
1	Minimo dolore urente, con o senza parestesie. Qualche fastidio, ma sopportabile. Problemi poco significativi nell'attività giornaliera.
2	Minimo dolore urente, con o senza parestesie. Importanti fastidi diurni. Occasionali dolori notturni. Alcuni problemi nell'attività giornaliera. Il paziente richiede il trattamento per il dolore.
3	Dolore urente di moderata intensità, con parestesia. Disturbi durante il riposo notturno. Importanti fastidi diurni che provocano gravi difficoltà nell'attività giornaliera.
4	Intenso dolore urente, intermittente, con parestesia. Importanti disturbi durante il sonno notturno a causa del dolore insopportabile. Il paziente non è in grado di svolgere l'attività diurna.
5	Dolore urente estremamente intenso e costante, con parestesia. Riposo notturno molto disturbato a causa del dolore insopportabile. Il paziente richiede forti analgesici.

- gravidanza in atto (negatività al test di gravidanza in pazienti in età fertile).

La maggior parte dei pazienti era già in trattamento sintomatico con i più comuni farmaci utilizzati per il dolore neuropatico senza per averne tratto un reale beneficio sulla sintomatologia dolorosa.

Le caratteristiche dei soggetti da noi selezionati, suddivisi in 2 gruppi distinti in base alla durata della neuropatia diabetica, sono descritte nella Tabella 2.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un ciclo di 10 sedute ambulatoriali di terapia F.R.E.M.S.. Durante cia-

scuna seduta sono stati registrati i voltaggi critici di sensibilità cutanea raggiunti nelle 2 diverse fasi, in ciascuna delle 4 aree nervose dell'arto inferiore stimulate dai 4 distinti canali desincronizzati, al fine di stabilire la soglia di sensibilità della stimolazione elettromagnetica (indice indiretto di funzionalità della conduzione nervosa).

## Risultati

Durante la prima fase della prima seduta i 35 soggetti in studio affetti da neuropatia recente presentavano in riferimento ai singoli canali i seguenti voltaggi critici medi:

1. CH1: 159,67 ± DS 55,46 Volt
2. CH2: 171,06 ± DS 59,44 Volt
3. CH3: 183,05 ± DS 62,97 Volt
4. CH4: 197,26 ± DS 63,93 Volt

I voltaggi critici medi da loro raggiunti nel corso della seconda fase della prima seduta erano:

1. CH1: 107,82 ± DS 52,14 Volt
2. CH2: 93,88 ± DS 52,706 Volt
3. CH3: 145,23 ± DS 58,55 Volt
4. CH4: 171,73 ± DS 58,3 Volt

Al termine delle 10 sedute previste dal protocollo terapeutico, tali soggetti nella prima fase dell'ultima seduta hanno raggiunto i seguenti voltaggi critici medi:

1. CH1: 154,2 ± DS 62,44 Volt
2. CH2: 160,35 ± DS 58,41 Volt
3. CH3: 162,14 ± DS 57,79 Volt
4. CH4: 174,65 ± DS 62,61 Volt

e nella seconda fase:

1. CH1: 102,97 ± DS 48,88 Volt
2. CH2: 93,88 ± DS 49 Volt
3. CH3: 119,5 ± DS 52,5 Volt
4. CH4: 136,23 ± DS 61,02 Volt

Durante la prima fase della prima seduta i 36 pazienti affetti da neuropatia inveterata avevano riportato i seguenti voltaggi critici medi:

1. CH1: 179,135 ± DS 51,53 Volt
2. CH2: 183,2 ± DS 52,66 Volt

**Tabella 2.**

	NEUROPATIA DI RECENTE INSORGENZA (<3 ANNI)	NEUROPATIA INVETERATA (>3 ANNI)
NUMERO DI PAZIENTI	35	36
MASCHI	20	16
FEMMINE	15	20
ETA' MEDIA (anni)	56,57 ± DS 11,45	63,63 ± DS 13,02
HbA1c MEDIA (%)	8,1 ± DS 3,7	8,4 ± DS 2,7
DURATA MEDIA DEL DM (anni)	35 ± DS 6,93	16 ± DS 11,23
SCORE VAS MEDIO	1,88 ± DS 1,05	2,42 ± DS 1,17

3. CH3: 202,05 ± DS 64,1 Volt  
 4. CH4: 227,6 ± DS 60,64 Volt  
 e nella seconda fase:

1. CH1: 115,3 ± DS 53,4 Volt
2. CH2: 124,81 ± DS 53,34 Volt
3. CH3: 154,03 ± DS 65,9 Volt
4. CH4: 174,65 ± DS 71,94 Volt

Durante la prima fase dell'ultima seduta i pazienti con neuropatia inveterata hanno ottenuto i seguenti voltaggi critici:

1. CH1: 173,19 ± DS 59,072 Volt
2. CH2: 174,46 ± DS 48,23 Volt
3. CH3: 190,03 ± DS 57,47 Volt
4. CH4: 208,2 ± DS 58,023 Volt

- e nella seconda fase:
1. CH1: 108,73 ± DS 48,23 Volt
  2. CH2: 99,2 ± DS 44,55 Volt
  3. CH3: 122,95 ± DS 49,37 Volt
  4. CH4: 148,73 ± DS 60,21 Volt

In entrambi i gruppi è possibile rilevare, al termine del ciclo di terapia FR.E.M.S., una riduzione del voltaggio critico medio di ciascun canale nella prima, ma soprattutto, nella seconda fase ( $p < 0,001$ ) (figura 1).

I pazienti di entrambi i gruppi sono stati, inoltre, rivalutati dopo la decima seduta di terapia anche per quanto riguarda lo score del dolore VAS (parametro soggettivo) ed in tal modo è stato possibile rilevare una significativa riduzione della sintomatologia algica a carico degli arti inferiori, così da evidenziare l'efficacia di questa metodica terapeutica nel trattamento del dolore di origine neuropatica (figura 2):

- Nei pazienti affetti da neuropatia recente lo score del dolore medio rilevato dopo l'ultima seduta è pari a  $0,55 \pm DS 0,75$  ( $p < 0,0001$  vs base)
- Nei pazienti affetti da neuropatia inveterata lo score VAS medio rilevato dopo l'ultima seduta è di  $1,03 \pm DS 0,98$  ( $p < 0,0001$  vs base).

## Conclusioni

Al termine delle 10 sedute di terapia FR.E.M.S. è stato possibile osservare un miglioramento della sen-

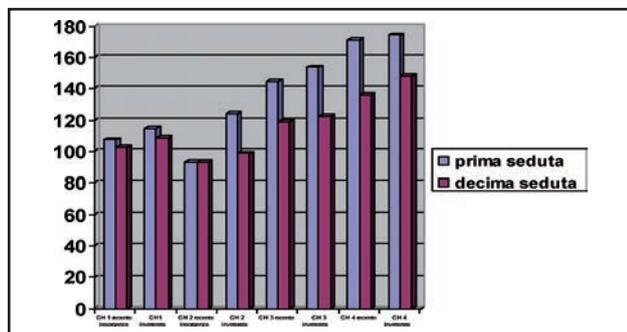


Figura 1. Sensibilità critica durante la II fase antalgica.

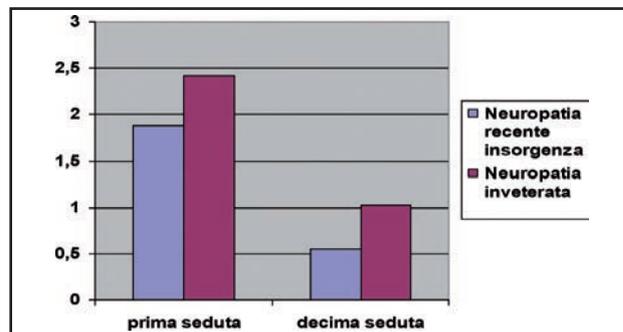


Figura 2. VAS prima e dopo terapia FR.E.M.S. nei gruppi di soggetti considerati.

sibilità cutanea dei pazienti appartenenti ad entrambi i campioni in studio (in termini semiquantitativi) grazie al confronto dei voltaggi critici medi della prima e dell'ultima seduta di entrambe le fasi del trattamento, che ha evidenziato una riduzione di tali voltaggi riferiti ai 4 canali, più evidente e significativa in entrambi i gruppi soprattutto per i valori di voltaggio raggiunti durante la fase antalgica dell'ultima seduta (rispetto a quelli ottenuti nella fase decontratturante).

Dall'analisi dei dati a nostra disposizione è emerso che l'efficacia della terapia, in termini di incremento della sensibilità cutanea, è risultata essere maggiore nei soggetti affetti da neuropatia di recente insorgenza, i quali hanno raggiunto nel corso dell'ultima seduta valori di voltaggio significativamente inferiori rispetto ai valori di base ( $p < 0,0001$ ) nei confronti dei pazienti affetti da neuropatia inveterata, che hanno ottenuto un miglioramento meno significativo ( $p < 0,001$ ).

In entrambi i campioni esaminati si è, altresì, manifestata una riduzione estremamente significativa dello score del dolore soggettivo misurato secondo indice VAS, che ha consentito anche di evidenziare un miglioramento notevole della qualità della vita dei pazienti esaminati in termini di riposo notturno, ma anche di capacità di svolgimento delle normali attività quotidiane.

È necessario anche sottolineare che la terapia FR.E.M.S. è stata ben tollerata da tutti i pazienti esaminati e nessun effetto collaterale della terapia è stato lamentato, né da noi registrato nel corso dello studio, ad eccezione, in una modesta minoranza di pazienti, di una lieve dolenzia muscolare pomeridiana agli arti inferiori, del tutto transitoria e reversibile già dopo le prime sedute, provocata dalla stimolazione nervosa e muscolare esercitata dalla terapia.

La terapia non farmacologica FR.E.M.S. rappresenta, pertanto, un valido presidio terapeutico per il trattamento sintomatico dei pazienti diabetici con neuropatia sensitiva dolorosa, soprattutto se eseguita all'esordio della sintomatologia neuropatica dolorosa.

# Reduce cardiovascular risk through close follow up of the metabolic syndrome during menopause in women: a possible goal

M. Conti, D. Sinagra, C. Perrone  
sinagra@unipa.it

Università degli Studi di Palermo, Policlinico P. Giaccone,  
Cattedra di Endocrinologia

**Parole chiave:** educazione terapeutica, risk management, diabete

**Key words:** therapeutic education, risk management, diabetes

Il Giornale di AMD, 2009;12:127-129



## Summary

Women in menopausal syndrome (MS) have a major risk of CV events than fertile women. Menopausal syndrome and metabolic syndrome are often associated, having a common pathogenetic factor as hyperinsulinemia. The present study was aimed to evaluate the reduction of CV risk factors of the metabolic syndrome in women in MS and diabetes through a composite therapeutic approach based on lifestyle changes and multiple medication (anorectic drugs, insulin sensitizers, statins, fibrates, anti-hypertensives). Results show that after treatment period a significant reduction of BMI, HDL-cholesterol, triglycerides, diastolic blood pressure and fasting blood glucose, as well as a significant reduction of score of relative cardiovascular risk.

## Riassunto

Le donne in menopausa hanno un rischio di eventi cardiovascolari significativamente superiore a quello di donne in età fertile. Spesso menopausa e sindrome metabolica sono associate, incrementando così il rischio di eventi CV. Scopo di questo studio è stato quello di verificare l'efficacia di un trattamento combinato sia sullo stile di vita che farmacologico (anoressanti, insulino-sensibilizzanti, sta-

tine, fibrati, antipertensivi) in una coorte di donne diabetiche in menopausa e con sindrome metabolica. I risultati indicano una significativa efficacia del trattamento su BMI, HDL-colesterolo, trigliceridi, pressione sistolica e diastolica, glicemia a digiuno, realizzando una significativa riduzione del punteggio di rischio CV.

## Introduction and scientific background

Already data from the Framingham Heart Study, started in 1947, show that European women in menopausal age have a coronary risk four times higher than fertile women, and the risk is greater as is the premature menopause. The same coronary artery disease, that in men takes at least 30 years to set in, develops in women in a period of 10-15 years. For this reason we can say that in post-menopausal an increasing percentage of the relative risk for ischemic heart disease is much greater than other typical climacteric disorders.

The path through which the menopausal hypoestrogenism can produce this "accelerated disease" in women, is the same through which the insulin resistance (namely a reduced response from the biological tissue to insulin) acts to generate the changes that are part of the so-called metabolic syndrome.

Further confirmation of the physiological interaction of these two conditions, is provided by the epidemiological importance of the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). Estimating the prevalence of metabolic syndrome according to NCEP criteria, it showed that the age-specific proportion of that condition is increasing rapidly, resulting in excess of 30% in 50 years old persons and above 40% after 60 years old. Therefore, if we consider that the severity of this syndrome is related to an extent directly proportional to the risk of cardiovascular events, it is more than mere speculation's sake to deepen the relationship between the pathophysiological menopause and the natural history of

the metabolic syndrome.

The term metabolic syndrome, though recent (defined in 1998 by the WHO) is very effective in defining the set of clinical and / or laboratory changes that have as common denominator the insulin resistance. In order to give the metabolic syndrome a "global" importance, well illustrated by these epidemiological data, a decisive role has the adoption, in recent years, of the National Cholesterol Education Program diagnostic criteria (NCEP, ATP III, 2001), whose value was to have made it possible to identify subjects at risk, basing on the detection of simple and routine parameters. Indeed the success of such a clinic "formula" consists in its ability to translate into a genuine instrument of global prediction, accessible to any doctor beyond unnecessary specialist compartmentalisations.

From a strictly physiopathological view, insulin resistance is the real fulcrum around which the just defined metabolic disorders develop. In fact insulin resistance is able to promote the accumulation in the viscera of adipose depots poorly sensitive to insulin that, for such reason, are subjected to a specific lipolytic action that leads to an increase in free fatty acids (NEFA) in the portal circulation and liver: NEFA are here to serve as the substrate for the production of abnormal glucose and triglycerides and are able to interfere negatively on the hepatic clearance of insulin. These premises confirm the clinical-laboratory phenotype outlined above: abdominal obesity, the dyslipidemia characterized by high levels of triglycerides, low levels of HDL cholesterol and high levels of small and dense LDL, are the first corollary derived from insulin resistance.

