

I farmaci ipolipidemizzanti nel diabete

Enzo Manzato
enzo.manzato@unipd.it

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche
Università di Padova

Parole chiave: diabete, aterosclerosi, colesterolo, trigliceridi, lipoproteine
Key words: diabetes, atherosclerosis, cholesterol, triglycerides, lipoproteins

Il Giornale di AMD, 2010;13:104-106



Riassunto

L'uso dei farmaci ipolipidemizzanti anche nei pazienti diabetici va proporzionato all'entità del rischio cardiovascolare. Le statine riducono gli eventi vascolari attraverso la riduzione del colesterolo (o grazie a supposti loro effetti pleiotropici). Assieme alle statine la riduzione dell'assorbimento intestinale del colesterolo con ezetimibe è oggi di grande aiuto nel migliorare il raggiungimento degli obiettivi terapeutici in pazienti a rischio particolarmente alto come sono i diabetici. Ulteriori possibilità terapeutiche sono offerte dall'uso dell'acido nicotinico, che riduce le LDL ed i trigliceridi, incrementa le HDL e riduce Lp(a). L'uso dell'acido nicotinico è però limitato dal flushing cutaneo che può oggi essere controllato con l'uso associato di laropiprant, un antagonista selettivo del recettore 1 della prostaglandina D2.

Summary

Hypolipidemic drugs should be used in diabetic patients according to their cardiovascular risk. Statins reduce vascular events due to their hypocholesterolemic effect (or to their supposed pleiotropic effects). Ezetimibe may

improve the cholesterol reduction obtained with statins in patients at high vascular risk like the diabetic patients. Nicotinic acid may further improve the lipoprotein distribution through a reduction of LDL and triglycerides, an increase of HDL and a reduction of Lp(a). Flushing is a side effect of nicotinic acid which can be controlled with laropiprant, a selective antagonist of the prostaglandin D2 receptor 1.

Il diabete mellito è un importante fattore di rischio per lo sviluppo e la progressione della malattia cardiovascolare, con un processo aterosclerotico che può interessare i distretti cerebrale, coronarico, aortico e degli arti inferiori. La dislipidemia diabetica ha un ruolo rilevante nel concorrere a determinare un'accelerata aterosclerosi ed è spesso presente già all'esordio della malattia diabetica. La dislipidemia associata al diabete di tipo 2 è caratterizzata da aumentati trigliceridi plasmatici, bassi livelli di colesterolo delle lipoproteine ad elevata densità o HDL, e da livelli di colesterolo delle lipoproteine a bassa densità o LDL non necessariamente aumentati rispetto ai soggetti non diabetici. Nel diabete si configura quindi il quadro caratterizzato da un profilo lipidico tipico anche della iperlipidemia familiare combinata e della sindrome metabolica.

Gli studi epidemiologici hanno rilevato che nei diabetici di tipo 2 i valori lipidici sono dei predittori degli eventi vascolari (1). Vi è infatti una relazione positiva tra colesterolo totale e colesterolo LDL ed eventi coronarici; inoltre, è chiaro che il colesterolo HDL costituisce un fattore protettivo nei confronti di tali eventi. In maniera discordante rispetto alle popolazioni non diabetiche, nei diabetici assumono un ruolo significativo di fattore di rischio vascolare anche i valori dei trigliceridi (2).

La terapia ipolipemizzante nei pazienti diabetici non può prescindere da adeguate misure volte al controllo del peso corporeo, all'incremento dell'attività fisica, alla riduzione della quota di grassi saturi e di zuccheri semplici, ponendosi come obiettivo non solo la riduzione del colesterolo delle LDL, ma anche dei livelli di trigliceridi, con un aumento delle HDL (3,4).

Non vi è dubbio che per ottenere una riduzione della colesterolemia è necessario iniziare con modifica-

zioni degli stili di vita ed in particolare delle abitudini alimentari. A tal proposito va tenuto presente che ottenere una diminuzione della colesterolemia del 10% deve essere considerato un successo dell'intervento dietetico e che non si può colpevolizzare inutilmente un paziente nel caso ciò non si verifichi. Diverso è il discorso per le ipertrigliceridemie dove molto spesso l'abolizione dell'alcol o la semplice restrizione calorica ottengono risultati eclatanti. Ben più difficile è ottenere un incremento del colesterolo HDL attraverso le modificazioni degli stili di vita, perché viene richiesta una modificazione (del peso e dell'attività fisica in particolare) costante, significativa e prolungata nel tempo.

Il trattamento farmacologico (in particolare l'uso delle statine) nel diabete ha dimostrato di ottenere una riduzione degli eventi cardiovascolari, anche se non bisogna dimenticare che i soggetti diabetici trattati rispetto ai non diabetici presentano un rischio cardiovascolare residuo tale da lasciare comunque questi pazienti nella categoria ad elevato rischio cardiovascolare (5,6).

I farmaci ipolipemizzanti che hanno dimostrato di poter ridurre gli eventi vascolari nei pazienti diabetici sono le statine, l'acido nicotinico ed in parte i fibrati (5,6,8-10). Le statine costituiscono oggi la classe di farmaci con la più efficace azione sulla riduzione del colesterolo delle LDL. L'efficacia delle diverse statine sulla riduzione del colesterolo delle LDL è diversa: la fluvastatina a 40 mg, la lovastatina a 10-20 mg, la pravastatina a 20-40 mg, e la simvastatina a 10 mg riducono il colesterolo LDL del 20-30%; la atorvastatina alla dose giornaliera di 10 mg, la fluvastatina a 80 mg, la lovastatina a 40-80 mg e la simvastatina a 20 mg lo riducono di circa un 30-40% (7). Le uniche statine che siano in grado di ridurre il colesterolo LDL per più del 40% sono rosuvastatina e atorvastatina al dosaggio giornaliero di 20 mg o più. È noto che con un raddoppio della dose di statina si ottiene un ulteriore calo delle LDL di circa un 6%. Va ricordato inoltre che l'uso delle statine si associa in genere con un modesto incremento del colesterolo delle HDL ed una modesta riduzione della trigliceridemia.

Confrontando le diverse molecole di fibrati gli studi hanno dimostrato che non ci sono molte differenze nell'effetto sui livelli di trigliceridi, con una riduzione compresa tra 30% e 50%. Diverso invece è l'effetto sul colesterolo delle HDL, con un aumento compreso tra 2% e 15%, con l'efficacia massima raggiunta dal fenofibrato.

Nei pazienti con segni clinici di malattia cardiovascolare, colesterolo LDL ancora sopra gli obiettivi, elevati trigliceridi e basse HDL può rendersi necessaria una terapia di combinazione associando le statine ad altri farmaci ipolipemizzanti per ottenere il raggiungimento degli obiettivi dei valori lipidici.

Abbastanza recentemente è stato introdotto nell'uso clinico un inibitore selettivo dell'assorbimento intestinale del colesterolo, l'ezetimibe, il cui bersaglio

principale è la proteina di membrana NPC1L1 (11). Il farmaco viene rapidamente assorbito dalle cellule della mucosa intestinale, nelle quali va incontro ad un importante processo di glucuronazione. La monoterapia con ezetimibe ottiene una riduzione media della colesterolemia LDL del 15-20% al dosaggio di 10 mg al giorno, con un ottimo profilo di tollerabilità. Tuttavia l'ezetimibe promuove la sintesi di colesterolo epatico, come effetto compensatorio, per cui la associazione con una statina ne aumenta l'efficacia terapeutica permettendo di raggiungere più facilmente gli obiettivi della terapia ipocolesterolemizzante. La doppia inibizione della sintesi epatica di colesterolo con una statina e dell'assorbimento intestinale di colesterolo con ezetimibe produce un effetto ipocolesterolemizzante altrimenti ottenibile solo con dosi elevate di alcune statine e con un maggior rischio di effetti collaterali.

La consapevolezza che, nonostante una ottimale riduzione del colesterolo LDL grazie all'uso delle statine, permanga ancora una significativa probabilità di andare incontro ad eventi cardiovascolari ha stimolato la ricerca di interventi terapeutici (anche farmacologici) che ulteriormente modificando il metabolismo lipidico siano in grado di meglio controllare l'evoluzione della patologia vascolare aterosclerotica. Tra i farmaci modulatori dei lipidi oggetto di tali ricerche vi sono senz'altro quelli in grado di incrementare il colesterolo delle HDL. L'acido nicotinico o niacina è una molecola usata nella terapia delle dislipidemie fin dagli anni '50. L'acido nicotinico riduce i livelli di trigliceridi, il colesterolo delle LDL e i livelli di lipoproteina(a) ed aumenta il colesterolo delle HDL. L'acido nicotinico si è dimostrato in grado di modificare utilmente anche la stessa patologia aterosclerotica cardiovascolare (12-15).

L'uso dell'acido nicotinico è stato finora limitato dal suo principale effetto collaterale, che consiste nella vasodilatazione cutanea con arrossamento, in particolare del tronco e del viso. Una nuova molecola, il laropiprant, un antagonista selettivo del recettore 1 della prostaglandina D2, riduce specificamente questo effetto collaterale dell'acido nicotinico e ne rende quindi possibile l'uso a dosaggi efficaci (2 grammi al giorno) come modulatore dei lipidi e con buona tollerabilità (16-18).

Espresso soprattutto nel tessuto adiposo, nella milza e nei monociti/macrofagi è stato identificato un recettore accoppiato alla proteina G a cui l'acido nicotinico si lega con alta affinità. L'attivazione di questo recettore inibisce la lipolisi nel tessuto adiposo riducendo la disponibilità di acidi grassi non esterificati, che sono i precursori della sintesi epatica di trigliceridi, riducendo quindi la produzione epatica di lipoproteine ricche in trigliceridi o VLDL e i livelli di trigliceridi circolanti del 20-50%. Un ulteriore effetto dell'acido nicotinico sta nella inibizione dell'attività della diacilglicerolo-aciltransferasi-2, un enzima microsomiale degli epatociti con un ruolo chiave nella sintesi dei trigliceridi. L'acido nicotinico aumenta la degradazione epatica dell'apo-

proteina B e diminuisce il numero in circolo delle VLDL disponibili per la conversione in LDL, ottenendo così anche una riduzione del colesterolo delle LDL del 20-30%. È stato inoltre dimostrato che l'acido nicotinico stimola il trasferimento del colesterolo mediato dalla proteina ABCA1 (ATP-binding cassette transporter A1) dai macrofagi alle HDL, attivando il trasporto inverso del colesterolo.

L'acido nicotinico è il farmaco oggi disponibile più efficace nell'aumentare i livelli del colesterolo delle HDL, in particolare la sottofrazione delle HDL più grandi, le cosiddette HDL2, con un range che va dal 15% al 35%. L'acido nicotinico infine è l'unico farmaco ipolipidizzante in grado di ridurre i livelli di lipoproteina(a) del 20-30%. L'acido nicotinico può provocare effetti collaterali quali l'aumento delle transaminasi, l'aumento della glicemia per riduzione della sensibilità all'insulina e l'aumento dell'acido urico (18).