Over time, insulin resistance and consequent hyperinsulinism in the kidneys act also by promoting distal sodium retention and, through the resulting Volem expansion, can ultimately have an adverse impact on the blood pressure. This abnormality may persist despite a successful pharmacological treatment of hypertension, and the relationship between hypertension and hyperinsulemia can be observed both in obese individuals and in non-obese ones.

Finally, continuing in tracing the natural history of the metabolic syndrome, when the mechanism of pancreatic compensation to insulin resistance - namely the increased production of insulin - is inadequate, the liver increases glucose production (with consequent increase in fasting blood glucose) due to a reduced use of glucose by the peripheral tissues (that leads to a post-prandial hyperglycemia): the glucose metabolism goes

towards progressive changes that lead the subject from a reduced tolerance to carbohydrates to a manifest diabetes. It is not clear yet in the scientific literature, not even in the most recent one, how much the increased risk is associated with aging, and how much is instead hormone-dependent.

Given that the risk is itself linearly related to advanced age, genetic inheritance components, and the habit of cigarette smoking (now increasingly widespread than before among women), it is certainly necessary, according to several physiological changes that menopause is able to orchestrate, to establish as precisely as possible a risk profile for this particular era of women's lives.

## Aim of the study

The goal of our study was to assess the impact of an early integrated therapeutic approach to improve the parameters of the metabolic syndrome in menopause.

Women reach the Menopause Center of our Policlinic mainly driven by the need to solve the so called "immediate" or at most "medium-term" problems of menopause. The most frequent diagnosis of admission for day-hospital in our division are "Menstrual irregularities", "genito-urinary dystrophy and atrophy" and "menopausal syndrome". Careful anamnesis, physical examination and some blood tests can also bring to light significant systemic changes, that although may appear in the least concern for the patient, they rather deserve, in consideration of what has been previously said, some specific attention.

## Materials and methods

Among the patients that came to the Menopause Center of our Policlinic to undergo a gynecological control (driven by the need to resolve the gynecological disorders typical of the climacteric), we selected 45 women in pre-climacteric age (mean age 51.5 years). It seemed useful, however, to integrate the ATP III parameters with some WHO diagnostic details, so finally we evaluated:

1. VISCERAL OBESITY/FAT (WHR, or Waist, or BMI)
2. BLOOD TRIGLYCERIDES >150mg/dL
3. TOTAL CHOLESTEROLAEMIA >220mg/dL or HDL <50mg/dL
4. BLOOD PRESSURE >130/180mmHg
5. IFG (impaired fasting glycaemia) or IGT (impaired tolerance to carbohydrates) or diabetes mellitus

Table 1.

	Time 0 ( $\pm$ DS)	After 6 months ( $\pm$ DS)	Average Difference	Confidence Interval 95%	p value (paired t- test)
Body Mass Index(Kg/mq)	33.2 ( $\pm$ 4.59)	31.5( $\pm$ 4.4)	-1.68	-2.1 to -1.2	<0.0001
Cholesterol HDL (mg/dL)	44.4 ( $\pm$ 12.4)	53.7 ( $\pm$ 12.9)	9.31	6.1 to 12.5	<0.0001
Triglycerides (mg/dL)	196 ( $\pm$ 61.5)	136.3 ( $\pm$ 43.7)	-59.7	-73 to -46.4	<0.0001
Humeral systolic pressure(mmHg)	142.3 ( $\pm$ 12.4)	125.1 ( $\pm$ 10.6)	-17.22	-20.4 to -14	<0.0001
Humeral Dyastolic Pressure (mmHg)	87.6 ( $\pm$ 9.1)	77.2 ( $\pm$ 5.6)	-10.3	-13 to -7.7	<0.0001
Fasting blood glucose ( mg/dL)	149.1 ( $\pm$ 69.3)	115.9 ( $\pm$ 31.1)	-33.2	-48.1 to -18.4	<0.0001

These women were then treated with diet, lifestyle changes and appropriate medications (anorectic drugs, insulin sensitizers, statins, fibrates, anti-hypertensives).The anthropometric and laboratory parameters considered were then reassessed after six months of treatment. Data were analyzed using the *paired t-test* for paired data and the comparison showed statistically significant improvements for all variables considered.

## Results

Our data show that a timely and accurate approach to the metabolic syndrome in menopausal women, based on changes in lifestyle (diet, exercise, abstaining from smoking) and on appropriate drug therapies, leads to a significant improvement of all parameters of the metabolic syndrome. (Table 1)

## Conclusions

Far from representing just a speculation's sake, it is certainly necessary, therefore, to find a diagnostic-therapeutic approach for this particular area of a woman's life, that could establish a risk profile as precisely as possible.

For the adoption of such a composite treatment program, to have methodological bases that take into account the underlying pathophysiological network to the different signs and symptoms, by which the patient may express the syndrome, can be effective. Therefore gynecologists, diabetology-endocrinologists, nutritionists, psychologists should be ready for a stable partnership in the creation of

dedicated facilities for outpatients in peri- and post-menopausal age. Thus women can be considered from all points of view (gynecological, endocrine-metabolic, psychological)and each jurisdiction, exceeded every sectoralisation can cooperate to achieve that goal that now appears as the true challenge of this millennium: reducing cardiovascular risk and improve the quality of life after sixty years old.

## BIBLIOGRAFIA

1. J.M. MURABITO ET AL., Women and cardiovascular disease: contributions from the Framingham Heart Study, *Jama* 1995; 273: 35-40.
2. H.B. HUBERT, M. FEILEIB, P.M. MCNAMARA, W.P. CASTELLI, Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study, *Circulation* 1983; 67: 968-77.
3. M.N. MOREIRA-ANDRÉS ET AL., Comparison of anthropometric parameters as predictors of serum lipids in premenopausal women, *J. Endocrinol. Invest.*, 2004; 27: 340-7.
4. A.H. KISSEBAH, A.N. PEIRIS, Biology of regional body fat distribution: relationship to non-insulin-dependent diabetes mellitus, *Diabetes Metab Rev*, 1989; 5: 83-109.
5. F. FERRANNINI, G. BUZZIGOLI, R.C. BONADONNA, ET AL., Insulin resistance in essential hypertension, *New Engl J Med*, 1987; 317: 350-7.
6. Executive summary of the 3<sup>rd</sup> report of the national cholesterol education program (Ncpep), expert panel on detection, Evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults, *JAMA*, 2001; 285: 2486-97.
7. G.A. COLDITZ, The nurses Health Study. A cohort of U.S. women followed since 1976, *JAMA*, 1995; 273: 50.
8. N. OZBEY, E. SENCER, S. MOLVALILAR, Y. ORHAN, *Body fat distribution and cardiovascular disease risk factors pre- and postmenopausal obese women with similar BMI*, *Endocr J*, 2002; 49: 503-9.
9. A. TCHERNOF, E.T. POEHLMAN, *Effects of the menopause transition on body fatness and body fat distribution*, *Obes Res*. 1998; 6: 246-54.
10. H. IJUN, T. DOUCHI, T. OKI, K. MARUTA, Y. NAGATA, *The contribution of menopause to changes in body-fat distribution*, *J Obstet Gynaecol Res.*, 1999; 25: 367-72.

# Sostituzione di insulina con exenatide in pazienti con diabete mellito tipo 2 trattati con insulina e farmaci antidiabetici orali

M.S. Grimaldi, A. Ciavarella, G. Laffi, A. Mustacchio, S. Giangiulio, G. Santacroce  
michels.grimaldi@aosp.bo.it

Unità Operativa di Diabetologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna. Policlinico S.Orsola-Malpighi

**Parole chiave:** exenatide, peso corporeo, insulina

**Key words:** exenatide, bw, insulin

Il Giornale di AMD, 2009;12:130-134



## Riassunto

**Introduzione** - L'exenatide è un incretino-mimetico da usare con metformina e/o sulfanilurea, ma non approvato come sostituto dell'insulina in pazienti insulino-dipendenti. L'exenatide abbassa la glicemia post-prandiale e a digiuno ed è associata a una riduzione del peso corporeo.

**Scopo dello studio** - Scopo di questo studio della durata di 32 settimane, è stato quello di valutare l'efficacia della sostituzione dell'insulina con exenatide in pazienti di tipo 2 in trattamento con insulina associata ad antidiabetici orali.

**Disegno della ricerca e metodi** - Il mantenimento del controllo della glicemia è stato pre-definito come aumento dell'HbA1c <0.5%. A 15 pazienti (età 52±8 anni, con BMI 35±4 kg/m<sup>2</sup>, HbA1c 8.3±0.9%, e durata del diabete di 10.4±7.4 anni) veniva sospesa l'insulina e sostituita con exenatide. I pazienti che completavano lo studio o che lo abbandonavano a causa di un peggioramento del controllo glicemico sono stati inclusi nell'analisi primaria di efficacia.

**Risultati** - Nel 66% dei pazienti la sostituzione dell'insulina con exenatide ha determinato un lieve e non significativo miglioramento del controllo glicemico. Nella maggior parte dei pazienti, l'HbA1c rimaneva tuttavia superiore al valore target (>7.0%). Nel restante 34% dei pazienti si ebbe un deterioramento del controllo glicemico con un innalzamento dell'HbA1c che portò al ripristino della terapia insulinica.

**Conclusioni** - Questo studio indica che nel diabete di tipo 2 non sempre l'exenatide può efficacemente sostituire l'insulina. I pa-

zienti dove è possibile tentare la sostituzione sono quelli con maggiore grado di obesità, minore durata del diabete, maggiore riserva insulinica, minore dosaggio insulinico giornaliero.

## Summary

**Introduction** - The exenatide is a incretin-mimetic indicated for use with metformin and / or sulfonylurea, but not approved as a substitute of insulin in insulin-requiring patients. The exenatide lowers the postprandial and fasting glucose and is associated with a reduction in body weight.

**Objective** - The purpose of this study lasting 32 weeks, was to assess the effectiveness of substituting exenatide for insulin in patients with type 2 diabetes using insulin in combination with oral antidiabetes agents.

**Research design and methods** - Successful maintenance of glycemic control was predefined as an HbA1c increase of <0.5%. In 15 patients (age 52 ± 8 years, with BMI 35 ± 4 kg / m<sup>2</sup>, HbA1c 8.3 ± 0.9%, and duration of diabetes 10.4 ± 7.4 years), insulin was suspended and substitute with exenatide. Patients who either completed the study or discontinued because of loss of glycemic control were include in the primary efficacy.

**Results** - In 66% of patients, the substitute of insulin for exenatide resulted in a small and not significant improvement of glycemic control. In most patients, HbA1c remained above target (> 7.0%). The remaining 34% of patients did experience deterioration in glycemic control manifested as a rise in HbA1c that led to the restoration of insulin therapy.

**Conclusions** - This study indicates that in type 2 diabetic patients is not always the exenatide can effectively substitute the insulin. Patients where you can groped substitution are those with higher degree of obesity, shorter disease duration, greater endogenous β-cell function, lower doses of insulin.

## Introduzione

La progressiva perdita di funzionalità e di massa beta-cellulare rende difficile il mantenimento del controllo della glicemia nel paziente diabetico. Quando il regime alimentare, l'attività fisica e i farmaci antidiabetici orali non riescono più a controllare adeguatamente la glicemia, il trattamento insulinico è considerato quello di elezione. Tuttavia il trattamento con insulina è spesso accompagnato da un aumento del peso e da ipoglicemia

che contrastano con il miglioramento del controllo della glicemia.

L'exenatide è un incretino-mimetico da usare con metformina e/o sulfanilurea, ma non approvato come sostituto dell'insulina in pazienti insulino-dipendenti. L'exenatide stimola la secrezione di insulina endogena in maniera glucosio-dipendente, sopprime il glucagone, rallenta lo svuotamento gastrico riduce l'assunzione di cibo. L'exenatide abbassa la glicemia post-prandiale e a digiuno ed è associata a una riduzione del peso corporeo.

## Scopo dello studio

Scopo di questo studio, della durata di 32 settimane, è stato quello di valutare l'efficacia della sostituzione dell'insulina con exenatide in pazienti di tipo 2 in trattamento con insulina associata ad antidiabetici orali.

## Disegno della ricerca e metodi

I pazienti eleggibili avevano tra 40 e 75 anni di età, diabete mellito tipo 2 diagnosticato da almeno 2 anni e per un arco di tempo che andava da 5 mesi a 10 anni erano stati sottoposti a trattamento insulinico: insulina NPH una o due volte al giorno, insulina glargine una volta al giorno, o un mix di insuline. Tutti i pazienti assumevano farmaci antidiabetici orali, consistenti in metformina associata o meno ad una sulfanilurea. Altri criteri di inclusione erano: un valore dell'HbA1c < 10%, BMI >27 e <40 kg/m<sup>2</sup> e storia di peso corporeo stabile (tabelle 1-2).

Ai pazienti veniva sospesa l'insulina e sostituita con exenatide 5 mcg prima di colazione e cena e dopo 4 settimane con exenatide 10 mcg sempre prima di colazione e cena. Veniva confermato lo schema dietetico precedente. L'HbA1c veniva misurata alla settimana 0 (inizio dello studio), alla 16<sup>a</sup> e alla 32<sup>a</sup> settimana (o al momento dell'abbandono).

Peso, segni vitali, farmaci concomitanti e dosaggi dei farmaci venivano valutati ad ogni visita.

Veniva inoltre consigliato un automonitoraggio glicemico domiciliare con 4 rilevazioni/die (prima e dopo colazione e cena) alla settimana 2, 4, 8, 16 e 32.

Gli eventi avversi sono stati valutati nel corso di ciascuna visita. È stato definito evento avverso ogni evento clinico avverso, indipendente dalla possibilità di correlazione causale. È stato definito episodio ipoglicemico quello durante il quale un paziente riteneva di sperimentare un segno o sintomo d'ipoglicemia o rilevava un valore della glicemia inferiore a 3.4 mmol/l durante l'automonitoraggio, indipen-

Tabella 1. Caratteristiche demografiche e metaboliche basali

Numero pazienti	15
Età (anni)	52 ± 8
Sesso (% donne)	54
Peso corporeo (Kg)	95 ± 19
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	35 ± 4
Glicemia sierica a digiuno (mmol/l)	8.6 ± 2.5
HbA1C (%)	8.3 ± 0.9
Durata del diabete (anni)	10.4 ± 7.4
Durata del trattamento insulinico (anni)	2.9 ± 3.2
Dose media di insulina (unità/die)	40 ± 18
C-peptide (ng/ml)	2.5 ± 1.0

Tabella 2. Trattamento precedente la sostituzione di exenatide

	n.casi
Metformina	2
Sulfonilurea	0
Metformina + Sulfonilurea	13
Insulina in monosomministrazione:	5
• Glargine	2
• NPH	1
• Mix (in varie proporzioni)	2
Insulina in trattamento multi-iniettivo (2-4 somministrazioni)	10

dentemente dall'associazione di questo valore con segni, sintomi o trattamento.