Conclusioni

Per la prevenzione cardiovascolare nel soggetto diabetico vanno presi in considerazione tutti i fattori di rischio, tenendo peraltro conto non solo che un ruolo rilevante nel determinare un'accelerata aterosclerosi è svolto dalla dislipidemia diabetica ma anche che una adeguata correzione di questa dislipidemia può ottenere importanti benefici sul piano degli eventi cardiovascolari. Le linee guida per la prevenzione della complicanze vascolari nei soggetti diabetici suggeriscono di mantenere un colesterolo LDL almeno inferiore a 100 mg/dl, i trigliceridi al di sotto di 150 mg/dl ed il colesterolo HDL sopra 40-50 mg/dl. Oggi questi obiettivi terapeutici sembrano più facilmente raggiungibili grazie anche ai recenti progressi della terapia farmacologica.

BIBLIOGRAFIA

1. Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: A collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; 375:2215-2222.
2. Turner RC, Millns H, Neil HA, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ* 1998;316:823-8.
3. American Diabetes Association. Standard of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33:S11-S61.
4. Associazione Medici Diabetologi, Società Italiana di Diabetologia. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010. Editore: Infomedica – Formazione & Informazione Medica. Torino, 2010.
5. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-16.
6. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371: 117-125.
7. Weng TC, Kao Yang YH, Lin SJ, Tai SH. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther* 2010;35:139-151.
8. Bays H. Safety of niacin and simvastatin combination therapy. *Am J Cardiol* 2008;101[suppl]:3B-8B.
9. The ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-74.
10. Jun M, Foote C, Lv J, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010
11. Goldberg AC, Sapre A, Liu J, Capece R, Mitchel YB. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 620-9.
12. The Coronary Drug Project Group. Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA* 1975;231:360-81.
13. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, et al. Fifteen year mortality in coronary drug project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:1245-55.
14. Brown G, Albers JJ, Fisher LD, et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 1990;323:1289-98.
15. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001;345:1583-92.
16. Paolini JF, Bays HE, Ballantyne CM, et al. Extended-release niacin/laropiprant: reducing niacin-induced flushing to better realize the benefit of niacin in improving cardiovascular risk factors. *Cardiol Clin* 2008; 26:547-560.
17. Dishy V, Liu F, Ebel DL, et al. Effects of aspirin when added to the prostaglandin D2 receptor antagonist laropiprant on niacin-induced flushing symptoms. *J Clin Pharmacol* 2009; 49:416-422.
18. Gleim G, Ballantyne CM, Liu N, Thompson-Bell S, McCrary Sisk C, Pasternak RC, Mitchel Y, Paolini JF. Efficacy and safety profile of coadministered ER niacin/laropiprant and simvastatin in dyslipidaemia. *Br J Cardiol* 2009;16:90-7

L'educazione terapeutica in una prospettiva di formazione. Il modello della Group Care

Marina Trento¹, Luigi Gentile², Massimo Porta³
marina.trento@unito.it

¹ Laboratorio di Pedagogia Clinica, Dipartimento di Medicina Interna, Università di Torino.

² SOC Malattie Metaboliche e Diabetologia, ASL AT Asti;

³ Dipartimento di Medicina Interna, Università di Torino.

Parole chiave: formazione operatori, educazione, trial clinici randomizzati e controllati, Group Care

Key words: providers training, education, clinical trial, Group Care



Il Giornale di AMD, 2010;13:107-112

Riassunto

La programmazione di un intervento educativo richiede l'ideazione e la costruzione di adeguati strumenti di valutazione in grado di accertare le capacità, abilità e performance dei soggetti studiati.

L'applicazione dell'educazione terapeutica nel paziente con diabete tipo 2 è carente, a causa della scarsità di risorse, di adeguata formazione degli operatori e di specifici modelli evidence-based. L'applicazione di un modello in cui la visita individuale viene sostituita da visite per gruppi di educazione terapeutica (Group Care) ha dimostrato che si può gestire efficacemente il diabete tipo 2, riorganizzando il lavoro ambulatoriale. Le visite di gruppo risultano, infatti, incorporabili nella pratica clinica quotidiana e costo-efficaci nel migliorare gli out come clinici, cognitivi e psico-sociali e nel permettere un utilizzo più razionale delle risorse.

Abstract

When planning therapeutic education programmes, it is necessary to build appropriate tools to assess the skills and performance of the subject under investigation.

Patient education is seldom applied to daily diabetes practice because of lack of resources, Trained operators and evidence-based models. We have shown that a group care model, in which traditional individual visits are substituted by group education sessions, is both feasible and cost-effective in improving clinical, cognitive and psycho-social outcomes and and permits more rational use of resources.

Introduzione

È impossibile risolvere i problemi del mondo con gli scettici ed i cinici, i cui orizzonti sono limitati dalle realtà tangibili. Abbiamo bisogno di uomini e di donne capaci di sognare cose mai esistite... di domandarsi: perchè no? George Bernard Shaw.

La definizione di un intervento educativo e la programmazione di una struttura metodologica in grado di cogliere e rappresentare le capacità e le condotte dei soggetti, relativamente ai processi di apprendimento, necessitano di strategie e criteri pluridimensionali che, considerando il contesto nel quale si collocano, siano in grado di descrivere le condotte delle persone. Si tratta di assumere quadri di riferimento concettuali ed operativi ampi e flessibili, capaci di prendere in considerazione il soggetto nella sua totalità (1-3).

Per quanto concerne l'educazione terapeutica alla persona affetta da diabete, in questi ultimi anni si è delineata l'esigenza di sostituire al classico approccio bio-medico un più complesso, ma più efficace, approccio bio-psico-sociale centrato sulla persona più che sulla malattia, al fine di offrire una migliore e più completa assistenza, rispettando il vissuto del soggetto e risvegliando le sue energie mentali ed emotive (4-8)

L'impatto del diabete mellito di tipo 2 (DMT2) sta aumentando nel mondo e la sua prevalenza è notevolmente aumentata negli ultimi decenni (9). Vi sarà un incremento del 42% nei Paesi sviluppati e un aumento del 170% nei Paesi in via di sviluppo. L'emergenza non è rappresentata dall'iperglicemia di per sé quanto dal carico delle complicanze croniche (9).

La crescente prevalenza della malattia, soprattutto

nella seconda metà della vita, le neppur troppo sottili forme di discriminazione cui sono sottoposti i cittadini diabetici in tema di impiego, patente di guida, pratica sportiva e assicurazioni sanitarie, i costi delle terapie e delle complicanze, fanno sì che il problema diabete coinvolga non solo i pazienti e gli operatori sanitari che li curano, ma l'intera comunità (9). Da parte degli operatori è necessario comprendere che gran parte delle complicanze sono prevenibili con investimenti iniziali minori ai costi delle cure necessarie. Si deve altresì riconoscere che un importante gruppo di cittadini necessita di un livello di assistenza ottimale anche se non necessariamente costoso: i bambini e gli adolescenti diabetici non hanno bisogno di presidi sanitari dispendiosi ma di un'assistenza professionalmente ed umanamente qualificata.

Tutto questo si può realizzare comprendendo che il trattamento del diabete è una pratica a bassa intensità tecnologica, se confrontata con altre patologie, ma ad alta intensità umana: non è tecnicamente eccitante, ma porta a sviluppare con le persone diabetiche rapporti che durano per anni (10,11).

Si tratta di programmare processi educativi, integrati al processo terapeutico, capaci di sensibilizzare l'individuo sulla sua condizione così da permettergli di comprendere la malattia, conoscerla ed agire sulle diverse situazioni, individuare i problemi e trovare le proprie soluzioni relativamente al contesto in cui si trova ad operare.

Le premesse concettuali

Se curarsi bene con il diabete richiede modifiche di comportamento, l'acquisizione di nuove abitudini e l'abbandono di abitudini antiche non è facile per la maggior parte delle persone: significa aggiustare il proprio quadro di riferimento in relazione ad obiettivi di vita, rapporto con il cibo, tradizioni, norme e credenze sulla salute (4). Spesso gli interventi di educazione, in modo più o meno dichiarato, sono condotti con la convinzione che basti far conoscere alle persone gli effetti negativi del loro comportamento sulla salute, a breve o a lungo termine, per indurli a modificarlo.

Rispetto a questo aspetto vi sono molti fraintendimenti che hanno conseguenze negative nella pratica quotidiana, con abbandono dei servizi da parte delle persone con diabete e con operatori che giustificano il personale pregiudizio rispetto alle pratiche educative con la mancanza di tempo, spazio, formazione. Da ricordare invece che tutti questi aspetti possono essere modificati e diventare risorse per il cambiamento personale e dell'organizzazione in cui si opera quotidianamente (12).

L'educazione della persona con diabete, specie quando si riconosce nell'attivismo o nella tradizione coscientizzante ("dobbiamo motivare i pazienti!!!"), si propone con gesti e parole dal tono impositivo, trasmissivo, addestrativo. Questi tratti a carattere autoritario, fini a

se stessi, si connotano nella trasmissione di nozioni, capacità, competenze, valori (5). A tal fine sta emergendo una nuova strategia per superare questi atteggiamenti cristallizzati nel tempo negli operatori. L'autobiografia narrativa aiuta a ricostruire insieme ai colleghi la storia di come ha appreso, la storia di come si è formata la propria mente, di come si sono cristallizzati, purtroppo, alcuni riti del pensiero: comunicativi, relazionali, divenuti maturi, troppo maturi, da apparire vecchi, inadeguati, sofferenti.

L'educazione, in realtà, è presente e talvolta pervade o attraversa la condizione adulta come esigenza quotidiana, a prescindere dall'adesione all'una o all'altra offerta educativa progettata e precostituita. La ricerca del cambiamento da parte della persona nasce come risorsa interna perché risponde al principio antico in base al quale occorre confrontarsi con se stessi per continuare a educarsi e educare (4,5).

Nella vita reale la persona, qualsiasi persona, mette in gioco tutte le esperienze maturate. Di conseguenza, una strategia di vicinanza all'individuo si traduce nella più grande attenzione ai suoi bisogni come elemento vincolante per la selezione dei contenuti. Competenze, capacità, apprendimento a vivere con la malattia sono alcuni dei concetti più volte sottolineati su cui si basa quella che possiamo chiamare la pedagogia del paziente. Qualsiasi relazione pedagogica implica due attori: il docente e il discente, l'educatore e l'educato.