## Risultati

15 pazienti con diabete mellito tipo 2 insulino-trattato venivano trattati con exenatide. Si osservava che i pazienti che riuscivano a mantenere il controllo della glicemia (n=10), avevano in media minore durata della malattia, valori di C-peptide a digiuno più elevati, praticavano meno insulina, erano sottoposti ad un trattamento insulinico da minor tempo e avevano un BMI più elevato (tabelle 3-4).

La modificazione media complessiva dell'HbA1c era di +0.3 ± 1.7%.

10 pazienti su 15 (modificazione media comples-

Tabella 3. Caratteristiche dei pazienti: gruppo con controllo migliorato e gruppo con controllo peggiorato

	Controllo migliorato HbA1c $-0.5 \pm 0.6\%$	Controllo peggiorato HbA1c $+1.6 \pm 1.2\%$
Numero pazienti	10	5
Età (anni)	$52 \pm 8$	$54 \pm 10$
Sesso (% donne)	50	40
Peso corporeo (Kg)	$92 \pm 17$	$99 \pm 14$
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	$*38 \pm 6$	$31 \pm 4$
Glicemia sierica a digiuno (mmol/l)	$8.4 \pm 2.2$	$8.4 \pm 2.5$
HbA1C (%)	$8.0 \pm 1.1$	$8.1 \pm 0.9$
Durata del diabete (anni)	$*7.4 \pm 5.7$	$11.3 \pm 5.8$
Durata del trattamento insulinico (anni)	$*2.0 \pm 2.6$	$3.9 \pm 2.4$
Dose di insulina (unità/giorno)	$*34 \pm 20$	$50 \pm 22$
C-peptide (ng/ml)	$*3.2 \pm 0.7$	$1.2 \pm 0.7$

siva dell'HbA1C di  $-0.5 \pm 0.6\%$ ,  $P=0.003$ ) completavano lo studio di 32 settimane ottenendo un miglioramento del controllo glicemico con una riduzione dell'HbA1c rispetto al basale. 5 pazienti su 15 interrompevano lo studio prima della 32° settimana per il peggioramento del controllo glicemico (modificazione media dell'HbA1C  $+1.6 \pm 1.2\%$ ,  $P=0.001$ ).

I 5 pazienti, non in grado di mantenere il controllo glicemico, registravano un aumento significativo della glicemia alla 2° settimana ( $+3.6 \pm 2.9$  mmol/l,  $P=0.005$ ), con ulteriore aumento fino alla 8° settimana ( $+5.5 \pm 3.5$  mmol/l,  $P=0.008$ ) allorché il farmaco

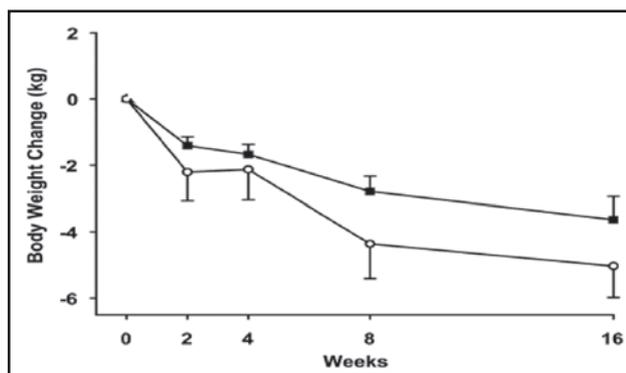


Figura 1.

■ gruppo exenatide che manteneva il controllo della glicemia;  
○ gruppo exenatide che non manteneva il controllo della glicemia.

Tabella 4. Trattamento precedente la sostituzione di exenatide: gruppo con controllo migliorato e gruppo con controllo peggiorato

	Controllo migliorato	Controllo peggiorato
Metformina	0	2
Metformina + Sulfonilurea	10	3
Glargine	1	1
NPH	1	0
Mix	2	0
<b>INSULINA IN TRATTAMENTO MULTI-INIETTIVO (2-4 somministrazioni/die)</b>	2	8

veniva sospeso con ritorno alla terapia insulinica. Il C-peptide pre-trattamento (stima di massima probabilità 2.96,  $P=0.024$ ) e il peso corporeo basale (stima di massima probabilità  $-0.07$ ,  $P=0.088$ ) venivano identificati come migliori predittori di controllo glicemico adeguato.

La maggior parte dei pazienti (13 su 15) perdeva peso nel corso dello studio con una riduzione costante del peso corporeo medio ( $-4.5 \pm 3.0$  Kg). Le modificazioni medie del peso corporeo, osservate nei due gruppi exenatide (quelli che mantenevano vs quelli che non mantenevano il controllo della glicemia) erano simili (figura 1). I pazienti evidenziavano un migliore controllo della glicemia dopo la colazione ( $P<0.05$ ) alle settimane 2, 8, 16 e 32, con miglioramento meno consistente del controllo dopo i pasti serali (tabella 5).

Gli eventi avversi che potevano essere collegati al trattamento con exenatide erano prevalentemente di natura gastrointestinale (nausea, vomito, dolore addominale, reflusso gastroesofageo) e la nausea era la più frequente (incidenza del 53.5%). L'incidenza di ipoglicemia era del 13.3% (2 casi su 15). Gran parte dell'ipoglicemia si verificava di giorno. I pazienti che riportavano ipoglicemia, assumevano anche una sulfonilurea. I tassi complessivi di ipoglicemia erano di 1.25 eventi/paziente-anno. I tassi erano lievemente maggiori nel gruppo che manteneva il controllo della glicemia (1.85 eventi/paziente-anno). Non si verificava nessun episodio d'ipoglicemia grave.

## Conclusioni

In questo studio la sostituzione dell'insulina con exenatide non ha provocato deterioramento del controllo della glicemia in circa il 66% dei pazienti con diabete mellito tipo 2. Il restante 34% dei pazienti aveva un deterioramento del controllo glicemico

Tabella 5. Profili dell'automonitoraggio della glicemia

	Prima di colazione (mmol/l)	Escursione dopo colazione (mmol/l)	Prima di cena (mmol/l)	Escursione dopo cena (mmol/l)
Settimana 2	7.83 ± 0.566 9.92 ± 0.498*	-0.86 ± 0.602 1.83 ± 0.661*	8.29 ± 0.601 10.33 ± 0.623*	-0.36 ± 0.644 1.78 ± 0.724*
Settimana 4	7.12 ± 0.435 9.33 ± 0.498*	-0.66 ± 0.687 2.95 ± 0.715*	8.23 ± 0.569 10.21 ± 0.566*	-0.40 ± 0.578 2.45 ± 0.638*
Settimana 8	7.45 ± 0.551 9.54 ± 0.575*	-0.88 ± 0.643 3.42 ± 0.698*	8.20 ± 0.691 10.54 ± 0.72*	-0.61 ± 0.591 2.75 ± 0.652*
Settimana 16	7.47 ± 0.493	-0.78 ± 0.534	8.32 ± 0.789	-0.56 ± 0.622
Settimana 32	7.56 ± 0.521	-0.82 ± 0.613	8.45 ± 0.641	-0.51 ± 0.599

\* Pazienti con controllo perduto

con un innalzamento dell'HbA1c, osservato alla fine dello studio (dopo 32 settimane). In altri il peggioramento si realizzava da 4 a 8 settimane dopo l'interruzione dell'insulina. Nei pazienti che non sperimentavano deterioramento del controllo della glicemia, il potenziale effetto positivo era la perdita di peso. Sebbene l'HbA1c non subisse incrementi nella maggior parte dei pazienti, rimaneva tuttavia superiore al valore target (>7.0%). Gli eventi avversi consistevano soprattutto in effetti collaterali gastrointestinali. L'ipoglicemia si verificava soprattutto quando l'exenatide era assunta con una sulfonilurea.

I risultati del controllo glicemico potevano essere migliori se avessimo aggiunto exenatide all'insulina e ridotto gradualmente le dosi di insulina. Inoltre a causa del numero ridotto di pazienti è anche problematico trarre conclusioni e rispondere in maniera adeguata a tutte le domande correlate a questo tipo di sostituzione terapeutica.

È importante notare che mentre vi era un controllo stabile della glicemia nella maggior parte dei pazienti, si osservava un suo deterioramento in alcuni di essi e molti rimanevano al di sopra del target (HbA1c >7%). L'exenatide esercita in parte il suo effetto ipoglicemizzante attraverso la stimolazione del rilascio di insulina, glucosio-dipendente, da parte delle cellule β del pancreas. Non è chiaro se la stimolazione dell'insulina glucosio-dipendente sia il meccanismo ipoglicemizzante dominante rispetto alla soppressione del glucagone o al rallentamento dello svuotamento gastrico. Poiché il diabete mellito tipo 2 è una patologia progressiva che comporta la graduale perdita della funzionalità delle β cellule nel tempo, è possibile che l'exenatide abbia una scarsa capacità di esercitare l'effetto ipoglicemizzante nei pazienti con patologia più avanzata e funzionalità minima delle β

cellule. Inoltre i pazienti che hanno avuto minore esito positivo dal trattamento, avevano anche una maggiore durata della malattia, valori più bassi di C-peptide a digiuno, praticavano più insulina e lo facevano da più tempo.

Anche l'effetto sul peso è interessante. Trial clinici precedenti hanno dimostrato che il trattamento con exenatide produce riduzione del peso in monoterapia e aggiunto a numerosi trattamenti orali. Si osservava la maggiore riduzione del peso nei pazienti trattati con exenatide che assumevano già metformina. In questo studio si osservava una precoce riduzione del peso nei pazienti che mantenevano il controllo della glicemia, dopo l'interruzione dell'insulina e ciò sta ad indicare che l'effetto sul peso può essere associato sia al trattamento con exenatide sia all'interruzione dell'insulina.

Per concludere, questo studio fornisce alcune informazioni relative agli esiti della sostituzione di un trattamento con insulina con l'exenatide nei pazienti con diabete mellito tipo 2. La maggior parte dei pazienti manteneva il controllo glicemico sebbene una buona parte di loro non lo ottimizzasse appieno. Alcuni pazienti avevano un deterioramento del controllo glicemico e ciò indicava che la sostituzione non è adatta a tutti i pazienti insulino-trattati. I risultati suggeriscono che i pazienti affetti dalla patologia da più tempo, che praticano dosaggi elevati di insulina e che hanno minori riserve di β cellule endogene hanno minori probabilità di esiti favorevoli con il trattamento con exenatide.

#### BIBLIOGRAFIA

1. U.K. Prospective Diabetes Study Group: U.K. Prospective Diabetes Study 16: Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes* 44: 1249-1258, 1995
2. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel r; Rizza RA, But-

- ler PC:  $\beta$ -cell deficit and increased  $\beta$ -cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes* 52: 102-110, 2003
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 352: 854-856, 1998
  4. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes – 2006. *Diabetes Care* 29 (Suppl. 1): S4-S42, 2006
  5. Garber AJ: Premixed insulin analogues for treatment of diabetes mellitus. *Drugs* 66: 31-49, 2006
  6. Keating GM: Exenatide. *Drugs* 65: 1681-1692, 2005.
  7. Nielsen LL, Young AA, Parkes DG: Pharmacology of exenatide (synthetic exendin-4): a potential therapeutic for improved glycemic control of type 2 diabetes. *Regul Pept* 117: 77-88, 2004
  8. Fehse F, Trautmann M, Holst JJ, Halseth AE, Nnayakkara N, Nielsen LL, Fineman MS, Kim DD, Nauck MA: Exenatide augments first- and second-phase insulin secretion in response to intravenous glucose in subjects with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 5991-5997, 2005
  9. Buse JB, Henry RR, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD, the Exenatide-113 Clinical Study Group: Effects of exenatide (exedin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28: 1092-1100, 2005
  10. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, Zhuang D, Kim DD, Fineman MS, Baron AD: Effects of exenatide (exedin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care* 28: 1083-1091, 2005.
  11. Zinman B, Hoogwerf B, Duran Garcia S, Milton D, Giaconia J, Kim DD, Trautmann M, Brodows R: Safety and efficacy of exenatide in patients with type 2 diabetes mellitus using thiazolidenediones with or without metformin (Abstract). *Diabetes* 55 (Suppl. 1): A28, 2006



# Combinazione di rosiglitazone/metformina a dosi fisse rispetto alla metformina ad alto dosaggio nel diabete mellito tipo 2

A. Peluso, G. Passariello, G. Boccia, S. Mazo, G. D'Alterio, A. Del Prete, A. Tramparulo, G. Moniello, A. Maio, L. Coppola, N. Passariello  
nicola.passariello@unina2.it

Dipartimento di Astanteria Medica e Geriatria,  
Seconda Università di Napoli

**Parole chiave:** Diabete Mellito tipo 2,  
Metformina, Rosiglitazone, HbA1c,  
HOMA

**Key words:** Diabetes Mellitus type 2,  
Metformin, Rosiglitazone, HbA1c, HOMA

Il Giornale di AMD, 2009;12:135-139



## Riassunto

Combinazione di Rosiglitazone/Metformina a dosi fisse rispetto alla sola metformina ad alto dosaggio nel diabete mellito tipo 2.

Scopo dello studio: Scopo del presente studio è stato quello di indagare gli eventuali vantaggi di una combinazione di rosiglitazone e metformina (RSG/MET) a dosi fisse versus elevati dosaggi di metformina in monoterapia in pazienti diabetici tipo 2.