Nel caso del diabete vi sono tre aspetti fondamentali che devono essere presi in considerazione per riflettere e di conseguenza pianificare interventi clinico-educativi adeguati per il trattamento della malattia. Si tratta di: 1) modificare gli atteggiamenti e le competenze di medici e curanti affrontando la problematica delle malattie di lunga durata; 2) coinvolgere il paziente in una continua cooperazione, risolvendo la problematica della motivazione; 3) aiutare la persona a diventare un decisore competente individuando le procedure di apprendimento più idonee. Si tratta di individuare uno stile educativo che delinea l'intero intervento. Fare educazione vuol dire saltare continuamente dalla parte di chi insegna alla parte di chi impara, senza confondere i ruoli; cercando piuttosto di costruire storie che curano e ricostruire trame che si sono spezzate. Si insegna un contenuto specifico e si impara dai pazienti una delle molte interpretazioni e attuazioni di quel contenuto. Insieme al paziente si costruiscono le storie che diventeranno bagaglio ed esperienza per il futuro. Ogni età adulta ha quindi la sua educazione non solo in rapporto ai processi di apprendimento, bensì in rapporto alla fase esistenziale vissuta. L'educazione in età adulta è quindi l'esperienza dell'impossibile compiutezza umana che, lungi dal risolversi nell'angoscia di morte per i naturali limiti di ogni disegno di realizzazione, accetta di mettersi alla prova rispetto agli affetti, ai poteri della mente, alla necessità vitale di intravedere un futuro e di darsi un progetto (4,5).

L'esperienza di Torino

Da una tale concezione scaturiva una continuità educativa e assistenziale che imponeva una svolta e che richiedeva cambiamenti nella capacità di pensare e organizzare il lavoro quotidiano degli operatori coinvolti nell'assistenza con metodologie basate su un approccio integrato alla persona e alla malattia, teso al miglioramento dei risultati clinici e della qualità dei servizi offerti al paziente.

L'obiettivo era quello di costruire un modello educativo e assistenziale che potesse essere applicato in modo costante, continuativo e inserito nell'attività clinica routinaria. Al contempo, l'educazione doveva essere riconosciuta come elemento essenziale per questo cambiamento.

La necessità di fornire un'assistenza adeguata ai pazienti con malattie croniche, sia sul piano clinico-assistenziale sia su quello educativo, e al contempo l'esigenza di costruire un modello di intervento che potesse essere utilizzato dal personale operante nei servizi di diabetologia, ha portato a iniziare dal gennaio del 1996 diversi studi clinici, controllati e randomizzati che hanno permesso di costruire e validare il modello clinico educativo della *Group Care* nel diabete Tipo 2 e Tipo 1 (13-17).

La scelta di inserire questo progetto all'interno degli studi clinici randomizzati è nata dalla necessità di dare credibilità scientifica al modello. Infatti il Trial Clinico Randomizzato Controllato presuppone una metodologia ben precisa di ricerca, in cui viene attuata una serie standardizzata di procedure, atte a ridurre il più possibile l'influenza di errori sistematici nella conduzione di uno studio e quindi nell'interpretazione dei risultati.

Il nostro obiettivo era dimostrare che con un intervento educativo strutturato e programmato si poteva migliorare il controllo metabolico dei pazienti con diabete tipo 2 ed anche modificare il loro stile di vita. Successivamente abbiamo voluto verificare se questo risultato era realizzabile anche nelle persone con diabete Tipo 1. Il progetto permise di coinvolgere le persone con diabete in un percorso educativo, inserendoli nel processo di cambiamento. Al contempo, il rigore metodologico ha permesso la costruzione e messa a punto del programma educativo.

Da tutti i pazienti è stato raccolto il consenso informato e nessuno di questi pazienti aveva mai ricevuto interventi strutturati e continuativi di educazione sanitaria.

La procedura della *Group Care*, che diventa visita diabetologia, è inserita nel percorso assistenziale della persona con diabete e prevede che nel corso di ogni visita, ad intervalli di 3 mesi, vengano valutati il peso, la glicemia e l'emoglobina glicata e verificati i livelli pressori.

Una volta all'anno i pazienti dei gruppi ed i controlli eseguono lo screening delle complicanze.

Il programma educativo è stato costruito utilizzando tecniche e strumenti della moderna pedagogia dell'adulto con riferimenti alle recenti teorie della psicologia dell'adulto. È stato sviluppato un modello educativo semplice e di utilizzo quotidiano affinché ogni componente di un team diabetologico (dietista, infermiere, educatore professionale, pedagogista, medico), dopo adeguata formazione, potesse metterlo in pratica nella propria realtà lavorativa.

Il setting della Group Care

Se in generale il lavoro educativo avviene nella continuità, la particolarità di questo setting è che richiede all'operatore la capacità di gestire una relazione abbastanza diluita nel tempo. Inoltre non si lavora, come di norma, sulla quotidianità, non si parla di *stare con*, ma ci si pone sullo sfondo, in un tempo e in uno spazio diverso, cercando di *stare* in quel tempo del cambiamento ed evitando di sentirsi l'unico responsabile. L'educazione e, di conseguenza, la relazione, si sono create all'interno di questi tempi e di questa frequenza. In un setting caratterizzato da tale scansione temporale l'esperienza, che è racconto personale, diventa all'interno del gruppo veicolo di formazione e apprendimento. L'operatore, con il suo bagaglio di conoscenze ed esperienze, aiuta il soggetto a imparare, immergendosi nelle situazioni della vita reale, tornando a un modo più "laico", ossia meno specialistico, di guardare le situazioni e i problemi (18).

Ciò che caratterizza maggiormente l'attività di *Group Care* è la valorizzazione della persona come soggetto unico, con immense potenzialità e risorse da scoprire e mettere in atto per modificare il proprio stile di vita e adottare atteggiamenti corretti nei confronti del suo diabete, con sempre maggiore autonomia e consapevolezza.

All'interno della *Group Care* si è attenti alla relazione tra il tempo e l'apprendimento, non vi è la pretesa di modificare le strutture conoscitive del soggetto, ma piuttosto si cerca di cogliere quando è il momento di intervenire, fornendo/correggendo informazioni e attivando il confronto; questa attenzione alla persona, ai suoi tempi e ai suoi modi di conoscere favorisce l'apprendimento e l'autonomia e quindi una maggior fiducia in se stessi.

Nella *Group Care* particolare attenzione è posta alla persona anche in relazione al suo livello economico, culturale e sociale. Capita infatti di trovare persone anziane analfabete o di un livello economico molto basso, ma gli operatori hanno la capacità di adattare gli interventi alle loro esigenze/possibilità, facendo esempi legati alla vita quotidiana, pratici e utili anche per far emergere aspetti della comunicazione dei media/produttori che possono trarre in inganno le persone sull'acquisto di prodotti. Peraltro, a volte abbiamo incontrato anche persone laureate che affermavano la loro fatica a segui-

re una alimentazione corretta e comprendere la necessità del trattamento.

All'interno di questo modello di cooperazione (tra pazienti e operatori, tra operatori e pazienti), si cerca di abbandonare quello che chiamiamo il "modello depositario", caratterizzato da trasmissione, ricezione, esclusione reciproca, passività e adattamento, per andare verso il "modello problematizzante" caratterizzato, invece, da partecipazione attiva, comunicazione e rispetto dell'altro, dialogo interpersonale, creatività e trasformazione.

Sicuramente siamo molto lontani dalla cultura di quegli operatori che nel loro lavoro quotidiano continuano ad affermare:

Non abbiamo tempo... non possiamo anche occuparci dei pazienti e di quello che dicono [i pazienti].

Il percorso per le persone con diabete tipo 2 si articola in sette incontri distribuiti in due anni (13-15). Questo programma è stato descritto in modo dettagliato in un Manuale operativo ad utilizzo degli operatori sanitari.

Per le persone con diabete Tipo 1 esiste un altro e diverso programma di base (16) ed uno relativo al Counting dei Carboidrati (17).

I programmi sono ripetibili e sono sempre previste esercitazioni pratiche, gruppi di lavoro, simulazioni e giochi di ruolo (13-17).

Ogni incontro ha la durata di un'ora, per facilitare l'attenzione dei partecipanti. Le metodologie adottate per semplificare la trasmissione dei diversi argomenti e facilitare l'apprendimento appartengono al campo delle capacità cognitive (simulazioni, discussioni guidate, gruppi di lavoro), relazionali (giochi di ruolo) e delle abilità psicomotorie (esercitazioni pratiche).

Per facilitare l'utilizzo del materiale didattico da parte degli operatori è stato costruito e brevettato un **kit didattico** contenuto all'interno di un contenitore di plastica con l'intero materiale necessario per condurre i sette incontri della *Group Care*: fotografie di alimenti, modelli di alimenti (frutta, verdura, carne, pesce, pasta, pane, dolci, latte, zucchero, vino, birra, olio) contenitori graduati, materiale per la cura del piede (calzature di vario tipo, detergenti), modello dell'occhio, modello del cuore, dispense colorate per i pazienti.

Per ciascun incontro sono fornite agli operatori (dietisti, infermieri, medici, pedagogisti, psicologi, educatori professionali) le indicazioni su come condurre l'intervento e come utilizzare il materiale didattico previsto per ogni singolo incontro. Le diverse sessioni seguono una sequenza organizzata e sistematica, con l'obiettivo di inserire la persona in un percorso di apprendimento e cambiamento (16,17).

L'ordine degli incontri nasce dall'aver constatato che era necessario costruire un percorso nel quale la

persona possa acquisire determinati concetti in una corretta sequenza. Ad esempio nel diabete tipo 2, si inizia a parlare di alimentazione dopo aver affrontato il concetto del peso corporeo in eccesso. Si affrontano le complicanze verso la fine del percorso educativo poiché la persona, nel corso del tempo, può comprendere quante e quali possano essere le soluzioni per un buon controllo e quindi per prevenire le complicanze medesime.

Ogni sessione prevede una conduzione interattiva, in cui i pazienti possono porre domande e chiedere di aspetti anche relativamente ad argomenti non specifici del singolo incontro (16,17). Con le persone con diabete Tipo 1 il programma educativo è stato messo a punto dopo una attenta raccolta delle esigenze dei pazienti mediante Focus Group.

Il percorso educativo della *Group Care* è di tipo circolare, ossia è continuo, si modula e si snoda nel tempo, assume di volta in volta caratteristiche diverse e si alimenta con il contributo delle persone.

I risultati clinici e psico-cognitivi

Randomizzando parte dei pazienti a gruppo di controllo, seguito con l'approccio medico-paziente tradizionale, è stato possibile dimostrare su un follow up di 5 anni che la *Group Care* (15) induce un calo ponderale modesto ma sostenuto, insieme all'aumento del colesterolo HDL e alla stabilizzazione dell'emoglobina glicata, che era invece peggiorata nei controlli. quest'ultimo dato è in accordo con quanto osservato nell'UKPDS (19), che aveva dimostrato come, nonostante un intervento farmacologico intensivo, il controllo metabolico peggiori nel tempo. Nel nostro caso la stabilizzazione dell'emoglobina glicata è stata ottenuta nonostante una diminuzione di dosaggio dei farmaci ipoglicemizzanti.

Poiché il rischio cardiovascolare, calcolato secondo la formula di Framingham, era calato sia nei pazienti seguiti mediante *group care* che nei controlli, soprattutto in seguito a un controllo più stretto dei valori pressori, e poiché i livelli medi iniziali di HbA1c erano intorno a 7%, risultava evidente che l'assistenza educativa di gruppo aggiunge qualcosa di importante all'approccio ottimizzato multifattoriale attuato con i soli mezzi farmacologici (14).