Materiale e Metodi: Il disegno dello studio è quello di uno studio parallelo, randomizzato a doppio cieco della durata di 24 settimane. I pazienti trattati in precedenza con MET hanno partecipato ad un periodo di inserimento di quattro settimane a singolo cieco con MET 2g/die e sono poi stati randomizzati al RSG/MET 4mg/2g/die oppure MET 2.5 g/die. Alla ottava settimana le dosi sono state aumentate a RSG/MET 8 mg/2g/die oppure MET 3g/die. Il principale parametro di efficacia valutato è stata l'emoglobina glicata (HbA1c) alla 24° settimana. Risultati e conclusioni: Il trattamento RSG/MET ha ridotto l'HbA1c da 7.5% a 6.9% alla 24° settimana, mentre il trattamento con MET ha ridotto l'HbA1c da 7.4% a 7.2% ( $p<0.001$ ). La glicemia a digiuno è stata ridotta da 176.2 mg/dl a 168.3 mg/dl alla 24° settimana dal trattamento RSG/MET vs una riduzione da 174.2 mg/dl a 168.3 mg/dl dal trattamento con MET ( $p<0.001$ ). L'insulina sensibilità valutata con metodica HOMA è stata incrementata dal trattamento con RSG/MET del 34.4% vs 11.5% di incremento riscontrato nel gruppo trattato con

MET ( $p<0.001$ ). Inoltre, il 54% dei pazienti trattati con RSG/MET ha raggiunto livelli di HbA1c $<7.0\%$  rispetto al 36% dei pazienti trattati con MET. RSG/MET. I tassi complessivi di Aes gastrointestinali sono stati del 23% nel gruppo RSG/MET versus 26% nel gruppo MET.

Conclusioni: In questo studio, la combinazione RSG/MET a dosi fisse (8mg/2g/die) si è dimostrata una terapia del diabete 2 efficace e ben tollerata ed ha permesso ad un maggiore numero di pazienti di raggiungere parametri metabolici ottimali rispetto alla terapia con MET ad alte dosi(3g/die).

## Summary

Effect of Metformin and Rosiglitazone fixed-dose combination compared with uptitrated metformin alone in type 2 diabetes mellitus.

Aim: The aim of this study was to evaluate the benefits of fixed-dose combination rosiglitazone and MET (RSG/MET) compared with high-dose MET monotherapy in patients with DM2.

Material and Methods: This was a 24 week, randomized, double blind, parallel group study. Patients previously treated with MET entered a 4-week, single-blind, run-in period with MET 2g/die and were then randomized to RSG/MET 4 mg/2g /die or MET 2.5 g/die. At week 8, medication was escalated to RSG/MET 8mg/2g/die or MET 3g/die. The primary efficacy end point was change in HbA1c at week 24. Results and Conclusions: RSG/MET treatment reduced HbA1c from 7.5% to 6.9% at week 24, vs a reduction from 7.4% to 7.2 with MET ( $p<0.001$ ). FPG decreased from 176.2 mg/dl to 168.3 mg/dl with RSG/MET and from 174.2 mg/dl to 168.3 mg/dl with MET at week 24 ( $p<0.001$ ). RSG/MET increased homeostasis model assessment (HOMA) estimates of insulin sensitivity by 34.4% vs 11.5% with MET( $p<0.001$ ). In addition, 54% of patients treated with RSG/MET achieved HbA1c levels  $<7.0\%$ , compared with 36% with MET ( $p<0.001$ ). RSG/MET treatment was well tolerated. Overall rates of gastrointestinal adverse events were 23% with RSG/MET and 26% with MET.

Conclusions: In this study, the RSG/MET fixed-dose combination (8 mg/2g/die) was an effective and well tolerated treatment for DM2 and enabled more patients to reach glycemic targets than high-dose MET (3g/die).

Il lavoro è stato presentato come comunicazione orale al XVII Congresso Nazionale AMD, 27-30 Maggio 2009, Rimini.

## Introduzione

I pazienti con diabete tipo 2 hanno un rischio elevato di eventi macrovascolari fatali e non fatali<sup>1-2</sup>. Tali eventi sono la causa principale della riduzione della aspettativa di vita che si osserva in questi soggetti, aspettativa che in un paziente di 40 anni con nuova diagnosi di diabete è di circa otto anni più breve rispetto a quella della popolazione generale<sup>3</sup>. Nei pazienti diabetici il rischio di un evento macrovascolare è da due a quattro volte più elevato che nei pazienti non diabetici<sup>4-5</sup>.

Haffner e coll.<sup>6</sup> hanno osservato che il rischio di una complicanza cardiovascolare in un paziente diabetico era simile a quello di un paziente non diabetico che avesse avuto un infarto miocardico.

Nell'Heart Protection Study<sup>7</sup>, i pazienti con diabete e positività anamnestica per malattie cardiovascolari all'inizio dello studio avevano un rischio di un nuovo evento cardiovascolare almeno tre volte più elevato rispetto a quello dei pazienti senza tale positività anamnestica.

Lo studio UKPDS ha dimostrato che una riduzione dell'emoglobina glicata dell'1% riduce del 14% il rischio di infarto miocardico e del 21% il rischio globale per mortalità cardiovascolare<sup>8</sup>. Pertanto le più recenti linee guida sottolineano la necessità di perseguire nel trattamento della malattia diabetica un controllo metabolico con HbA1c < 7%.

I farmaci comunemente adoperati nel trattamento del diabete tipo 2 (compresi la metformina e le sulfaniluree) sono caratterizzati da una perdita di efficacia nel tempo con riduzione della massa e della funzione beta insulare<sup>9-10</sup>. Inoltre l'impiego di tali farmaci somministrati in monoterapia a dosi incrementali fino ai dosaggi massimali si è associato a ritardo nel raggiungimento di un controllo glicemico ottimale e ad un aumentato numero di eventi avversi<sup>11-12</sup>. Diversi studi hanno riportato i vantaggi dell'aggiunta di un tiazolidinedione alla metformina<sup>13</sup>, ma pochi studi hanno valutato gli effetti di una associazione di tiazolidinedione con MET (RSG/MET) a dosi fisse nei confronti di una terapia con alte dosi di metformina (MET).

## Scopo

Lo scopo del presente studio è stato quello di valutare l'eventuale vantaggio di una terapia congiunta con RSG/MET a dosi fisse in confronto ad elevati dosaggi di MET in pazienti con diabete di tipo 2.

## Materiali e metodi

È uno studio a gruppi paralleli, doppio cieco, randomizzato, monocentrico, della durata di 24 settimane. Il disegno dello studio è illustrato nella fig.

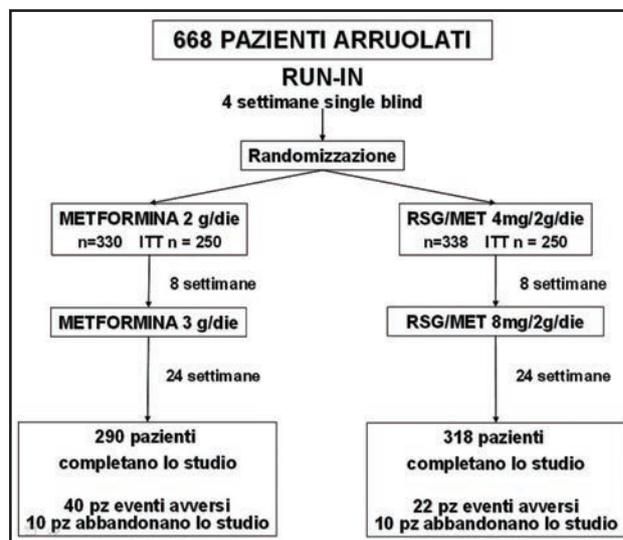


Figura 1.

Disegno dello studio.

1. Sono stati arruolati 668 pazienti diabetici di tipo 2 di età compresa fra 18 e 70 anni le cui principali caratteristiche cliniche sono illustrate nella tab. 1. Tutti i pazienti studiati per essere inclusi nello studio avevano un peptide c  $\geq$  0.8 ng/ml ed una glicemia a digiuno >140 mg/dl ed inferiore a 300 mg/dl. Sono stati esclusi i pazienti con insufficienza epatica (alterazione degli indici di citolisi o di funzionalità biliare) o cardiaca (FE<50%); i pazienti con storia clinica di angina o alterazioni elettrocardiografiche espressione di anomalie significative della ripolarizzazione o delle vie di conduzione; i pazienti con neuropatia diabetica clinicamente evidente e quelli con insufficienza renale (macroproteinuria o clearance della creatinina <60 ml). Sono stati altresì esclusi i pazienti in trattamento o trattati in precedenza con insulina o glitazoni ed i pazienti con chetonuria. I pazienti

Tabella 1. Principali caratteristiche dei pazienti studiati

	MET n = 330	RSG/MET n = 338
Età (anni)	58.4	59.2
Sesso M/F	200/130	205/133
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	32.1	32.2
Peso corporeo medio	89.5	88.7
Durata Diabete (anni)	10.2	10.3
HbA1c (%)		
Media	7.5	7.4
Range	6.5-12.1	6.4-11.9
Glicemia a digiuno (mg/dl)		
Media	162	164
Range	144-290	142-296

che in precedenza già assumevano MET hanno partecipato ad un periodo di inserimento di quattro settimane a singolo cieco con MET alla dose di 2g/die per essere poi randomizzati all'associazione RSG 4g/MET 2g/die oppure MET 2.5g/die. All'ottava settimana le dosi sono state aumentate a RSG 8mg/MET 2g/die oppure MET 3g/die. In tutti i pazienti in condizioni basali e dopo 24 settimane sono stati valutati i seguenti parametri: glicemia a digiuno, emoglobina glicata, insulinemia, assetto lipidico compreso FFA plasmatici, PCR. In tutti i pazienti è stata valutata la resistenza insulinica e la funzione beta insulare con metodica HOMA<sup>13</sup>. La tollerabilità è stata valutata mediante la registrazione di tutti gli eventi avversi che venivano classificati in lievi, moderati o severi secondo una scala predeterminata all'inizio dello studio.

I due gruppi di pazienti studiati erano comparabili per età, sesso, peso corporeo, durata della malattia diabetica e grado di compenso metabolico.

Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico della Seconda Università di Napoli e tutti i pazienti hanno dato il consenso informato.

L'analisi statistica è stata eseguita mediante un computer IBM dotato di software Primer. Per ogni gruppo di variabili è stata calcolata la media +/-DS. L'analisi statistica è stata eseguita con l'analisi della varianza (ANOVA), seguita dal test di Bonferroni e dall'analisi della covarianza. Le differenze in percentuale nei due gruppi dei pazienti che avevano raggiunto valori target di glicemia e HbA1c sono state valutate mediante la regressione lineare semplice r (test di Pearson). Un valore di  $p < 0.05$  è stato considerato essere statisticamente significativo.

## Risultati

Complessivamente sono stati arruolati 668 pazienti; di questi 330 sono stati assegnati al trattamento con la sola MET e 338 al trattamento con RSG/MET. Nel gruppo MET 290 pazienti completano lo studio; 10 pazienti abbandonano lo studio e 30 pazienti sono esclusi dallo studio per insorgenza di eventi avversi. Nel gruppo RSG/MET 318 pazienti completano lo studio; 10 pazienti abbandonano lo studio ed altrettanti pazienti sono esclusi dallo studio per insorgenza di eventi avversi.

Nel gruppo trattato con RSG/MET alla 24° settimana l'HbA1c da valori basali di 7.5% si riduce attestandosi a valori di 6.9% rispetto ad una riduzione da 7.4% a 7.2% nel gruppo trattato con MET (differenza del trattamento: -0.40%;  $p < 0.001$ ) fig.2. La glicemia a digiuno si è ridotta da 170.2 mg/dl a 140.1

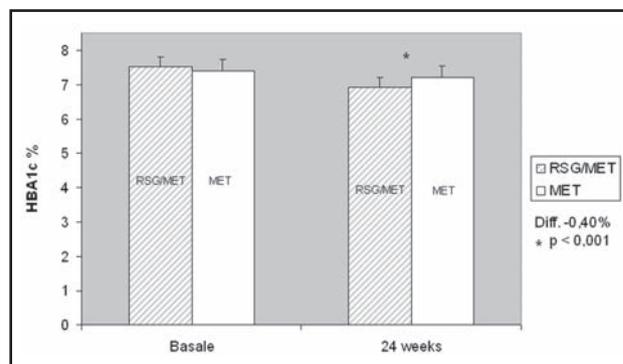


Figura 2. Variazione dell'Emoglobina Glicata nei due gruppi di pazienti studiati dopo 24 mesi.

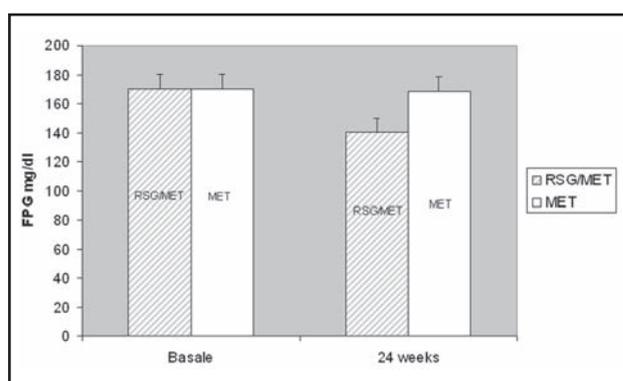


Figura 3. Variazione dei livelli plasmatici della glicemia a digiuno nei due gruppi di pazienti dopo 24 settimane.

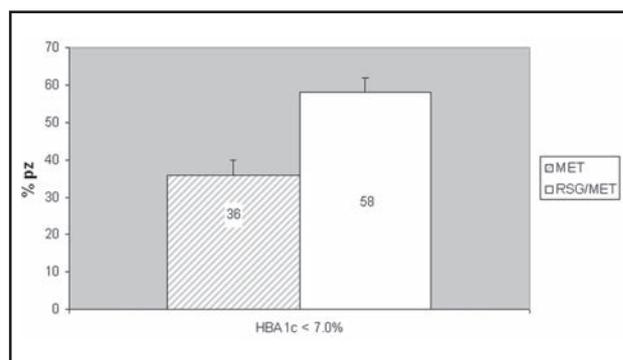


Figura 4. Percentuale dei pazienti che hanno raggiunto livelli di HbA1c < 7.0% nei due gruppi trattati.

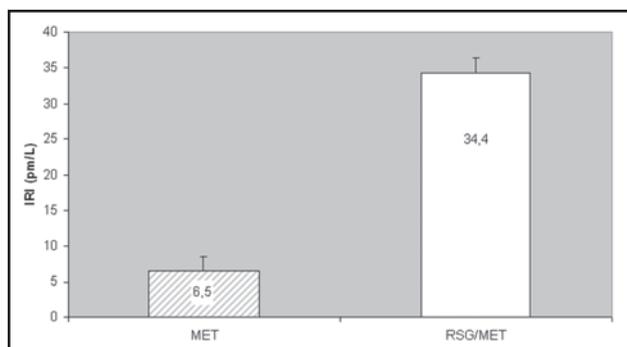
mg/dl nel gruppo RSG/MET e da 170.2 a 168.3 nel gruppo MET (differenza del trattamento -30.2 mg/dl;  $p < 0.001$ ) fig.3. Inoltre il 58% dei pazienti del gruppo RSG/MET ha raggiunto livelli di HbA1c < 7% rispetto al 36% dei pazienti del gruppo MET (rapporto di probabilità 2.42;  $p < 0.001$ ) fig. 4.

In entrambi i gruppi studiati si osserva una riduzione dei livelli plasmatici di insulina, di 4.8 pmol/L

nel gruppo MET e di 17.4 pmol/L nel gruppo RSG/MET;  $p < 0.001$ .

In accordo con altri autori<sup>15</sup> anche nel nostro studio abbiamo riscontrato una netta riduzione della resistenza insulinica in entrambi i gruppi di trattamento, più evidente nel gruppo RSG/MET. Infatti l'HOMA della funzione betacellulare è aumentata del 15.9% nel gruppo RSG/MET vs 2.5% del gruppo MET (differenza del trattamento: -33.8%;  $p < 0.001$ ). L'Homa -IR è aumentato dopo 24 settimane di trattamento in entrambi i gruppi studiati con differenze statisticamente significative (6.5% nel gruppo MET vs 34.4 % nel gruppo RSG/MET;  $p < 0.001$ ) fig.5. Nessuna differenza statisticamente significativa è stata riscontrata nei due gruppi per quanto concerne i valori plasmatici del colesterolo totale, HDL colesterolo e trigliceridi. Una netta e statisticamente significativa riduzione dei livelli plasmatici degli FFA è stata riscontrata nel gruppo trattato con RSG/MET (18.44 vs 14.15 mg/dl  $p < 0.005$ ). Nessuna variazione statisticamente significativa dei livelli plasmatici di FFA è stata riscontrata nel gruppo MET (18.26 vs 18.17 ;  $p = ns$ ). Nel gruppo RSG/MET si è osservato una significativa riduzione dei livelli circolanti di PCR (2.2 vs 1.2 ;  $p < 0.001$ ). Nessuna variazione significativa dei livelli plasmatici di PCR è stata osservata nel gruppo MET (2.1/ vs 2.3;  $p = ns$ ). Per quanto concerne il peso corporeo nel gruppo RSG/MET è stato riscontrato un incremento ponderale di 1.3 kg a differenza del gruppo MET in cui è stato osservato un calo ponderale medio di 0.9 Kg.

La valutazione degli eventi avversi ha registrato eventi severi nel 3% del gruppo RSG/MET e nel 2% del gruppo MET. I tassi complessivi di eventi avversi gastrointestinali sono stati del 23% nel gruppo RSG/MET e 26% nel gruppo MET. Tuttavia è stata osservata una aumentata incidenza di diarrea nel gruppo MET (14% vs 6%). Nessuno episodio di ipoglicemia severa è stata riscontrata in entrambi i gruppi di pazienti.



**Figura 5.** Variazione dell'HOMA IR dopo 24 settimane di trattamento nei due gruppi di pazienti.

## Discussione e conclusioni

Il nostro studio ha evidenziato in pazienti diabetici tipo 2 un migliore controllo metabolico mediante un trattamento con RSG/MET rispetto ad un trattamento con metformina ad alte dosi. Un decremento dell'HbA1c e della glicemia a digiuno è stata osservata in entrambi i gruppi studiati anche se significativamente più marcato nel gruppo RSG/MET. Inoltre una percentuale significativamente maggiore di pazienti nel gruppo RSG/MET ha raggiunto un target di HbA1c < 7% rispetto al gruppo di pazienti in trattamento con metformina ad alte dosi. Poiché uno stretto controllo metabolico è associato con una significativa riduzione delle complicanze cardiovascolari<sup>8</sup> i nostri dati suggeriscono che un trattamento con RSG/MET offre potenziali benefici nella malattia diabetica rispetto alla sola metformina ad alte dosi. La riduzione della glicemia a digiuno, l'incremento della sensibilità insulinica e della funzione beta-insulare è verosimilmente la conseguenza del sinergismo di azione del rosiglitazone con la metformina<sup>16</sup>. Il rosiglitazone induce un netto incremento della sensibilità insulinica a livello dei tessuti periferici ed una inibizione della neoglucogenesi epatica<sup>17-18</sup>; la metformina riduce la glicemia essenzialmente mediante la riduzione della produzione epatica di glucosio<sup>19</sup>. L'incremento della sensibilità insulinica con riduzione dei livelli circolanti di insulina plasmatica determina una ridotta stimolazione del sistema beta insulare con conseguente effetto protettivo sulle beta cellule<sup>20-21</sup>. Il significativo incremento della sensibilità insulinica nel gruppo RSG/MET è in parte anche la conseguenza della riduzione significativa dei livelli plasmatici di FFA riscontrata nel gruppo RSG/MET (fig.6). Di notevole importanza, a nostro parere, sono i risultati di entrambi i trattamenti sui livelli plasmatici di PCR noto marker predittore di eventi cardiovascolari aumentato nei soggetti diabetici<sup>22</sup>. Precedenti studi avevano riportato benefici effetti del RSG e della metformina sulla mortalità cardiovascolare<sup>23-24</sup>.

In particolare l'Escalation of Metformin Therapy vs l'Initiation of Rosiglitazone Early Study aveva dimostrato che il rosiglitazone aggiunto alla metformina è in grado di incrementare la riduzione dei livelli circolanti di PCR<sup>25</sup>. Nel nostro studio abbiamo riscontrato una significativa riduzione dei livelli circolanti di PCR solo nel gruppo RSG/MET mentre nel gruppo MET non sono state osservate variazioni significative dei livelli plasmatici circolanti di PCR. Questo effetto benefico su un importante fattore di rischio cardiovascolare è quindi da attribuire al ro-

siglitzazione come riportato anche da altri autori<sup>26-27</sup>. Entrambi i trattamenti sono stati ben tollerati con una incidenza simile di effetti avversi nei due gruppi di pazienti. L'unica differenza significativa è stata la minore incidenza di diarrea e disturbi gastrointestinali nel gruppo RSG/MET rispetto al gruppo MET. È ipotizzabile infatti, come riportato da altri autori<sup>28-29</sup>, che gli effetti avversi a livello gastrointestinale subiscono un netto incremento con dosaggi di metformina > 2g/die. Il modesto incremento ponderale nel gruppo RSG/MET è stato meno evidente di quello riscontrato con il RSG in monoterapia<sup>30</sup> suggerendo un effetto positivo della metformina quando viene somministrata in combinazione con il rosiglitazone. L'assenza di episodi ipoglicemici severi è in linea con il meccanismo di azione dei due farmaci studiati.

In conclusione il nostro studio ha evidenziato, nei pazienti diabetici tipo 2 trattati con dosi fisse di RSG/MET (8mg/2g/die), un significativo incremento del controllo metabolico testimoniato dalla elevata percentuale di pazienti che raggiungono un target ottimale di emoglobina glicata (<7%) rispetto ai pazienti trattati con dosi massimali (3g/die) di metformina.

## BIBLIOGRAFIA

- Grant PJ, Davies JA: Cardiovascular diseases and diabetes. In: Pickup JC, Williams G, eds. Textbook of Diabetes. 3<sup>rd</sup> ed. Oxford, UK: Blackwell Sciences Ltd; 2003:56.1-56.24.
- Creager MA, Luscher TF, Cosentino F, Beckman JA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I. Circulation 2003;108:1527-32.
- Roper NA, Bilous RW, Kelly WF, et al. Excess mortality in a population with diabetes and the impact of material deprivation: longitudinal, population based study. BMJ 2001;322:1389-93.
- Stamler J, Vaccaro O, Newton JD, et al. Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Interventional trial. Diabetes Care 1993;16:434-44.
- KhaW KT, Wareham N, Luben R, et al. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition (EPIC-Norfolk). BMJ 2001;322: 15-18.
- Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med 1998; 339: 229-34.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2003;361:2005-16.
- Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): Prospective observational study. BMJ 2000;321:405-412.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) Lancet 1998;352:854-865.
- UK Prospective Diabetes Study Group. UK Prospective Diabetes Study 16. Overview of 6 years' therapy of type 2 diabetes. A progressive disease. Diabetes 1995;44:1249-1258.
- Campbell IW. Need for intensive, early glycaemic control in patients with type 2 diabetes. Br J Cardiol. 2000;7:625-631.
- Brown JB, Nichols GA, Perry A. The burden of treatment failure in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2004;27:1535-1540.
- Jones TA, Sautter M, Van Gaal LF, Jones NP. Addition of RSG to metformin is most effective in obese, insulin-resistant patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2003;5:163-170.
- Mattews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia. 1985;28:412-419.
- Bailey CJ. Treating insulin resistance in type 2 diabetes with metformin and thiazolidinediones. Diabetes Obes Metabol 2005; 7: 675-91.
- Bailey CJ, Day C. Avandamet: Combined metformin-rosiglitazone treatment for insulin resistance in type 2 diabetes. Int J Clin Pract. 2004; 58: 867-876.
- Inzucchi SE, Maggs DG, Spollett GR, et al: Efficacy and metabolic effects of metformin and rosiglitazone in type 2 diabetes mellitus.
- Miyazaki Y, Glass L, Triplitt C, et al: Effect of rosiglitazone on glucose and non-esterified fatty acid metabolism in type 2 diabetic patients. Diabetologia. 2001;44:22 1022.19.
- Stumvoll M, Nurjhan N, Perriello G, et al: Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. N. Engl. J. Med. 1995;333:550-554.
- Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, et al: Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women. Diabetes, 2002;51:2796-2803.
- Ritzel RA, Hansen JB, Veldhuis JD, Butler PC. Induction of beta-cell rest by a Kir6/SUR 1-selective K(ATP)-channel opener preserves beta-cell insulin stores and insulin secretion in human islets cultured at high (11 mM) glucose. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89: 795-805.
- Ridker PM, Rifai N, Rose L, et al: Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. N Engl J Med. 2002;347:1557-1565.
- De Fronzo RA: Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. Ann Intern Med 1999;131:281-303.
- Viberti GC: Rosiglitazone: Potential beneficial impact on cardiovascular disease. Int J Clin Pract. 2003;57:128-134.
- Weissman P, Goldstein B, Campbell J, et al: Rosiglitazone plus metformin combination effects on CV risk markers suggest potential CV benefits in type 2 diabetic patients. Diabetes. 2004; 53:A28.
- Beck-Nielsen H, Hanefeld M, Komajda M et al: Randomized controlled trial of the effect of rosiglitazone in combination therapy on blood pressure in people with type 2 diabetes mellitus followed for 12 months. Diabetologia. 2005;48:A279.
- Home PD, Pocock S, Beck-Nielsen H et al: Rosiglitazone evaluated for cardiac outcomes and regulation of glycemia in diabetes (RECORD): an interim analysis of glycemia at 18 months. Diabetologia. 2004;47:A262.
- Garber AJ, Duncan TG, Goodman AM et al: Efficacy of metformin in type 2 diabetes: Results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial. Am J Med. 1997;103:491-497.
- De Fronzo RA.: Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. Ann Intern Med 1999;131:281-303.
- Lebovitz HE, Dole JF, Patwardhan R et al for the Rosiglitazone Clinical Trials Study Group. Rosiglitazone monotherapy is effective in patients with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2001; 86:280-288.

# La Gestione Integrata del Diabete Tipo 2 nel Distretto di Montecchio E. (AUSL di Reggio Emilia): il percorso diagnostico – terapeutico assistenziale e i dati al 1° follow-up.

M. Michelini<sup>1</sup>, L. Bianconi<sup>2</sup>, L. Finardi<sup>1</sup>, E. Manicardi<sup>1</sup>, F. Borghi<sup>3</sup>, S. Galliani<sup>1</sup>, E. Capuano<sup>1</sup>, M. Lemmi<sup>1</sup>, I. Simoni<sup>2</sup>, V. Manicardi<sup>4</sup>

manicardi@ausl.re.it

michelini@aurl.re.it

<sup>1</sup> SOS di Diabetologia Ospedale di Montecchio AUSL di Reggio Emilia,

<sup>2</sup> Dipartimento Cure Primarie Distretto di Montecchio AUSL di Reggio Emilia,

<sup>3</sup> Medicina Acuti Ospedale di Montecchio AUSL di Reggio Emilia

<sup>4</sup> Dipartimento Medicina Ospedale di Montecchio AUSL di Reggio Emilia

**Parole chiave:** gestione Integrata, PDTA

**Key words:** disease management, therapeutic diagnostic pathway

Il Giornale di AMD, 2009;12:140-144



## Riassunto

**Introduzione:** l'aumento progressivo della prevalenza del diabete nella popolazione generale impone di attuare il modello assistenziale di gestione integrata, insieme ai medici di famiglia, per una parte di questi pazienti.

**Scopo:** valutare il percorso di gestione integrata del diabete mellito tipo 2 a Montecchio, nato da un gruppo di lavoro multidisciplinare con diabetologi e medici di medicina generale dopo una esame delle linee guida delle società scientifiche e dei documenti regionali, a due anni dall'esordio.

**Materiali e Metodi:** sono stati definiti i criteri clinici di selezione, caratterizzati da pazienti in buon compenso metabolico, in sola dieta od in monoterapia, con assenza di complicanze; percorso integrato di follow-up a due anni; cartella clinica condivisa semplice

e funzionale completa di consenso informato al progetto ed al trattamento dei dati personali; cartellino personale che rappresenta l'integrazione della gestione del diabete.

**Risultati:** 532 pazienti in gestione integrata a dic 2008, pari al 19,8 % dei pazienti in carico al servizio; 94,3% di adesione dei MMG al progetto; raddoppio delle nuove diagnosi di diabete; primo follow up, in corso, completato per il 44,6% degli attesi; pochi drop-outs; buoni indicatori di processo (esami eseguiti) e di esito (glicata costante).

**Conclusioni:** buona accettazione e qualità percepita dei parte dei pazienti; compenso mantenuto al follow; aumento delle diagnosi precoci, raddoppio delle nuove diagnosi annuali; riduzione delle complicanze (retinopatia diabetica); miglioramento della comunicazione tra i diabetologi ed i medici di famiglia; necessità di ampliare i criteri di ammissione e di rispettare i tempi del follow up concordati.