La valutazione degli aspetti educativi e psicologici ha permesso di documentare, dopo 5 anni di follow-up, il progressivo miglioramento delle conoscenze dei pazienti sul diabete e della loro capacità di discernere situazioni di rischio e adottare in conseguenza atteggiamenti corretti con maggiore consapevolezza (15).

È importante osservare che l'apprendimento era ancora in aumento al termine del 5° anno, nonostante si trattasse per lo più di persone anziane e bassa scolarità. Non meno importante, a partire dal secondo anno di osservazione fu il miglioramento della qualità di vita. Tutti questi indici, al contrario, tendevano a peggiorare progressivamente nei pazienti di controllo (15).

L'analisi economica mostra che questo approccio richiede qualche risorsa in più, soprattutto in termini di tempo, in quanto i pazienti, che gradiscono molto l'attività di gruppo, non mancano quasi mai gli appuntamenti. In ogni caso, con un corrispettivo di 56,7 dollari spesi in più per punto percentuale di riduzione dell'HbA1c e 2,12 dollari per ogni punto guadagnato sulla scala di misura della qualità di vita, l'intervento risulta sicuramente costo-efficace (14).

La valutazione della capacità di internalizzare la malattia ed avere una percezione adeguata per attivare un processo di cambiamento è stata misurata mediante questionari in grado di rilevare il Locus of Control (19) nelle persone con diabete. Il Locus of Control deriva dalla teoria sociale sviluppata da J.B. Rotter (20) e permette di verificare la capacità di gestire le situazioni conflittuali (19). Il riconoscimento della malattia da parte del paziente rappresenta un passo importante verso la possibilità di controllarne l'evoluzione, in collaborazione con gli operatori, piuttosto che subirne fatalisticamente il decorso.

Il modello assistenziale della Group Care, inserita nella routine clinica, sia per le persone con diabete Tipo 2 sia per le persone con diabete tipo 1, ha favorito la capacità di affrontare e gestire la malattia, riducendo il senso di fatalismo nei confronti della stessa e migliorandone la qualità di vita (21,22). Questi risultati sono stati ottenuti dopo 7 anni di attività educativa strutturata e dimostrano come nella malattia cronica siano necessari tempi e modalità di intervento molto lunghi per verificare un reale andamento delle modifiche dello stile di vita.

In un ulteriore studio è stato evidenziato, in pazienti sottoposti per anni alla Group Care, un recupero del tono centrale serotoninergico simile a quello dei soggetti non diabetici mentre pazienti di controllo seguiti con il tradizionale approccio medico-paziente individuale mostravano una netta riduzione del tono stesso (23). Questo dato, associato alla regolazione di meccanismi neuroendocrinologici complessi, sembra indicare che l'effetto della Group Care si manifesta non solo con risposte condizionate di tipo cognitivo-comportamentale, teoria peraltro superata, ma con la modificazione di livelli più profondi del tono dell'umore e della struttura psicologica dei pazienti. È come se, grazie alla Group Care, la presenza del diabete non fosse più un fardello insopportabile ma un fatto della vita con cui si può coesistere positivamente senza esserne costantemente condizionati.

L'evoluzione del modello educativo ha portato a dimostrare che con una adeguata riorganizzazione delle procedure quotidiane inserite nel lavoro clinico e una adeguata formazione del personale è possibile trasferire il progetto educativo della Group Care in altri servizi di diabetologia (24-27).

Il rigore metodologico che ha caratterizzato il progetto della Group Care ha permesso di avviare un ul-

teriore trial multicentrico randomizzato e controllato, denominato ROMEO (*Ripensare l'Organizzazione per Migliorare l'Educazione e gli Outcome*). Lo studio ha confermato che il modello è trasferibile ad altre strutture diabetologiche italiane, pur richiedendo una importante riorganizzazione dell'attività lavorativa. I risultati clinici sono stati ancora più positivi di quelli osservati nel nostro servizio, con aumenti delle percentuali di pazienti a target per HbA1c, colesterolo LDL e valori pressori fra i pazienti seguiti mediante Group Care e, purtroppo, una netta riduzione nel tempo di tali percentuali fra quelli seguiti in modo tradizionale (27).

Prospettive Future

Nel constatare un positivo andamento del trasferimento del metodo della Group Care, che già era stato evidenziato nell'analisi svolta per verificare la trasferibilità del metodo (28) si può affermare che in tutti i centri coinvolti era stato attivato un percorso di autovalutazione, di analisi organizzativa e di miglioramento continuo che era in grado di far ripensare il contesto organizzativo dei singoli servizi.

Accanto a questo risultato, in questi mesi il Laboratorio di Pedagogia Clinica ha ottenuto la Certificazione UNI EN ISO 9001:2008 per l'Erogazione dell'Attività Clinico Educativa Assistenziale tramite modello Group Care e per la Progettazione ed Erogazione di corsi di formazione in ambito educativo, diabetologico e malattie croniche.

La ricerca del cambiamento promossa dal Laboratorio di Pedagogia Clinica è ciò che caratterizza anche il progetto ROMEO e il modello clinico educativo della Group Care. Le persone: pazienti e operatori entrano, entrambi, in un percorso formativo ed educativo teso al miglioramento continuo e al cambiamento. La formazione e l'educazione sono in questa prospettiva intese come strumenti per il cambiamento sia dei singoli che delle rispettive organizzazioni, per migliorare il più precocemente e tempestivamente possibile, le performance e la qualità dell'assistenza.

Il cambiamento della persona, paziente e/o operatore nasce come risorsa interna perché risponde al principio antico in base al quale occorre confrontarsi con se stessi per continuare a educarsi e educare.

In quest'ottica e sulla base di questi presupposti il Laboratorio di Pedagogia Clinica è a disposizione di tutti gli operatori che vogliano conoscere o approfondire la loro conoscenza delle procedure con le quali, mediante la Group Care, è possibile curare educando, educare curando.

BIBLIOGRAFIA

1. American Diabetes Association. Standards of medical Care. *Diabetes Care*. 33: S13-S61. 2010
2. Jaber R, Braksmajer A, Trilling JS. Group Visits: A Quali-

- tative Review of Current Research. *Journal of the American Board of Family Medicine*. 19:276-290, 2006.
3. Loveman E, Frampton GK, Clegg AJ. The clinical effectiveness of diabetes education models for Type 2 diabetes: a systematic review. *Health Technol Assess*. 12: 1-116, 2008
 4. Beccastrini S, Nannicini MP, Piras G. Pedagogia della salute. Saggio sull'educazione sanitaria. Napoli. Liguori Editore 1991
 5. Demetrio D. L'educazione nella vita adulta. *La Nuova Italia Scientifica*. Roma, 1995
 6. Ismail K, Winkley K, Rabe-Hesketh S. Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials of psychological interventions to improve glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *Lancet*. 15; 363, :1589-97. 2004
 7. Armour TA, Norris SL, Jack L Jr, Zhang X, Fisher L. The effectiveness of family interventions in people with diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetic Medicine*. 22, 1295-305. 2005
 8. Coulter A, Ellins J. Effectiveness of strategies for informing, educating and involving patients. *BMJ*; 335:24-7. 2007
 9. AA. VV. Standard italiani per la cura del diabete mellito. Infomedica 2010.
 10. Rose M, Fliege H, Hildebrandt M, Schirop T, Klapp BF. The network of psychological variables in patients with diabetes and their importance for quality of life and metabolic control. *Diabetes Care* 25, 35-42, 2002.
 11. Winkley K, Ismail K, Landau S, Eisler I. Psychological interventions to improve glycaemic control in patients with type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 8, 333-65. Epub 2006
 12. Wilkinson R, Marmot M. Social determinants of health. The solid facts. Second edition. OMS, 2003
 13. Trento M, Passera P, Tomalino M, Bajardi M, Pomero F, Allione A, Vaccari P, Molinatti GM, Porta M. Group visits improve metabolic control in type 2 diabetes. a two-year follow-up. *Diabetes Care*, 24, 995-1000, 2001.
 14. Trento M, Passera P, Bajardi M, Tomalino M, Grassi G, Borgo E, Donnola C, Cavallo F, Bondonio PV, Porta M. Lifestyle intervention by group care prevents deterioration of type 2 diabetes: a 4-year randomized controlled clinical trial. *Diabetologia* 45, 1231-1239, 2002
 15. Trento M, P Passera, E Borgo, M Tomalino, M Bajardi, F Cavallo, M Porta. A 5-year randomized controlled study of learning, problem solving ability and quality of life modifications in people with type 2 diabetes managed by group care. *Diabetes Care*, 27, 670-675, 2004.
 16. Trento M, Passera P, Borgo E, Tomalino M, Bajardi M, Brescianini A, Tomelini M, Giuliano S, Cavallo F, Miselli V, Bondonio P, Porta M. A 3-year prospective randomized controlled clinical trial of group care in type 1 diabetes, *Nutrition Metabolism Cardiovascular Disease*. 15, 293-301, 2005
 17. Trento M, Borgo E, Kucich C, Passera P, Trinetta A, Charrier L, Cavallo F, Porta M. Quality of life, coping ability and metabolic control in patients with Type 1 Diabetes managed by Group Care and a carbohydrate counting programme. *Diabetes Care*, 32, e134, 2009
 18. Corser W, Xu Y. Facilitating Patients' Diabetes Self-Management: A Primary Care Intervention Framework. *Journal of Nursing Care Quality*. 24, 172-8, 2009.
 19. 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).
 20. Rotter JB. Generalized expectancies for internal versus external control of reinforcement. *Psychol Monogr* 1966; 80: 1-28
 21. Trento M, P Passera, V Miselli, M Bajardi, E Borgo, M Tomelini, M Tomalino, F Cavallo, M Porta, Evaluation of the Locus of Control in Patients with Type 2 Diabetes after Long-Term Management by Group Care. *Diabetes & Metabolism*, 32, 77-81, 2006.
 22. Trento M, M. Tomelini, M. Basile, E Borgo, P Passera, V Miselli, M Tomalino, F Cavallo, M Porta. The locus of control in patients with type 1 and type 2 diabetes managed by individual and Group Care. *Diabetic Medicine*, 25, 86-90, 2008 .
 23. Trento M, Kucich C, Tibaldi P, Borgo E, Gennari S, Tedesco S, Balbo M, Arvat E, Cavallo F, Ghigo E and Porta M. A study of central serotonergic activity in health subjects and patients eighth type 2 diabetes treated by traditional one-to-one care or Group care. *Journal of Endocrinology and Investigation*, 2010
 24. Trento M, Basile M, Borgo E, Grassi G, Scuntero P, Trinetta A, Cavallo F and Porta M. A randomised controlled clinical trial of nurse-, dietitian- and pedagogist-led Group Care for the management of type 2 diabetes. *Journal Endocrinology and Investigation*. 31, 1038-1042, 2008
 25. V. Miselli, E. Monzali, P. Accorsi, C. Bedogni, U. Pagliani, A. Zappavigna, C. Dotti, A.M. Ferraioli, C. Rossi, S. Valenti, M. Trento, M. Porta. Valutazione di un intervento secondo il modello assistenziale della Group Care nel diabete di tipo 2. *Giornale Italiano di Diabetologia e Metabolismo*, 29:189-196, 2009
 26. Trento M, Porta M. The Role of Group Care in the Management of Type 2 Diabetes. *European Endocrinology*, 5, 61-67, 2010
 27. Trento M, Gamba S, Gentile L, Grassi G, Miselli V, Morone G, Passera P, Tonutti L, Tomalino M, Bondonio P, Cavallo F, Porta M; for the ROMEO investigators. ROMEO: Rethink Organization To Improve Education And Outcomes. A Multicentre Randomised Trial Of Lifestyle Intervention By Group Care To Manage Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 33, 745-747, 2010
 28. L. Gentile, E. Borgo, G. Bruno, G. Grassi, V. Miselli, G. Morone, P. Passera, M. Veglio, M. Trento, PV Bondonio, T. Miroglio, F. Cavallo, M. Porta. ROMEO: Ripensare l'Organizzazione per Migliorare l'Educazione e gli Outcome. Visite per gruppi di educazione terapeutica. Trasferimento del metodo clinico nel progetto di ricerca multicentrica. Gruppo di coordinamento Progetto ROMEO. *Giornale Italiano di Diabetologia e Metabolismo*, 24, 9-16, 2004

Consensus sulla cardiopatia ischemica nel paziente diabetico

Il nuovo documento di consensus, realizzato da SID, AMD, ANMCO, ARCA, SIC, SISA e dedicato allo screening e alla terapia della cardiopatia ischemica nel paziente diabetico viene proposto sulle pagine del Giornale di AMD, congiuntamente alle testate delle Società Scientifiche che lo hanno prodotto.