## Summary

**The disease management for the type 2 diabetes mellitus together with family physicians in the district of Montecchio E. (AUSL di Reggio Emilia): the therapeutic-diagnostic pathway and the data on the first follow-up.**

**Introduction:** the progressive increase of the prevalence of diabetes in the population requires to implement a disease management for diabetes mellitus type 2, together with family physicians, at least for a part of diabetic patients.

**Purpose:** to evaluate the disease management for diabetes mellitus type 2 pathway, designed in Montecchio by a multi-disciplinary team formed by diabetes specialists and family physicians, taking also into account both the guidelines of the scientific societies and of the Emilia Romagna region.

**Materials and methods:** patients in metabolic good compensation, in diet alone or as monotherapy, with the absence of complications; protocol for follow-up every two years; a simple and functional medical record, full of informed consent to the project, shared with family physicians; moreover, each patient has a personal card where integrated management is evidenced.

**Results:** 19,8% of the patients followed by the service are involved in an integrated pathway; 94.3% of the family physicians joined the project; new diagnosis of diabetes doubled; first follow-up, now in progress, completed by 44.6% of expected patients; just a few drop-outs; good indicators of process (tests performed) and of outcome (constant glycosylated hemoglobin).

**Conclusions:** good acceptance and quality perceived by patients;

*metabolic compensation maintained; early diagnosis increased; reduction of the complications (diabetic retinopathy); improvement of communication between the diabetes specialists and family physicians; need to broaden the clinical criteria for admission to the project and to respect the agreed times of follow-up.*

## Introduzione

L' aumento progressivo della prevalenza del diabete nella popolazione generale pone il problema della gestione di tutti questi pazienti, delle scarse risorse a disposizione e dalla necessità di concentrarle nei servizi diabetologici per i pazienti più complessi e complicati; a tale scopo un ruolo strategico svolge la realizzazione di una gestione integrata con i medici di medicina generale.

La nascita a Montecchio Emilia (AUSL di RE) di questo progetto ha alle spalle una esperienza decennale sia nella Regione Emilia Romagna, dove è attuato in tutte le province, sia, in particolare, nella provincia di Reggio Emilia dove è iniziato nel 1999.

Alla base di queste esperienze vi sono le linee guida e le raccomandazioni organizzative e cliniche delle Società Scientifiche Diabetologiche e dei MMG ed i documenti regionali redatti da un panel di esperti del Centro per la Valutazione dell' Efficacia dell' Assistenza Sanitaria (CeVEAS), fatti propri dall' Assessorato Regionale alla Sanità (ASR), e dall' esperienza delle tre Aree Vaste della Regione Emilia Romagna.

La cronistoria parte nel 1999 quando la GI viene attuata nei due distretti dell' Area Nord della provincia di Reggio Emilia, Guastalla e Correggio, seguita nel 2005 dagli altri tre distretti dell' Area Sud, Scandiano, Castelnuovo Monti e Montecchio, e da Reggio Emilia.

## Scopo

Descrivere la fase di organizzazione della Gestione Integrata nel distretto di Montecchio e valutarne i risultati al primo follow-up biennale.

## Materiali e Metodi

Nel 2005 si costituisce a Montecchio Emilia - 57.000 residenti - un gruppo di lavoro multidisciplinare con diabetologi del Servizio di Diabetologia dell' Ospedale e medici del Dipartimento di Cure Primarie del Distretto in rappresentanza dei 35 MMG del distretto, con l' obiettivo di costruire un percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) per la GI del diabete mellito tipo 2 non complicato, dopo una esame delle linee guida delle società scientifiche e dei documenti regionali.

Sono stati organizzati incontri tra le figure coin-

volte per una formazione dedicata e congiunta sui criteri diagnostici, sull' approccio nutrizionale e terapeutico al diabete; sono stati definiti i criteri di in-vio in GI e gli strumenti di comunicazione tra diabetologo e MMG, ovvero la cartella clinica condivisa, corredata di consenso informato al progetto ed alla trasmissione dei dati personali.

Negli anni successivi, dal 2006 al 2008, si sono svolti incontri annuali di aggiornamento formativo - organizzativo e audit sull' andamento del progetto e del follow-up; nel 2009 è previsto uno stage di affiancamento tra MMG e diabetologi da realizzarsi presso il Servizio di Diabetologia, per un totale di 12 ore per medico. Il Gruppo di lavoro ha scelto di costruire una Cartella Clinica Condivisa, basata su criteri di semplicità e funzionalità: composta da tre pagine di cui

- la prima contiene i dati anagrafici del paziente, il consenso informato all' adesione alla GI ed al trattamento dei dati personali, con le firme del paziente stesso, del diabetologo e del MMG;
- la seconda pagina è la scheda di arruolamento che il MMG compila con le notizie cliniche del paziente neodiagnosticato mediante screening, od in alternativa,
- se la GI parte dal diabetologo, la seconda pagina è la stampa del diario clinico dalla cartella informatizzata Eurotouch;
- la terza pagina è la scheda utilizzata dal MMG per il follow up biennale in cui sono indicate le eventuali variazioni terapeutiche, i ricoveri o le patologie intercorse.

Allegati alla cartella clinica ci sono:

- la scheda di raccolta degli indicatori regionali di processo da monitorare (numero di HbA1c, microalbuminuria e numero di visite effettuate / anno) ed
- il cartellino del paziente che ha la caratteristica di essere condiviso nella compilazione, a rendere evidente la gestione "integrata" tra diabetologo e MMG, e che riporta, durante il periodo di GI, i controlli trimestrali rilevati dal MMG del peso, della PA e dei valori degli esami metabolici eseguiti (stick glicemici, HbA1c).

Le parole chiave della GI a Montecchio sono screening e prevenzione;

- Screening: individuazione, da parte del MMG, dei casi non noti di diabete mellito, come del resto è indicato dalle linee guida SIMG del 2005 (... *obiettivo: migliorare la prevalenza, ridurre i casi di DMT2 misconosciuti...* );
- Prevenzione: impegno comune a prevenire le complicanze della malattia, affidando ai MMG la gestione di quei pazienti, in buon compenso me-

tabolico ed in sola dieta, che sarebbero seguiti dal SD con tempi eccessivamente dilatati; tale scelta è conforme alle indicazioni dei requisiti clinico - organizzativi 2007 del progetto IGEA "Integrazione, GESTione e Assistenza per la malattia diabetica", coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità e dal Centro Nazionale per la Prevenzione ed il Controllo delle Malattie (...per quanto riguarda la selezione della popolazione...si puo' rendere necessario limitare il numero di persone inizialmente coinvolte, a quelle classi di popolazione che, per diverse ragioni, potrebbero ottenere significativi benefici da questo modello assistenziale...).

I diabetici in GI vengono inseriti in un programma di Educazione Terapeutica Strutturata (ETS), che prevede incontri di gruppo organizzati mensilmente dal team del Servizio di Diabetologia con ripetizione degli incontri ad ogni follow up.

I parametri clinici di ammissione alla GI sono rappresentati da un buon compenso metabolico con HbA1c  $\leq$  a 7%, in pazienti in sola dieta od in monoterapia ipoglicemizzante a basso dosaggio, con assenza di complicanze.

La GI può essere proposta dal MMG per pazienti già seguiti, ma mai presi in carico dal SD o, soprattutto, per nuovi diabetici individuati mediante screening, eseguendo in ambulatorio stick glicemici random a soggetti che presentano fattori di rischio; tali pazienti, dopo l'esecuzione di un pacchetto di esami ematochimici condiviso e la compilazione della scheda di arruolamento, sono inviati al SD in prima visita, per la definizione diagnostica, la stadiazione delle complicanze e l'impostazione della terapia dietetica e/o farmacologica; il paziente non complicato non appena ha ottenuto un compenso metabolico stabile, viene riaffidato in GI al MMG, (previo consenso informato), e viene programmato il follow-up a due anni.

La flow-chart decisionale dello screening in base alla glicemia capillare random eseguita in ambulatorio dal MMG prevede:

- in presenza di glicemia  $\geq$  a 200 mg/dl diagnosi di diabete certo e invio al SD;
- in presenza di glicemia  $\geq$  a 126mg/dl, prevede la conferma in laboratorio su sangue venoso e l'invio al SD per diabete probabile;
- se la glicemia è  $<$  a 126 mg/dl, ma  $>$  a 110 mg/dl viene attuato un counseling sullo stile di vita ed effettuato un controllo dopo 3 mesi; se la glicemia è  $\leq$  a 110 mg/dl si attua un counseling sullo stile di vita ed un controllo annuale della glicemia random in ambulatorio.

Ai MMG viene inoltre richiesto di contribuire a ridurre il rischio globale Cardiovascolare di questi

pazienti mediante, come indicato dalle carte del rischio globale, counseling e trattamento farmacologico ottimale della dislipidemia e dell'ipertensione arteriosa e lotta all'abitudine al fumo.

La GI può essere proposta anche dal SD per pazienti neodiagnosticati o già seguiti, qualora rientrino nei criteri clinici concordati; dopo la firma del consenso informato e la stampa da Eurotouch del diario clinico da allegare alla Cartella condivisa, il paziente viene inviato al MMG che si impegna per 2 anni ad eseguire 4 visite / anno con controllo del peso, dello stick glicemico e della PA e 2 esami di controllo / anno per il controllo della malattia e dei fattori di rischio cardiovascolari; si impegna altresì a contattare il SD in caso di episodi critici di scompenso metabolico, di peggioramento ripetuto della HbA1c ( $>$  8%) o di comparsa di complicanze o gravi patologie intercorrenti.

I rilievi ogni tre mesi dei parametri pressori, del peso e degli stick glicemici vengono riportati dal MMG sul cartellino personale del paziente insieme ai più importanti esami ematochimici svolti ogni sei mesi; in questo modo tale cartellino, in possesso del paziente e compilato anche dal diabetologo alla visita biennale di follow up, rappresenta l'integrazione della gestione del diabete; sullo stesso cartellino, sul retro, sono riportati la corrispondenza del valore della emoglobina glicata con la glicemia media e le raccomandazioni dietetiche e comportamentali.

Il percorso di follow up biennale presso il SD è caratterizzato dalla semplicità e dalla necessità di eseguire, in modo il più completo possibile e con il minor numero possibile di accessi in ospedale per il paziente, quegli esami laboratoristici e strumentali necessari per fare il punto sullo stato della malattia. Si articola in tre momenti:

1. al tempo uno il MMG consegna al paziente quattro richieste su ricettario del SSN: una per l'esecuzione degli esami ematochimici concordati con il diabetologo; una per visita di Follow-up al SD; una per visita oculistica ed una per l'esecuzione di ECG;
2. al tempo due il paziente esegue, in accesso diretto, gli esami ematochimici prescritti presso il laboratorio dell'Ospedale; nella stessa mattina si presenta al SD dove viene eseguito l'esame del Fundus Oculi in miosi con fundus camera digitale o, se vi sono controindicazioni per la sua esecuzione, riceve un appuntamento per visita oculistica dallo specialista dedicato; esegue ECG presso il servizio di Cardiologia ed infine viene dato appuntamento per la visita di follow up dal diabetologo, in data successiva all'esecuzione di tutti i controlli;
3. al tempo tre, nella stessa mattinata il paziente: ritira i referti degli esami ematochimici eseguiti,

si reca al SD per eseguire la visita di follow up portando con sè la cartella della GI, il cartellino personale ed i referti oculistici ed ECGrafici.

## Risultati

I risultati iniziali di questa esperienza:

alla fine del 2007 i pazienti in GI erano 327 su un tot di 2050, pari al 15,9 % ; al 31/12/2008 sono 532 pari al 19,8 % dei pazienti in carico al servizio (2681); il 35% in terapia dietetica, 65% in terapia con ipoglicemizzanti orali; l'adesione dei MMG al progetto è stata di 33/35 (94,3%);

le nuove diagnosi di diabete sono raddoppiate rispetto agli precedenti la GI (ora sono 350/ anno vs 170-180 /anno); dall'inizio della GI i pazienti diabetici in carico al SD sono aumentati dal 205 ad oggi da 1980 a 2681, pari al 4,9% dei residenti nel distretto, in accordo con i dati regionali e nazionali. Il follow up è stato effettuato per 146 pz (il 44,6% su 327 attesi entrati in GI nel periodo giugno 2005 - dicembre 2006).

A gennaio 2009 si è svolto un audit clinico con i MMG sul follow-up e sulla raccolta degli indicatori concordati, conclusosi con la sollecitazione dei MMG al rientro dei pazienti nei tempi concordati; non vi è stato un numero significativo di drop-outs (14 in totale per neoplasia, SCA, scompenso metabolico, motivi personali); dei 146 pazienti inviati, 135 su 146 avevano almeno una HbA1c all'anno (96,5%) e 132 su 146 avevano almeno una microalbuminuria all'anno (96,2%);

la presenza di retinopatia diabetica alla diagnosi è scesa dal 29% degli anni precedenti la GI al 14% al primo anno di GI.

I 532 pazienti in GI avevano, al momento della partenza della GI - come ricavato dalla cartella clini-

ca informatizzata del SD- i valori dei parametri metabolici sottoesposti:

- emoglobina glicata media di 6,4% ( $\pm 0,3$ ), BMI di 29,2 ( $\pm 2,7$ ), colesterolo totale di 193 U/L ( $\pm 21$ ), HDL di 55 U/L ( $\pm 7$ ), LDL di 119 U/L ( $\pm 19$ );
- i 146 pazienti che si sono presentati al follow up dopo 2 anni presentavano :
- emoglobina glicata media di 6,9% ( $\pm 0,5$ ), BMI di 28,9 ( $\pm 2,7$ ), colesterolo totale di 186 U/L ( $\pm 221$ ), HDL di 51 U/L ( $\pm 7$ ), LDL di 110 U/L ( $\pm 17$ );

Dai dati raccolti dai MMG sul totale dei pazienti in GI , il valore medio di emoglobina glicata è di 6,9%, LDL di 112 U/L, PA inferiore a 130/80 nel 67,10% dei pz.

## Discussione

Tra gli aspetti positivi della GI vi sono la buona accettazione da parte dei pazienti del nuovo modello organizzativo della loro assistenza: la GI rispetta la loro necessità di presa in carico e al tempo stesso di passare ad un meno impegnativo monitoraggio periodico da parte del loro MMG e li soddisfa e rassicura la esplicita dichiarazione di una collaborazione tra specialista e MMG;

i pazienti al follow up risultano in buon compenso metabolico; buona è la qualità percepita da parte del paziente, sia clinica che dei percorsi. Non vi sono stati problemi nei casi di scompenso intercorrente o per la ripresa in carico temporanea in presenza di urgenze (es. pre intervento chirurgico).