Il documento si è reso necessario per tentare di uniformare i comportamenti dei vari specialisti che si trovano a gestire le problematiche del diabete e perché appare evidente che le dimensioni del problema richiedono non solo un approccio di tipo preventivo della cardiopatia ischemica, attraverso un controllo dei fattori di rischio coronarico il più stretto possibile, ma anche una sua diagnosi precoce, onde evitare l'insorgenza di eventi acuti con le relative conseguenze a breve e a lungo termine.

Il lavoro si articola in 3 capitoli:

- **Screening diagnostico per la cardiopatia ischemica asintomatica**

Capitolo nel quale sono date le indicazioni di quando e in quali pazienti diabetici asintomatici dovrebbe essere ricercata la cardiopatia ischemica silente, quali indagini diagnostiche si devono utilizzare per la ricerca della coronaropatia asintomatica, e quando è utile ricercare la cardiopatia ischemica silente nel paziente diabetico.

- **Controllo dei fattori di rischio nel paziente diabetico con cardiopatia ischemica**

Capitolo nel quale sono presi in considerazione tutti gli aspetti della prevenzione sia dal punto di comportamentale sia da quello farmacologico: modifiche dello stile di vita, controllo dei lipidi plasmatici, terapia ipolipemizzante e miopia, ipertensione arteriosa, terapia antiaggregante, rischio emorragico

in corso di terapia antiaggregante, terapia ipoglicemizzante nei pazienti con eventi cardiovascolari maggiori, algoritmo per il controllo dei fattori di rischio, aderenza alla terapia e rischi di non aderenza/discontinuatione.

- **Terapia interventistica e chirurgica**

Capitolo nel quale sono affrontate le indicazioni e il follow-up della rivascolarizzazione coronarica, le indicazioni per eseguire una rivascolarizzazione coronarica in un paziente diabetico asintomatico o con sintomatologia anginosa stabile, le strategie per migliorare il follow-up clinico nei pazienti diabetici sottoposti a CABG o a PCI, la prevenzione generale della trombosi dopo procedure di rivascolarizzazione coronarica con protocolli differenti e trattamento pre- e post-procedurale per interventi di rivascolarizzazione coronarica percutanea (PCI), il follow-up della ristenosi coronarica nel paziente

Tutto questo è stato realizzato grazie dallo sforzo comune delle società scientifiche citate, e ha visto il coinvolgimento di un folto gruppo di esperti appartenenti a tutte le società che vi hanno partecipato.

Sul website di AMD online sono disponibili sia la versione full text sia la sintesi.

Scarica i documenti:

- **Consensus: Screening e Terapia della Cardiopatia Ischemica nel Paziente Diabetico - VERSIONE COMPLETA** <http://www.aemmedi.it/linee-guida-e-raccomandazioni/pdf/2010-consensus-completo.pdf>
- **Consensus: Screening e Terapia della Cardiopatia Ischemica nel Paziente Diabetico - SINTESI** <http://www.aemmedi.it/linee-guida-e-raccomandazioni/pdf/2010-consensus-sintesi.pdf>

Screening e trattamento della cardiopatia ischemica nel paziente diabetico

SID, AMD, ANMCO, ARCA, SIC, SISA
<http://www.aemmedi.it/linee-guida-e-raccomandazioni/pdf/2010-consensus-completo.pdf>

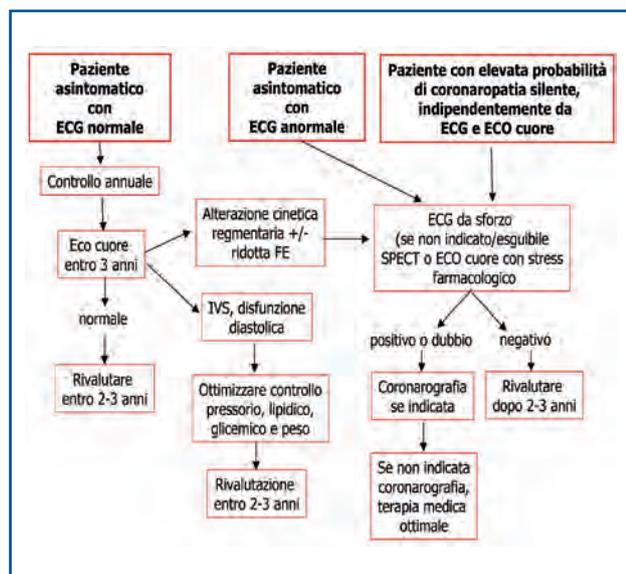
Parole chiave: sindrome coronarica acuta, diabete mellito
Key words: coronary heart disease, diabetes

Il Giornale di AMD, 2010;13:113-116

Sintesi consensus

"Screening e Terapia della Cardiopatia Ischemica nel Paziente Diabetico"

1. Screening diagnostico-strumentale per Cardiopatia Ischemica asintomatica nel paziente diabetico.
2. Controllo ottimale dei fattori di rischio cardiovascolare.



Come nel paziente diabetico senza complicanze così anche in quello con cardiopatia ischemica (C.I.) un intervento multifattoriale teso all'ottimizzazione di tutti i fattori di rischio cardiovascolare mediante opportune modifiche dello stile di vita ed idonee terapie farmacologiche deve essere implementato (Livello di prova II, Forza della raccomandazione A).

Obiettivi

- LDL colesterolo <100 mg/dl (se possibile <70 mg/dl)
- Trigliceridemia < 150 mg/dl
- HDL colesterolo > 40 mg/dl nell'uomo e > 50 mg/dl nella donna
- Pressione arteriosa < 130/80 mmHg
- HbA1C < 7% o 7-8% in pazienti con diabete di lunga durata e/o comorbilità

Come raggiungere gli obiettivi?

Raccomandazioni

Lipidi

- Nei pazienti diabetici con C.I. stabile la terapia farmacologica ipolipidemizzante (in primis statine) deve essere aggiunta alle modifiche dello stile di vita indipendentemente dal valore di colesterolo LDL, a meno che non sia già compreso nei target (Livello di prova I, Forza della raccomandazione A).
- In pazienti con ottimali livelli di Col LDL, ma con ipertrigliceridemia e/o bassi livelli di HDL colesterolo la terapia con fibrati/niacina/acidi grassi n3 può essere presa in considerazione eventualmente anche in associazione con statine (nel caso dei fibrati evitare l'associazione con il genfibrozil) (Livello di prova II, Forza della raccomandazione B).
- Nei pazienti diabetici con sindrome coronarica acuta (SCA), in assenza di controindicazioni specifiche, una "terapia intensiva" con statine ad elevato dosaggio deve essere iniziata il prima possibile (entro 1-4 giorni) indipendentemente dai valori di colesterolo

Tabella 1. Elevata probabilità di coronaropatia silente. Il paziente che soddisfa i criteri riassunti in almeno uno dei riquadri sottoriportati presenta elevata probabilità di coronaropatia silente.

<p>Macroangiopatia non coronarica avanzata/molto avanzata</p> <p>Sintomatica</p> <ul style="list-style-type: none"> • Precedenti eventi aterotrombotici • Interventi di rivascularizzazione <p>Non sintomatica</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arteriopatia periferica con ABI < 0.9; • Stenosi carotidea asintomatica > 50%. • Aneurisma aortico 	<p>Score di rischio coronarico (UKPDS) > 20% a 10 aa + almeno <u>uno</u> dei seguenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Placche ateromasiche determinanti stenosi $\geq 20\%$ del lume vasale in qualsiasi distretto -GFR <30 ml/min per 1.73 m² -Neuropatia autonoma cardiaca -Disfunzione erettile -Familiarità di I° grado positiva per cardiopatia ischemica in giovane età (<55 aa maschi; < 65 aa femmine) <p>Score di rischio coronarico (UKPDS) > 20% a 10 aa + almeno <u>due</u> dei seguenti</p> <ul style="list-style-type: none"> -GFR <60 ml/min per 1.73 m² -Micro- o macroalbuminuria -Retinopatia laser-trattata/proliferante
<p>Score di rischio coronarico (UKPDS) > 30% a 10 aa</p>	

LDL e proseguita per almeno 6 mesi (Livello di prova I, Forza della raccomandazione A).

Pressione arteriosa

- L'obiettivo primario è raggiungere l'effetto terapeutico desiderato indipendentemente dal farmaco antipertensivo utilizzato (Livello di prova I, Forza della raccomandazione A).
- È spesso necessario associare due o più farmaci antiipertensivi alle dosi efficaci per raggiungere gli obiettivi terapeutici e nell'associazione dovrebbe essere sempre presente un ACE-inibitore o un sartano o antagonista del recettore dell'angiotensina II (Livello di prova II, Forza della raccomandazione B).

Nei soggetti diabetici con malattia cardiovascolare deve essere considerato l'impiego di un ACE-inibitore, se non controindicato, per ridurre il rischio di eventi cardiovascolari (Livello di prova I, Forza della raccomandazione A).

- Nei soggetti diabetici con pregresso infarto deve essere considerato l'impiego di un beta-bloccante, se non controindicato, per ridurre la morbilità e la mortalità (Livello di prova I, Forza della raccomandazione A).

Glicemia

- La terapia insulinica è la terapia di scelta per il controllo della iperglicemia durante il periodo perinfartuale o peri-procedurale in corso di rivascularizzazione miocardica, sia in presenza sia in assenza di anamnesi positiva per diabete mellito (Livello di prova I, Forza della raccomandazione A) con obiettivi glicemici compresi tra 140 e 180mg/dl (Livello di prova II, Forza della raccomandazione B).

rizzazione miocardica, sia in presenza sia in assenza di anamnesi positiva per diabete mellito (Livello di prova I, Forza della raccomandazione A) con obiettivi glicemici compresi tra 140 e 180mg/dl (Livello di prova II, Forza della raccomandazione B).

- La strategia terapeutica ipoglicemizzante da raccomandare nel follow up post-accuterie di pazienti diabetici affetti da SCA, in mancanza di studi specifici, si basa sui seguenti principi generali: tener conto di eventuali controindicazioni specifiche per singoli farmaci ed evitare interventi troppo intensivi con rischio elevato di ipoglicemia (Livello di prova VI, Forza della raccomandazione B).

3. Terapia Antiaggregante

Raccomandazioni

- Si consiglia l'impiego dell'aspirina (75-162 mg/die) come strategia di prevenzione in tutti i pazienti con pregresso evento cardiovascolare. Per i pazienti con allergia documentata all'aspirina è consigliato l'impiego del clopidogrel al dosaggio di 75 mg/die (Livello di prova I, Forza della raccomandazione A).
- Dopo infarto STEMI si raccomanda un precoce trattamento con aspirina alla dose di 162-325 mg/die in assenza di controindicazioni. Si suggerisce inoltre di aggiungere clopidogrel 75 mg/die all'aspirina per almeno 14 giorni nei pazienti indipendentemente dal fatto che sia stata praticata anche terapia fibrinolitica (Livello di prova I, Forza della raccomandazione B).

- Nei pazienti diabetici affetti da angina instabile e da infarto NSTEMI la somministrazione del trattamento antiaggregante con aspirina (dose iniziale 162-325 mg/die, dose di mantenimento 75-162 mg/die) è da iniziare il più precocemente possibile dopo la comparsa della sintomatologia e deve essere mantenuta indefinitamente (Livello di prova I, Forza della raccomandazione A).

4. Terapia interventistica

Raccomandazioni

Indicazioni e follow-up della rivascolarizzazione coronarica

- La ripercussione meccanica attraverso PCI è la modalità di rivascolarizzazione di prima scelta per il paziente diabetico con IMA • Gli inibitori delle proteine IIb/IIIa sono indicati in modo elettivo durante PCI nel paziente diabetico con SCA. (Livello di prova I, Forza della raccomandazione B)

Scelte Tra CABG e PCI

- In pazienti affetti da cardiopatia stabile la scelta della rivascolarizzazione con CABG o PCI non ha incrementato la sopravvivenza rispetto alla classica terapia farmacologica (Livello di prova II, Forza della raccomandazione A)
- Il paziente diabetico con coronopatia stabile e fattori di rischio cardiovascolare ottimamente controllati, trae beneficio dalla rivascolarizzazione coronarica solo nel caso in cui l'estensione dell'ateromiasia coronarica sia un'indicazione al trattamento mediante by-pass (Livello di Evidenza II, Forza della raccomandazione A).
- In pazienti che presentano un interessamento del tronco comune dell'arteria coronarica sinistra o che presentano stenosi critiche interessanti i tre vasi coronarici principali associati a normale o ridotta funzione ventricolare sinistra è generalmente preferibile eseguire CABG (Livello di prova I, Forza della raccomandazione A).
- In pazienti che presentano malattia critica di un singolo vaso coronarico, la PCI è la metodica generalmente preferita. (Livello di prova VI, Forza della raccomandazione B)

Scelta tra stent medicato (drug eluting stents, DES) e stent non medicato (bar metal stents, BMS)

- Nei pazienti diabetici di tipo 1 e di tipo 2 l'impiego di DES (Drug Eluting Stents) è preferibile rispetto all'uso di BMS (Bar Metal Stents) perché la loro

applicazione riduce in modo significativo il numero di nuovi interventi di rivascolarizzazione per comparsa di ristenosi e, nella popolazione di pazienti diabetici di tipo 2, la comparsa di decessi e nuovi IMA (Livello di prova II e IV, Forza della raccomandazione A).

- È raccomandato l'impiego di DES associato a terapia con inibitori della glicoproteina IIb/IIIa, specialmente durante episodi di sindrome coronarica acuta (Livello di prova II, Forza della raccomandazione A).

Prevenzione generale della trombosi dopo procedure di rivascolarizzazione.

- Iniziare terapia con aspirina e clopidogrel (bolo di 600 mg più 75 mg/die) (preferibilmente due ore prima) in caso di esecuzione di angioplastica coronarica (Livello di prova II, Forza della raccomandazione A).
- Nei pazienti con sindromi coronariche acute, non pretrattati con clopidogrel, somministrare il Prasugrel (bolo 60 mg + 10 mg/die) al momento della rivascolarizzazione (Livello di prova II, Forza della raccomandazione A), da continuare per 1 anno
- Nei pazienti con STEMI da sottoporre ad angioplastica primaria somministrare il Prasugrel (bolo 60 mg + 10 mg/die) da continuare per 1 anno (Livello di prova II, Forza della raccomandazione A).
- La terapia cronica con aspirina e tienopiridine (clopidogrel o prasugrel) riduce il rischio di eventi cardiovascolari dopo intervento di angioplastica (Livello di prova I, Forza della raccomandazione A).
- La somministrazione periprocedurale di Inibitori della glicoproteina IIb-IIIa (Abciximab) riduce la trombosi intrastent ed il reinfarto nei pazienti sottoposti ad angioplastica primaria (Livello di prova I, Forza della raccomandazione A).

Follow-up della ristenosi coronarica

- Un test diagnostico funzionale di imaging è indicato in maniera sistematica in tutti i pazienti diabetici 6 mesi dopo PCI o CABG (Livello di prova II, Forza della raccomandazione A).

Redatto da:

SID Gruppo di Studio Diabete e Aterosclerosi: Pier-Marco Piatti (Coordinatore), Angelo Avogaro, Giovanni Anfossi, Diego Ardigò, Saula Vigili de Kreutzenberg, Sandro Inchiostro, Angela Albarosa Rivellese, Mariella Trovati, Sabina Zambon, Ivana Zavaroni

AMD: Adolfo Arcangeli, Sandro Gentile

ANMCO: Maddalena Lettino, Antonio Mafri, Massimo Ugucioni

ARCA: Alfio Bianchi, Vincenzo Cavallaro, Igor Monducci

SIC: Christian Cadeddu, Giuseppe De Luca

SISA: Enzo Manzato

I sistemi di assistenza al diabete in Europa

Marco A. Comaschi

marco.comaschi@hsanmartino.it

Dipartimento di Emergenza e Accettazione, Azienda
Ospedaliera Universitaria San Martino, Genova

Parole chiave: diabete, comunità europea
Key words: diabetes, european community

Il Giornale di AMD, 2010;13:55-64



Riassunto

I Paesi della Comunità Europea stanno realizzando piani di assistenza alle persone affette da diabete mellito, in ottemperanza di quanto stabilito dalla Commissione e dal Parlamento, dopo la conferenza di Vienna del 2006. Nel Regno Unito e in Francia si stanno sperimentando su fasce sempre più ampie della popolazione sistemi integrati di cura improntati al modello di assistenza alle cronicità (Chronic Care Model); la Germania ha definito con modalità legislativa un sistema di Disease Management con diversi livelli di competenza. Nel complesso anche il sistema italiano cerca di avviarsi su questa strada, con un processo di integrazione tra la Medicina Primaria e quella Specialistica.

Abstract

Almost all the main Countries in European Community are designing specific healthcare plans for diabetic persons, as stated by European Commission and Parliament, after the Vienna Conference, held in 2006. In UK and France Chronic Care Model systems are going into clinical practice for a great number of people; Germany stated by a law act a Disease Management System shared

on three different levels of specialization. Italy has started the same road, addressing the system through a progressive integration between GPs and Diabetes Specialists.

I Paesi Europei sono stati storicamente quelli dove è nata l'idea di sistemi organizzati per la tutela della salute dei cittadini, e dove il concetto di "welfare" si è radicato a partire dalla seconda metà del XIX secolo, di pari passo con la rivoluzione industriale e il sorgere delle prime aspirazioni sociali. Il concetto di assicurazione contro le malattie, nato nella Prussia di Bismarck, e concretizzatosi nelle ancor oggi attive Casse Mutue, si è ulteriormente rafforzato dopo l'ultimo conflitto mondiale, periodo in cui la cultura sociale Europea si è gradualmente unita a formare l'Unione, oggi realtà legislativa ed amministrativa comune. Anche con differenze organizzative sostanziali e con realtà spesso differenziate tra Paese e Paese, il nodo comune a tutti i principali componenti della Comunità Europea è quello della garanzia della tutela della salute dei cittadini, ed i progressivi riconoscimenti reciproci hanno ormai portato ad una caduta dei confini anche nel campo dell'organizzazione sanitaria, che consente oggi ad ogni cittadino europeo la possibilità di essere adeguatamente assistito in ogni punto della Comunità.

I sistemi organizzati nei diversi Paesi riconoscono di fatto due modelli apparentemente diversi, ma di fatto simili nella ricaduta sul cittadino: un modello ancora legato al sistema "bismarckiano" delle casse di mutuo soccorso, presente in Francia, Germania e Irlanda, ed un modello esclusivamente statale, universalistico, nato in Gran Bretagna con il ministro Beveridge nel 1946, e attuato, oltre che oltremontana, anche in Italia, Spagna e Olanda. Nella realtà sociale, pur essendo diversi i sistemi di finanziamento e di erogazione, il cittadino è comunque coperto in modo totale dai rischi derivanti dalla perdita dello stato di salute, e dispone di strutture eroganti di cui può usufruire in totale o parziale gratuità. Strutture che provvedono alla cura delle patologie acute e croniche, e che sempre più sono orientate, in ogni Paese membro, alla prevenzione primaria e secon-

daria. La crescente epidemiologia europea delle patologie croniche ha infatti orientato quasi tutte le autorità sanitarie dei diversi Stati verso modelli più adeguati a questo tipo di assistenza, e, se da un lato appare ancora troppo pesante la componente ospedaliera, non si può negare che ovunque ci sia un notevole sforzo per migliorare il livello primario delle cure.

I sistemi di welfare europeo sono economicamente gravosi per i bilanci statali, anche se non raggiungono le vette del sistema statunitense, che proprio per la carenza di strutture primarie vede crescere a dismisura le quote di denaro che affluiscono alle strutture sanitarie, con risultati, in termini di salute, abbastanza deludenti. In media, i Paesi della Comunità Europea, o almeno i soci fondatori, spendono per la tutela della salute, circa il 10% del loro PIL, di cui circa l'8% viene direttamente dallo Stato, e circa il 2% dalle tasche dei cittadini, sia come esborso privato totale, sia come compartecipazione diretta alla spesa. Alcuni Stati sono ovviamente al di sopra di questa media (Germania - 11.2%; Francia - 10.7%), altri al di sotto (Italia - 9.2%; UK - 8%).