Tra gli aspetti positivi sono da annoverare l'aumento della sensibilità alla malattia del MMG con conseguente maggiore precocità della diagnosi, e raddoppio delle nuove diagnosi annuali; la ridu-

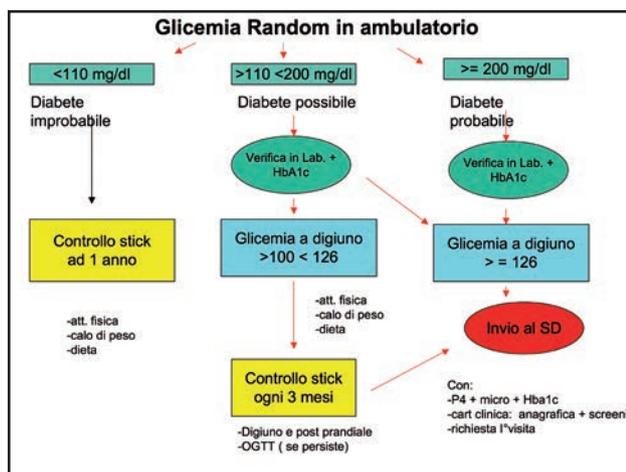


Figura 1.

Flow-chart decisionale di screening per i soggetti a rischio di Diabete.

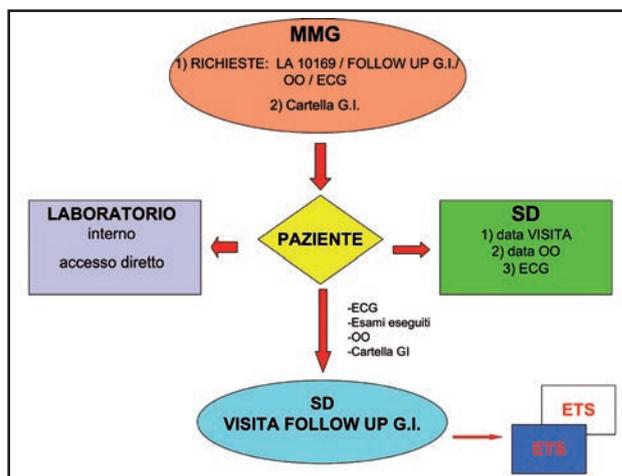


Figura 2.

Percorso clinico-assistenziale al paziente Diabetico in GI, al momento del follow up.

zione delle complicanze presenti alla diagnosi grazie alla precocità della stessa (dimezzata la retinopatia diabetica); inoltre il percorso e la formazione comune hanno migliorato la comunicazione tra i diabetologi ed i MMG rafforzandone la collaborazione.

Tra i fattori negativi vi sono oggi

- la riduzione fisiologica, data la ristrettezza dei criteri clinici di ammissione, dei nuovi casi eleggibili per la GI;
- la lentezza dei rientri al follow up con un ridotto ritorno al servizio dei pazienti di una parte dei MMG, che sono stati richiamati a rispettare i tempi concordati, per non perdere progressivamente parte della popolazione seguita;
- la lentezza nello sviluppo di integrazione tra le cartelle cliniche informatizzate in uso tra i diabetologi ed i MMG (Progetto Sole, di competenza regionale).

Nell'Audit del gennaio 2009 tra diabetologi e MMG è emersa la necessità

- di allargare le maglie dei criteri di eleggibilità, salvaguardando la necessità di mantenere in carico al SD i pazienti più complessi;

Una indicazione al riguardo veniva dalle recenti proposte Regionali (dicembre 2008), derivate dagli incontri della tre Aree Vaste della Regione Emilia Romagna, nati proprio dall'esigenza di uniformare i criteri di applicazione delle GI, molto variabili nelle diverse province ed espletati nel corso del 2007, che hanno portato alla ridefinizione delle nuove LG Regionali per la GI (Dicembre 2008);

Queste linee guida hanno preso in considerazione vari aspetti, quali:

- l'importanza della stabilità del valore della emoglobina glicata nel periodo che ha preceduto l'arruolamento, piuttosto che il valore puntuale al momento del passaggio;
- la possibilità che un valore di HbA1c fino a 8% possa essere accettato nel caso di soggetti ultrasessantacinquenni;
- la necessità di considerare tra i fattori di rischio la compliance (adesione al programma di GI e cambiamento dello stile di vita) del paziente, considerando come una scarsa compliance generale da parte del paziente sia risultata causa frequente di drop-outs;
- la possibilità di considerare anche i pazienti in terapia combinata con ipoglicemizzanti orali ed insulina bed-time, (pur essendo espressamente prevista come motivo di esclusione dall'arruolamento), qualora i pazienti rispondano a tutti gli altri criteri di inclusione;

- di prendere in considerazione per la GI, su richiesta del MMG, anche i pazienti in ADI e/o residenti in case protette e non deambulanti anche se in terapia insulinica, con invio dei dati del paziente al SD;
- la possibilità, infine, di inviare in GI pazienti con complicanze di grado lieve.

A tale riguardo si è deciso di ampliare i criteri di ammissione alla GI anche nel distretto di Montecchio, considerando anche

- pazienti con Emoglobina Glicata anche fino ad 8%, purché stabile nel tempo,
- pazienti in terapia con associazione di ipoglicemizzanti orali, ed in presenza di complicanze lievi, come definite dalle linee guida regionali, purché siano trattate e stabilizzate (es la microalbuminuria deve essere stabile, in trattamento farmacologico adeguato con ACE inibitori o Sartani, in pazienti non fumatori e con valori pressori perfettamente controllati così come nel caso di retinopatia iniziale).

## Conclusioni

La valutazione del primo biennio di attività di GI nel Distretto di Montecchio è ampiamente positiva. L'audit espletato nel gennaio 2009 ha sottolineato la necessità di proseguire la GI, ampliandone i criteri di inclusione, rispettando il concetto di stabilità di compenso, includendo le complicanze lievi, stabilizzate e trattate, considerando i problemi specifici dei pazienti non autosufficienti.

Un maggior rispetto dei tempi di follow-up e la corretta raccolta degli indicatori, attraverso la compilazione della scheda regionale, nei prossimi anni potrà dirci se questo modello assistenziale è in grado effettivamente di ridurre le complicanze tardive, soprattutto cardio-vascolari.

## BIBLIOGRAFIA

1. L'assistenza al paziente diabetico: raccomandazioni cliniche ed organizzative di AMD-SID-SIMG, 2003;
2. Linee Guida clinico-organizzative per il management del diabete mellito in Emilia-Romagna, CeVEAS-ASR, agosto 2003, revisione giugno 2008;
3. Gestione Integrata del diabete mellito di tipo 2 nell'adulto, Documento di indirizzo ISS-Progetto IGEA, 2008;
4. Segreteria Scientifica RER - incontro delle 3 Aree Vaste: Sviluppo delle linee guida relative alla GI del paziente con DMT2 per l'applicazione di un modello comune e condiviso nella Regione Emilia Romagna, dicembre 2008;
5. Profili di assistenza e costi del diabete in Emilia-Romagna: analisi empirica attraverso dati amministrativi (anni 2005-2007), Agenzia Sanitaria Sociale Regionale, 2009.

# XIX Congresso Intersocietario regionale AMD Abruzzo, SID Abruzzo-Molise 2009

## Progetto Dia.Ter.Web. Un'originale applicazione della trasmissione telematica dei dati di pazienti diabetici ricoverati in RSA utilizzando piattaforme informatiche.

M. Pupillo, A. De Luca, C. Di Florio, D. Antenucci, A. Minnucci, G. Angelicola, A. Bosco, R. Fresco, G. Di Marco

U.O.C. di Malattie Endocrine del Ricambio e della Nutrizione dello S.O. di Lanciano - ASL LancianoVasto

**Scopo.** Il progetto **Dia.Ter.Web** ha la finalità di facilitare, integrare ed ottimizzare un percorso assistenziale, tramite Web, che preveda la cooperazione tra la struttura diabetologica ed il territorio, in particolare con le RSA che gravitano nell'ambito della U.O.C. di Malattie endocrine del Ricambio e Nutrizione dello S.O. di Lanciano, per ottenere la migliore gestione della patologia diabetica

**Materiali e metodi.** Per il progetto sono state utilizzate piattaforme software interattive unidirezionali: *CareLink* (Sistema database sicuro online) usato per l'invio dei dati dalla RSA alla Diabetologia ed *EuroTouch* (Software medico gestionale, dedicato alla memorizzazione e alla elaborazione dei dati clinici e dell'autocontrollo, per la gestione dei pazienti diabetici) usato per l'invio della prescrizione terapeutica dalla Diabetologia alla RSA.

Attraverso tali piattaforme il medico ha la possibilità di monitorare a distanza l'autocontrollo domiciliare di persone anziane, ospiti di residenze assistite che, a causa di patologie invalidanti, non possono temporaneamente o permanentemente recarsi presso una sede ambulatoriale diabetologica.

Quattro strutture residenziali su sei identificate hanno dato la loro disponibilità a partecipare allo studio pilota.

Le suddette strutture sono state dotate del software *CareLink* in grado di scaricare, analizzare e inviare i dati del controllo glicemico dei pazienti insulino trattati.

Tale sistema è stato usato dalla U.O.C. di Malattie Endocrine del Ricambio e della Nutrizione dello S.O. di Lanciano in una applicazione originale, rispetto alla canonica, prevalentemente legata alla trasmissione dei dati dei microinfusori, dei sensori e dei glucometri.

**Risultati preliminari.** L'inizio della trasmissione dei dati è iniziata il giorno 06/08/2009

I contatti sono stati in totale 34. (10 in entrata e 24 in uscita)

**Discussione.** La risposta da parte del personale medico ed infermieristico delle RSA attivate, è stata eccellente e la trasmissione dei dati è stata effettuata con facilità e con continuità.

Le difficoltà incontrate sono state prevalentemente tecniche (ADSL, client non adeguati, scarsa dimestichezza con sistemi informatici del personale).

**Conclusioni.** Tale metodica: riduce il tempo di trasferimento dei dati di diversi dispositivi diagnostici; identifica in modo più semplice e rapido schemi e problemi che i diari cartacei personali o il software del glucometro da soli non rileverebbero; ottimizza gli adeguamenti della terapia e permette con maggiore rapidità di misurarne gli esiti.

**Benefici.** Rende più semplice ed efficace il lavoro tra i team dei due livelli assistenziali.

Per il team diabetologico: possibilità di ordinare i dati registrati dai dispositivi; possibilità di ridurre al massimo i possibili errori conseguenti all'aggiustamento terapeutico.

Per gli operatori delle RSA: maggiore consapevolezza degli operatori nei confronti della terapia; maggiore motivazione e ridotto timore nella gestione della terapia insulinica.

**Il futuro è già presente...**

## Progetto argisim-intesa, primi risultati

D. Antonucci

U.O.C. di Malattie Endocrine del Ricambio e della Nutrizione dello S.O. di Lanciano - ASL LancianoVasto

La sindrome metabolica rappresenta una condizione di elevato rischio di diabete, e la prevalenza di essa supera il 24% nella popolazione adulta. Numerose evidenze scientifiche documentano l'efficacia della correzione degli stili di vita nella prevenzione del diabete tipo II in soggetti a rischio elevato di malattia. La sola prescrizione dell'esercizio fisico e di una corretta alimentazione produce scarsi risultati. Il metodo del counseling si è rivelato efficace nel produrre cambiamenti comportamentali.

Il coinvolgimento interattivo di professionalità sanitarie delle cure primarie e secondarie, insieme a laureati in scienze motorie, potrebbe creare sinergie e meccanismi virtuosi di responsabilità tra i cittadini, volte alla acquisizione di stili di vita salutari, con riduzione del bisogno di cure, della spesa sanitaria, e miglioramento della qualità e della attesa di vita.

Il progetto ARGISIM-INTESA (Arginiamo la Sindrome Metabolica con l'Integrazione tra Servizi di assistenza) nasce come proposta di un modello di Clinical-governance per la preven-

	Basale	3 mesi	Ä	p
Peso medio	91,64705882	87	-4,6 ± 3	0,0000
BMI	32,97	31,28	-1,6 ± 1	0,0001
C Vita	102,24	99,76	-2,4 ± 3	0,004
H/C Vita	1,50	1,53	+0,1 ± 0,030	0,001
PA Sist	128,59	117,00	-11 ± 15	0,005
PA Diast	76,53	73,59	-37 ± 7	0,09
Diab Risk Scr	10-->21			

zione primaria del diabete tipo2, con programma di counseling e percorsi strutturati e guidati di attività fisica.

Si svolge nell' area regionale del Sangro Aventino, ASL di Lanciano, e vede impegnati un gruppo di 8 medici di Medicina Generale, un diabetologo, una infermiera, un laureato in scienze motorie. Nel periodo gennaio-giugno 2009 sono stati arruolati 29 soggetti (9F, 6M) di età media 48,7 aa, con Sindrome metabolica secondo i criteri ATPIII.

Sono stati misurati al basale i parametri antropometrici (Peso, BMI, circonferenza vita) ed ematochimici (Colesterolo totale, HDL, LDL, trigliceridi, glicemia) oltre al punteggio del grado di rischio di sviluppare diabete (questionario Findrisc). Dopo 3 mesi di trattamento con attività motoria (aerobica e di resistenza, con sedute della durata di 40' per 3 volte a settimana), e counseling (singolo al basale e di gruppo dopo 1 mese), è stata ottenuta una riduzione significativa del peso, del BMI, della circonferenza vita e del rapporto Ht/circ. vita, nonostante la piccola numerosità del campione di popolazione (su 29 soggetti arruolati, 15 avevano concluso, a giugno, i 3 mesi di trattamento) vedi tabella.

La riduzione della pressione arteriosa sistolica è stata ai limiti della significatività statistica, la diastolica non si è modificata in maniera significativa. A 6 mesi è prevista la rivalutazione del profilo lipidico e glicemia.

## Nascere da madre diabetica a pescara, dati 2008: l'esperienza di una collaborazione interdisciplinare

P. Di Fulvio<sup>1-2</sup>, P. Fusilli<sup>3</sup>, G. Formoso<sup>1-2</sup>, B. Perrone<sup>3</sup>, L. Cucco<sup>1</sup>, P. Cicioni<sup>3</sup>, E. Di Vera<sup>4</sup>, V. Palladoro<sup>4</sup>, C. D'Incecco<sup>3</sup>, A. Consoli<sup>1-2</sup>.