Il Diabete, paradigma delle cronicità a crescente peso epidemiologico, e a conseguente crescente peso economico, ha rappresentato per tutti i Paesi un modello su cui ragionare per la realizzazione di sistemi innovativi di prevenzione, assistenza e cura, e contestualmente di efficienza allocativa delle risorse economiche disponibili. Il primo grande Paese Europeo che ha preso in considerazione le problematiche sociali e sanitarie del Diabete è stato proprio quello italiano, che ormai più di venti anni fa ha promulgato la prima (e per ora unica) legge nazionale che intendeva normare e strutturare il sistema assistenziale per questa vasta popolazione di persone. Si sa bene come lo strumento legislativo da solo non sia in grado di realizzare quanto scritto, ma certo la spinta verso un modello organizzato è stata notevole. La legge del 1987 (115/87) di fatto prendeva già atto di una consolidata realtà, rappresentata dalla presenza, su tutto il territorio nazionale, di un corposo numero di "servizi", per lo più ospedalieri ed universitari, ma anche territoriali e privati, dedicati alla cura delle persone con diabete, ma al momento della legge ancora ufficiosi e solo parzialmente riconosciuti e strutturati. Non a caso la Legge 115 è un esempio di legge di iniziativa popolare. È così nato il "modello italiano", molto pubblicizzato dalle Società Scientifiche (AMD, SID), che pian piano ha assunto l'aspetto di una "rete" interconnessa all'interno del Servizio Sanitario Nazionale prima e Regionali poi. La grave carenza di una reale integrazione con le cure primarie, ed in particolare con il sistema della Medicina Generale sul Territorio ha rappresentato per anni il problema principale della funzionalità del sistema, e solo in questi anni essa si sta colmando per iniziativa delle diverse Società Scientifiche, ed ultimamente anche delle Autorità Regolatorie Statali e Regionali. Di fatto, comunque, pur con le inevitabili difficoltà e carenze, ancora una volta

il "paese reale" rappresentato dalla comunità di tutti gli operatori e delle persone con diabete, ha anticipato il Paese "legale", e tende a realizzare, ancor prima della formalizzazione, un sistema di "Disease Management" integrato. Anzi, lentamente, ma con costanza, il sistema è sempre più orientato ai modelli di cura della cronicità (Chronic Care Model (1)), che inglobano direttamente nella gestione di patologia il paziente stesso, adeguatamente informato e motivato. L'evidenza (grazie soprattutto all'attività delle diverse Società Scientifiche, ed in particolare alla pubblicazione annuale dei risultati delle attività della rete dei Servizi (2)) di buoni outcomes intermedi della comunità diabetologia italiana è ormai un dato acquisito anche da organismi internazionali, come l'IDF e l'Organizzazione Mondiale della Sanità.

E infatti gli altri Paesi Europei stanno ricalcando il modello italiano, e, come sempre avviene per chi arriva dopo, in alcuni casi lo stanno migliorando, anche sensibilmente, se non altro per il motivo che lo stanno facendo in modo ufficiale ed organizzato. Nel seguito di questo breve articolo vedremo ciò che sta accadendo nel Regno Unito, in Francia e in Germania, ed il lettore attento potrà rilevare come molte delle realizzazioni in corso in questi Paesi ricalchino il sistema Italiano, ma con una formalizzazione precisa e senza particolari volontarismi.

Regno Unito

Il sistema Britannico come è noto è stato il primo dei modelli di tipo universalistico, basati sul finanziamento proveniente dalla fiscalità generale. Il sistema è fondamentalmente basato sulla rete delle Cure Primarie, rappresentate dai General Practitioners Trusts, che gestiscono più o meno quasi l'80% delle risorse complessive, e sono responsabili dei budget loro assegnati, con un sistema di pagamento sulle performances ottenute e registrate attraverso un complesso panel di indicatori clinici. Tuttavia il governo centrale del NHS mantiene un forte potere di indirizzo con il NICE (National Institute of Clinical Excellence) che emana linee guida vincolanti che contengono anche indicazioni economiche molto cogenti, e con una serie di Commissioni Centrali che disegnano l'architettura del sistema stesso.

In questi ultimi anni il problema dell'assistenza alle persone con diabete è stato uno di quelli più focalizzati in Gran Bretagna. Nel 2001 è stata istituita un'apposita Commissione che ha prodotto il "Diabetes National Service Framework", un documento basilare di indirizzo, che ha definito con precisione gli standards e, successivamente, con la pubblicazione del "DNSF delivery strategy", i percorsi per ottenere gli standards fissati. Nella figura 1 sono riportati i 12 punti obiettivo dichiarati dal DNSF.

Tutto ciò si è poi tradotto in una serie di "progetti", emanati dai singoli Distretti Sanitari, che coprono più o meno il territorio delle Contee, e che in una buona

parte si sono consorziati per applicare i progetti definiti. Una notevole importanza è stata data ai progetti di tipo “educativo”, finalizzati sempre più all’empowerment dei pazienti ed alla loro corresponsabilizzazione in un modello di Chronic Care, sempre gestito in prima persona dai GP, che tuttavia, in questo caso hanno ritenuto opportuno associare sempre dei consulenti specialisti diabetologi, ed un team professionale costituito da educatori, dietisti, psicologi e podologi.

Uno dei progetti più interessanti, che come vedremo si fa strada anche in altri Paesi Europei, è quello del cosiddetto “Year of care”, che di fatto propone al paziente preso in carico un percorso di cura annuale condiviso e concordato, che tiene conto delle linee guida scientifiche Evidence Based, ma anche delle preferenze e delle necessità della singola persona. Il Sistema incentiva i professionisti con quote stipendiali legate al raggiungimento di outcomes positivi, e disincentiva i pazienti con quote di compartecipazione su eventuali prestazioni aggiuntive correlate a inosservanza del piano di cura. Questo modello è tuttora sperimentale ed è iniziato nel distretto della Contea di Essex, ma è destinato a diffondersi.

Assai interessanti poi sono altri progetti ormai attivi in maniera diffusa, quali il “Five-a-day programme”, finalizzato ad incentivare il consumo di frutta e verdure fresche, soprattutto nei gruppi di popolazione a più alto indice di deprivazione, e il “Physical Exercise (PE) and Sports programme” che nel 2001 ha ricevuto un finanziamento statale di 581 milioni di Sterline.

te, ma solo una parziale rete sostenuta dalla principale Associazione di Volontariato, consociata con le Società Scientifiche del settore (ASFODIEM). Esistevano, e tuttora sono attive, le cosiddette Maisons du Diabete, in cui l’assistito trovava prevalentemente attività educativa e controllo medico infermieristico. Per il resto praticamente tutta la responsabilità della cura della patologia era affidata al solo Medico di Famiglia, e, naturalmente, in caso di complicanze o necessità acute, al sistema ospedaliero. In tale ambito sono numerosi i Centri di alta specializzazione, sia nel campo della pediatria che in quello dell’adulto, che hanno avuto anche rilevanti attività di ricerca di livello assoluto.

Nell’estate del 2004 il Ministero della Sanità ha istituito la Haute Autorité de la Santé (HAS), una specie di Consiglio Superiore di Sanità, ma con poteri organizzativi molto maggiori. Questo organismo, nello stesso anno, ha emanato le regole per l’assistenza alle patologie croniche, indicando le prime otto malattie e disponendo per ciascuna delle Linee Guida sia per gli operatori che per i pazienti. La prima delle Linee Guida emanate riguarda proprio il Diabete, e contestualmente sono state formalizzate le cosiddette “Reseaux des Soins” o Reti delle Cure, vere e proprie strutture fisiche territoriali in cui i Medici di Medicina Generale sono affiancati da Personale Infermieristico e Professionale e da specialisti ospedalieri (3). Attualmente sono attive circa 25 Reseaux de Soins du Diabete, che seguono direttamente più di 100.000 pazienti e sono in progressivo incremento, con Percorsi Diagnostico Terapeutici omogenei secondo le Linee Guida Nazionali, personalizzati sul singolo paziente, che, annualmente, “firma” un contratto di cura che si impegna a mantenere. Le reti sono finanziate ad incentivi sulla base degli indicatori di processo e risultato che ottengono, e tutte le prestazioni identificate dal contratto annuale con il paziente vengono rimborsate dalle Casse Mutue. Insom-

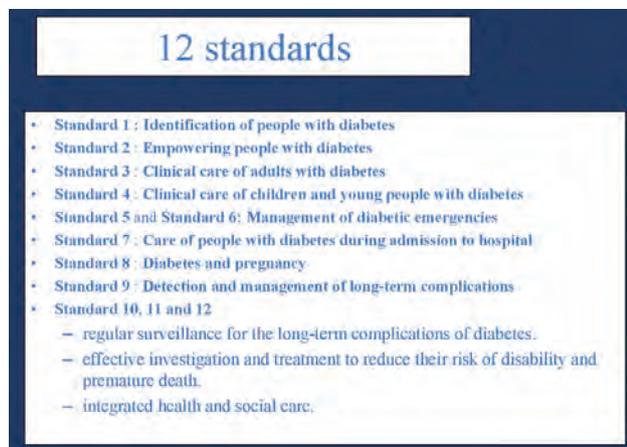


Figura 1. Gli standard britannici per l’assistenza al diabete.

Francia

La Francia ha da sempre adottato un sistema di tipo mutualistico, in cui però le Casse Mutue sono di fatto garantite dallo Stato, ed il cittadino ha una copertura totale, sia delle Cure Primarie, con rimborso delle spese sostenute, sia delle prestazioni di secondo livello, in parziale o totale gratuità. Fino al 2004 non esisteva alcuna organizzazione formale dell’assistenza al diabe-



Figura 2. La Rete delle cure in Francia.

ma, in tutto e per tutto un Chronic Care Model che ha al centro la persona col diabete, e che vede integrate le competenze di più operatori sanitari. Il sistema è in via di diffusione su tutto il territorio francese, e, come si vede, è in buona parte derivato dall'esperienza italiana dei Centri Diabetologici.

Germania

Venti anni fa, negli anni ottanta, quando la Germania era ancora divisa, anche l'assistenza alle persone con diabete era diversa sulle due sponde del confine interno del Paese. Nella Germania Occidentale, la cura specialistica per le persone con diabete era erogata soprattutto dagli ospedali specializzati. Per il cosiddetto "equilibrio glicemico" i pazienti trascorrevano 3 o 4 settimane nelle cliniche specializzate per il diabete, che di solito erano anche relativamente lontane dal domicilio dei pazienti stessi. Sebbene questa pratica potesse portare qualche vantaggio in alcuni casi, tuttavia gli svantaggi erano molto evidenti. La vita in clinica era molto diversa da quella quotidiana di casa; diversa alimentazione, tempi diversi per i pasti, la colazione, il pranzo e la cena, diversi livelli di esercizio fisico, ecc. Un regime terapeutico insulinico, che poteva aver funzionato benissimo in clinica, di solito falliva al momento di tornare a casa, dove il controllo glicemico era di nuovo pessimo, il che poteva condurre nuovamente a un altro ricovero e così via di seguito. Nella Germania Orientale, le persone con diabete mellito erano trattate esclusivamente da diabetologi in Enti Governativi della contea o della città, i cosiddetti "Dispensari". Era solo in questi luoghi che i farmaci antidiabetici orali o l'insulina potevano essere prescritti. Il medico di medicina generale di norma non era per nulla coinvolto nella cura del diabete. I diabetologi dei Dispensari requentemente erano anche i Primari dei Dipartimenti di Medicina Interna dei locali ospedali di comunità e questo sistema aveva il vantaggio che l'ambulatorio e l'ospedale erano davvero a portata di mano dei pazienti.