<sup>1</sup>Servizio di Diabetologia, Ospedale Civile di Pescara

<sup>2</sup>Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento, Università G. D'Annunzio di Chieti

<sup>3</sup>Unità Operativa di Neonatologia, Ospedale Civile di Pescara

<sup>4</sup>Unità Operativa di Ginecologia e Ostetricia, Ospedale Civile di Pescara

L'aumento dell'incidenza dell'intolleranza glucidica in donne in età fertile costituisce un problema di salute emergente, in relazione alla crescente globalizzazione e all'aumentato rischio che le donne con storia di Diabete Gestazionale (GDM) hanno di sviluppare Diabete Mellito, ipertensione arteriosa e dislipidemia.

Le principali complicanze materne in corso di GDM sono la pre-eclampsia e la maggiore frequenza di taglio cesareo e i neonati possono presentare le stesse complicanze del diabete pregravidico, pertanto lo screening per GDM rappresenta uno

strumento fondamentale per ridurre la morbilità materna e perinatale.

Nel nostro Servizio di Diabetologia dell'Ospedale Civile di Pescara, il Team Diabete e Gravidanza si occupa delle gestanti dalla diagnosi al follow-up dopo il parto, passando per il counseling multidisciplinare e la collaborazione con le equipe delle Unità di Ginecologia e Ostetricia e di Neonatologia; con quest'ultima abbiamo voluto analizzare i dati relativi alla casistica delle nascite presso la nostra struttura nell'anno 2008. Su oltre 2500 nati nell'Ospedale Civile di Pescara, più di 80 (circa 3,2%) erano da madre diabetica. Il 65%, rappresentato da nati da madri diabetiche che avevano ottenuto un ottimo compenso glicometabolico in gravidanza, è stato ricoverato routinariamente al Nido, con valori glicemici e parametri ausometrici nei range di normalità e senza problematiche di salute; per il 35% dei bambini, le cui mamme non avevano raggiunto completamente gli obiettivi glicemici, invece è stato necessario il ricovero presso la T.I.N a causa di patologie correlate alla disregolazione glicemica gestazionale. Inoltre l'età gestazionale media rilevata era significativamente inferiore, con un'incidenza di oltre il 60% di Sindrome da Distress Respiratorio che ha spesso richiesto la correzione mediante ventilazione flusso-sincronizzata.

I nostri dati confermano quindi che il buon controllo glicometabolico della mamma durante la gestazione ha sicuri effetti sulla salute del neonato alla nascita e che l'attiva collaborazione tra le unità operative permette di raggiungere meglio questi obiettivi.

## La variante r84 del gene di trib3 si associa ad insulino resistenza selettiva in vitro ed aterosclerosi precoce in vivo

G. Formoso<sup>1-2</sup>, P. Di Tomo<sup>3</sup>, S. Di Silvestre<sup>3</sup>, P. Di Fulvio<sup>1-2</sup>, A. De Marco<sup>1</sup>, A. Giardineli<sup>3</sup>, N. Di Pietro<sup>3</sup>, C. Pipino<sup>3</sup>, V. Trischitta<sup>4</sup>, G. Sesti<sup>5</sup>, A. Pandolfi<sup>3</sup>, A. Consoli<sup>1-2</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento e Centro di Eccellenza per lo Studio sull'Invecchiamento, CeSI, Università G. d'Annunzio, Chieti

<sup>2</sup>Servizio di Diabetologia, Ospedale Civile "Spirito Santo" Pescara

<sup>3</sup>Dipartimento di Scienze Biomediche e Centro di Eccellenza per lo Studio sull'Invecchiamento, CeSI, Università G. d'Annunzio, Chieti

<sup>4</sup>IRCCS Istituto Mendel, Università La Sapienza, Roma e IRCCS San Giovanni Rotondo.

<sup>5</sup>Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università Magna Græcia, Catanzaro

L'insulina può esercitare azioni vascolari sia pro- che anti-aterogene. Una plausibile spiegazione di questo duplice effetto potrebbe essere rappresentata da uno stato di insulino resistenza selettiva che determina la perdita dell'equilibrio esistente tra le due principali vie di trasduzione del segnale insulinico. Infatti, l'inibizione selettiva della via IRS1/PI3-chinasi/Akt/eNOS porta da un lato alla diminuzione della capacità dell'ormone di stimolare il rilascio di Ossido Ni-

trico (NO) e di indurre vasodilatazione e, dall'altro, ad una maggiore attivazione di MAPKinas con conseguente potenziamento della azione stimolante dell'insulina sulla replicazione cellulare e sulla espressione di molecole di adesione leucocitaria. Un inibitore endogeno dell'azione insulinica, TRIB3, è in grado di legare Akt, impedendone la fosforilazione e deprimendo quindi la trasduzione del segnale insulinico PI3-chinasi dipendente. Recentemente abbiamo identificato la variante R84 di TRIB3 che è più efficace rispetto al controllo (variante Q84) nell'attività di inibizione, si associa ad insulino-resistenza ed, in vivo, ad infarto del miocardio in età precoce. Per caratterizzare ulteriormente l'ipotesi dell'insulino resistenza selettiva, abbiamo valutato, in vitro, l'impatto funzionale della variante R84 di TRIB3 sulle vie pro-aterogene di trasduzione del segnale in cellule endoteliali umane (QQ) o naturalmente portatrici della variante in omo o in eterozigosi (RR, QR). In cellule RR e QR la capacità dell'insulina di stimolare la produzione di NO dopo stimolo sia acuto che cronico era compromessa. Inoltre, mentre in cellule QQ la fosforilazione di MAPK e del suo upstream MEK era minima allo stato basale ed aumentava significativamente solo dopo stimolazione insulinica, in cellule RR e QR la fosforilazione di MAPK e MEK era massima già allo stato basale e non ulteriormente stimolabile dall'insulina. In seguito a stimolo con insulina, i livelli proteici e l'esposizione sulla membrana cellulare delle molecole di adesione VCAM-1 ed ICAM-1 e l'adesione leucocitaria aumentavano significativamente rispetto al basale in cellule QQ, mentre in cellule RR e QR i livelli proteici e l'esposizione di VCAM-1 ed ICAM-1 e l'adesione leucocitaria risultava massima già allo stato basale e non era ulteriormente stimolabile dall'insulina. Per riscontrare se queste alterazioni molecolari osservate in vitro potessero avere un riscontro clinico, abbiamo valutato l'associazione tra la variante R84 e lo spessore dell'intima-media (IMT) in 430 soggetti non diabetici. L'IMT risultava aumentato in soggetti portatori della variante rispetto ai soggetti di controllo ( $p=0.03$ ). I nostri dati dimostrano che la variante R84 di TRIB3 ostacola selettivamente l'azione vasodilatante dell'insulina rafforzando l'ipotesi che una insulino resistenza selettiva nell'endotelio può contribuire allo sviluppo delle complicanze macrovascolari del diabete.

## Tiazolidinedioni e metabolismo osseo

P. Romagni, V. Montani, G. Fiore, B. Raggiunti, P. Di Berardino.

U.O di Diabetologia, P.O. di Atri ASL Teramo.

**Introduzione.** I Tiazolidinedioni esercitano il loro effetto ipoglicemizzante stimolando l'attività del PPAR-gamma (peroxisome proliferator activated receptor gamma), presente abbondantemente nel muscolo scheletrico, nel tessuto adiposo e nel fegato, determinando riduzione della resistenza all'insulina a livello dei tessuti periferici. Tuttavia, PPAR-gamma viene espresso anche in una serie di altre cellule, tra cui le cellule della linea staminale mesenchimale (MSC) nel midollo osseo. Questi precursori possono differenziarsi in diverse linee cellulari, tra cui gli adipociti e gli osteoblasti, fondamentali per la formazione di osso nuovo. Anche se il meccanismo di perdita di osso da glitazone non è del

tutto chiaro, può derivare dalla stimolazione del PPAR-gamma a livello delle cellule staminali mesenchimali differenziandosi preferenzialmente in adipociti piuttosto che in osteoblasti, proprio come avviene con la perdita di osso correlata all'età. Un altro meccanismo possibile potrebbe essere legato all'effetto inibitorio sulla biosintesi di estrogeni ed androgeni. Recenti studi *in vitro* hanno rilevato come i tiazolidinedioni (TZDs) esercitano degli effetti negativi a livello osseo. Tali dati venivano successivamente rinforzati dagli eventi avversi riportati nel corso di trial clinici condotti su donne affette da diabete mellito di tipo 2. I trial clinici a breve termine mostravano, infatti, una perdita di massa ossea nelle donne in terapia con tiazolidinedioni sia pioglitazone che rosiglitazone. Dal momento che i TZDs sono farmaci comunemente utilizzati nella terapia orale del diabete mellito di tipo 2, è di fondamentale importanza chiarire l'effettiva influenza che esercitano a livello del metabolismo osseo e il loro esatto meccanismo d'azione.

Lo studio ADOPT evidenziava un aumento del rischio di frattura nelle donne arruolate, ma non negli uomini (1). Il rischio di frattura sembrava più evidente in siti atipici per le fratture da fragilità (omero, piede, mano etc.) e aumentava dopo circa 1 anno di terapia con rosiglitazone. Tali dati non sembravano essere dipendenti dallo stato menopausale. Anche per quanto riguarda il pioglitazone, veniva segnalato un aumentato rischio di frattura nelle donne, ma non negli uomini in terapia con tale farmaco.

Scopo del nostro studio è stato quello di valutare la mineralizzazione ossea con QUS calcaneare ed il metabolismo osteocalcico in soggetti con diabete mellito di tipo 2 in terapia con tiazolidinedioni, sia rosiglitazone che pioglitazone.

**Materiali e metodi.** Nel nostro studio abbiamo arruolato 12 soggetti, di cui 6 maschi e 6 femmine in epoca post-menopausale da almeno 5 anni, in terapia da almeno 6 mesi con rosiglitazone o pioglitazone ± metformina.

I pazienti sono stati sottoposti a QUS calcaneare e valutazione dei seguenti parametri ematochimici: Hba1c, calcemia, 25-OH-Vitamina D e fosfatasi alcalina ossea. L'analisi statistica dei dati è stata effettuata utilizzando t-test e analisi di regressione semplice.

**Risultati.** I soggetti in terapia con pioglitazone (Gruppo 1 N=5) e i soggetti in terapia con rosiglitazone (Gruppo 2 N=7) non differivano statisticamente per sesso ed età (Gruppo 1:  $61 \pm 10$  anni; Gruppo 2:  $55 \pm 8$ ). I pazienti erano in terapia con rosiglitazone da  $19 \pm 7$  mesi e con pioglitazone da  $15 \pm 5$  mesi ( $p$  value .3). Il gruppo 2 mostrava valori di t-score e z-score inferiori rispetto al gruppo 1 (T-score  $-2,029$  vs  $-0,8$ ; z-score  $-.2$  vs  $.550$ ), anche se tale differenza non raggiungeva la significatività statistica (Figura 1).

I valori di Hba1c (Gruppo 1: 7%; Gruppo 2: 6,8%) e calcemia (Gruppo 1:  $4,69 \pm .109$  mEq/l; Gruppo 2:  $4,66 \pm .137$ ) non differivano nei 2 gruppi. Il gruppo 2 mostrava valori di CTX sierico (Gruppo 1:  $401 \pm 119$  pg/ml; Gruppo 2:  $339 \pm 119$  pg/ml) e fosfatasi alcalina (Gruppo 1:  $86 \pm 47$  U/L; Gruppo 2:  $57,5 \pm 15,9$  U/L;  $p$ -value .2) lievemente soppressi rispetto al gruppo 1, anche se tali dati non raggiungevano la significatività statistica. I livelli di 25-OH-Vitamina D risultavano inferiori nel gruppo in terapia con rosiglitazone in maniera statisticamente significativa (Gruppo 1:  $15 \pm 1,6$  ng/ml; Gruppo 2:  $9,71 \pm 2,564$  ng/ml;  $p$ -value .0060) (Figura 1).

Effettuando una curva di regressione, si evidenzia una correlazione inversa con tendenza alla significatività (R squared. 1) tra anni di terapia e t-score.

**Conclusioni.** È da tempo dimostrato che i pazienti diabetici tipo 2 hanno un maggior rischio di fratture ossee rispetto alla popolazione normale (3).

Alcuni trials clinici hanno recentemente mostrato come i TZDs aumentino il rischio di frattura e la perdita di massa ossea nelle donne, indipendentemente dall'epoca menopausale. Dal momento che anche gli studi *in vitro* hanno evidenziato un ef-

fetto osteopenico da parte di queste molecole, è verosimile che l'attivazione del PPAR $\gamma$  possa giocare un ruolo cruciale nella perdita di massa ossea.

I nostri dati preliminari mostrano come i soggetti in terapia con rosiglitazone abbiano un t-score nel range dell'osteopenia. Tali soggetti mostrano, inoltre, livelli più soppressi dei markers ossei e bassi valori di vitamina D rispetto al gruppo in terapia con pioglitazone. La durata della terapia con glitazoni sembra, inoltre, incidere negativamente sui livelli di t-score registrati. Dal momento che i TZDs sono farmaci ampiamente utilizzati nella terapia del diabete mellito di tipo 2, appare di fondamentale importanza studiare i loro effetti a livello multi-distrettuale. Ulteriori dati saranno necessari al fine di chiarire il meccanismo d'azione dei TZDs sul metabolismo osseo.

A tutt'oggi, tutte le pazienti in terapia con tiazolidinedioni, dovrebbero subire una ottimizzazione dei fattori nutritivi (apporto calcico) e uno stretto controllo del regime di vita (at-

tività fisica e abolizione del fumo). Dati i noti vantaggi della terapia con agonisti di PPAR $\gamma$ , i benefici sembrano comunque prevalere sugli effetti collaterali, particolarmente nei pazienti a basso rischio di fratture".

### Bibliografia

1. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman B, Viberti G, ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 2427-43.
2. Takeda, Observation of an increased incidence of fractures in female patients who received long-term treatment with pioglitazone for type 2 diabetes mellitus. Letter to health care providers, March 2007. 3) Vestergaard P. Discrepancy in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes. A meta-analysis. *Osteoporosis*, 18:427, 2007.