Questi due sistemi dovevano essere in qualche modo riuniti e integrati dopo la riunificazione delle due Germanie. All'inizio esistevano alcune chiare nozioni:

1. Nella Germania Ovest era evidente la necessità di un sistema di cura ambulatoriale diffusa per i pazienti diabetici, con una presenza specialistica all'interno.
2. Nella Germania Est si rendeva evidente la necessità di un maggior coinvolgimento della medicina di famiglia.

Queste esperienze avevano condotto alla percezione che un buon sistema di cura per le persone con diabete mellito poteva avere successo nel tempo solo quando tra la cura specialistica ospedaliera (lontana dal domicilio) e il livello delle cure primarie (vicino a casa) si fosse creato un terzo livello di cura intermedio, il "diabetologo vicino a casa". Su questa base prese forma il concetto di "pratica medica focalizzata sulla diabetologia"

(Diabetologische Schwerpunktpraxis). Nel 1993 videro la luce le prime strutture focalizzate esclusivamente sulla diabetologia nel Brandeburgo, ma presto diffuse in tutto il territorio dell'intero Paese.

Nel sistema tedesco di assicurazione sanitaria, il rimborso per l'assistenza ambulatoriale del diabete non era previsto a quel tempo. Le cure competenti per i pazienti potevano essere erogate solo dietro pagamento diretto. Pertanto vennero stipulati "contratti strutturali per il diabete" tra le compagnie assicurative e i professionisti erogatori. In tali contratti vennero incluse specifiche regolamentazioni di rimborso per le singole prestazioni della cura e dell'assistenza ambulatoriale delle persone con diabete, ed esse furono la base per l'istituzione di Diabetologi Specialisti nella pratica clinica. Tuttavia i contenuti di queste convenzioni erano molto diversi in differenti regioni della Germania.

C'erano regioni, in Germania, dove non esistevano affatto contratti strutturali per la cura del Diabete, il che significava che non poteva esistere una pratica clinica focalizzata sulla diabetologia. Pertanto, dopo il 1993, gli ambulatori specializzati nell'assistenza al diabete tenuti da specialisti diabetologi non erano omogenei in tutte le diverse regioni della Germania unificata. Un altro problema era legato al fatto che non esisteva uno specifico curriculum o titolo certificato di specialista diabetologo.

A questo punto la German Diabetes Association (Deutsche Diabetes – Gesellschaft DDG) ha istituito un'Associazione certificata di "diabetologi DDG".

Il curriculum per la formazione professionale come diabetologo DDG fu adottato nel 1995 e furono istituiti corsi regolari di formazione. Questa qualifica poteva essere acquisita da medici di medicina generale già certificati come tali, internisti o pediatri, e perciò la qualificazione di questi diabetologi accreditati era ancora eterogenea. Per di più, dal momento che questa certificazione non era stata ancora riconosciuta dall'Associazione Medica Tedesca, il diabetologo DDG non poteva ancora essere iscritto nella specifica pratica clinica.

Un'altra certificazione venne istituita per gli assistenti non medici, che avevano acquisito esperienza e competenza nell'educazione delle persone con diabete: i cosiddetti "educatori DDG".

A partire dall'agosto del 2007, è stato adottato dall'Associazione Medica Tedesca un curriculum e un albo ufficiale per diabetologi, e questo probabilmente, nel lungo termine, andrà a sostituire totalmente il diabetologo DDG.

I criteri per una pratica clinica focalizzata sulla diabetologia sono i seguenti:

1. Il medico dirigente deve essere un medico certificato come medicina generale, internista o pediatra con la qualifica di diabetologo DDG o simile.
2. Ci deve essere un educatore impiegato a tempo pieno.
3. Deve essere istituita una collaborazione formale e ufficiale con uno psicologo, un podiatra e un ortopedico protesista.

4. Un numero minimo di almeno 400 pazienti diabetici debbono essere seguiti ogni trimestre.

Per superare le difformità a “patchwork” nell’assistenza al diabete in Germania, nel 2002 è partito il primo programma di Disease Management (DMP) per il diabete tipo 2. In questi programmi, per la prima volta, sono state stabilite le necessità per la cura strutturata delle persone con diabete tipo 2. Nel 2004, in modo analogo, è iniziato anche un altro DMP per il diabete tipo 1.

Questi programmi hanno ormai corso legale, e regolano i diversi livelli di cura al diabete in Germania. Tra le altre cose, vengono fornite le indicazioni per il trasferimento della presa in carico dalle cure primarie agli specialisti diabetologi negli ambulatori specializzati e agli ospedali dedicati. Queste includono i valori limite di emoglobina glicata (HbA1c), pressione arteriosa, lipidi, peso corporeo, ecc. oppure la comparsa di complicanze diabetiche. All’interno del DMP viene stabilito un sistema a tre livelli:

Livello 1	Cura continuativa presso il medico delle cure primarie (vicino a casa)
Livello 2	Cura temporanea presso un ambulatorio specializzato da parte di uno specialista diabetologo all’interno di una pratica clinica focalizzata sul diabete
Livello 3	Ricovero presso un ospedale specializzato per il diabete o presso un dipartimento ospedaliero

I DMP (Programmi di Disease Management) dovrebbero teoricamente provvedere la cura giusta per il diabete al paziente diabetico giusto al momento giusto. I medici sono rimborsati per le loro prestazioni all’interno del DMP, il che rende conveniente arruolare pazienti. Un aspetto rilevante è costituito dall’enorme sforzo di documentazione per ogni paziente; un set completo di tutti i dati di ogni paziente arruolato nel program ma, come i risultati di laboratorio e le prestazioni assistenziali, deve essere documentato e inviato alle Assicurazioni di Malattia, prima che il rimborso venga riconosciuto e dato.

Tuttavia, se l’istituzione dei DMP abbia davvero migliorato la cura globale delle persone con diabete melito in Germania ai diversi livelli, è un quesito ancora aperto, poiché, ad oggi, non ci sono ancora dati relativi alla valutazione di questi programmi. Questi dati, sperabilmente, ci saranno presto, così che saremo in grado di migliorare in un processo continuo la qualità della nostra assistenza al diabete. La politica sanitaria in Germania ha solo di recente realizzato che la prevenzione del diabete e delle sue complicanze dovrebbe essere migliore rispetto allo spendere

tutto il denaro per curare la malattia una volta che è già conclamata. Per tale motivo sono cominciate diverse iniziative e rese attive alcune misure rivolte alla prevenzione. Con il supporto di agenzie finanziatrici governative, attualmente diversi programmi di prevenzione primaria a livello della popolazione sono stati sviluppati e valutati per i loro benefici sugli individui a rischio. Inoltre, nuove organizzazioni, come il “Forum di Azione Nazionale per il Diabete Mellito” (NAFDM), sono state fondate con il supporto del governo, dell’industria farmaceutica e delle organizzazioni dei pazienti, al fine di costruire una piattaforma per intensificare le misure rivolte alla prevenzione della malattia e delle sue complicanze.

Pur se l’assistenza al diabete in Germania è indubbiamente avanzata a standard elevati, ci sono ancora moltissime cose da fare per migliorare la vita dei pazienti diabetici, e ancora di più per prevenire la malattia e le complicanze nei soggetti a rischio.

BIBLIOGRAFIA

1. Bodenheimer T, Wagner EH, Grumbach K. The Chronic Care Model – Part I *JAMA*. 2002 Oct 9;288(14):1775-9.
2. AA. VV. - Annali AMD 2007 www.aemmedi.it
3. Comaschi MA. Organizzazione e gestione dell’assistenza diabetologica. L’assistenza alle persone con diabete in Inghilterra. *Il Diabete*. 2007; 19 (2): 108-112
4. Comaschi MA. Organizzazione e gestione dell’assistenza diabetologica. L’assistenza alle persone con Diabete in Francia. *Il Diabete* 2007; 19 (3): 176-181
5. <http://www.has-sante.fr/portail/>
6. Saufert J. Organizzazione e gestione dell’assistenza diabetologica. L’assistenza alle persone con Diabete in Germania. *Il Diabete* 2008; 20 (2): 104-106.



Complicanze cutanee della terapia insulinica

Sandro Gentile¹, Felice Strollo²

sandro.gentile1@gmail.com

f.strollo@alice.it

¹ Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Seconda Università di Napoli

² UOC Endocrinologia e Malattie Metaboliche, INRCA-IRCCS, Roma

Parole chiave: cute, insulina, assorbimento, compenso glicemico, complicanze

Key words: skin, insulin, absorption, glycemic control, complications



Il Giornale di AMD, 2010;13:123-128

Riassunto

Le principali alterazioni della cute dovute alle iniezioni di insulina sono le aree di lipoatrofia e i noduli di lipoipertrofia. Mentre non disponiamo di sufficienti evidenze su possibili alterazioni della farmacocinetica dell'insulina iniettata in aree lipoipotrofiche, sappiamo con certezza che l'insulina iniettata in aree di lipoipertrofia viene assorbita con ritardo ed in modo imprevedibile, causando notevole variabilità glicemica e correlando significativamente con un cattivo controllo metabolico. La lipoipertrofia è dovuta a reazioni immunitarie da autoanticorpi anti-insulina (specie preparati estrattivi da animale o umana regolare), la lipoipertrofia è strettamente correlata a microtraumi da ripetute punture praticate sempre nelle stesse aree, a dosi elevate di insulina, a lunga durata della terapia iniettiva, all'abitudine di non cambiare l'ago. Per prevenire e/o curare le lesioni cutanee da terapia insulinica è necessario attuare sistematicamente e periodicamente un programma educativo strutturato.

Summary

The most common skin alterations due to insulin injections are lipoatrophy and lipohypertrophy. Whereas only few information

are available on the effect of lipoatrophy on insulin absorption, it is well known that lipohypertrophic nodules interfere with insulin absorption, produce large variability in glucose serum levels, and are significantly related with a poor glycemic control. Lipoatrophy areas are due to immune reactions due to insulin antibodies (mostly true for old insulins extracted from animals or human insulin), and lipohypertrophy nodules are strictly linked to abuse of limited skin areas frequently used, duration of insulin treatment, large doses of insulin, type of needle. The review points out on the need to intensify education to prevent and control skin alterations due to insulin injections by structured actions.

Introduzione

L'evoluzione delle conoscenze sulla fisiopatologia della secrezione insulinica e sulle sue alterazioni in corso di diabete mellito, unitamente allo sviluppo delle biotecnologie, hanno consentito di disporre attualmente di una gamma di opportunità terapeutiche sconosciute in passato. Gli analoghi lenti o rapidi dell'insulina hanno reso possibile mimare mirabilmente il comportamento delle varie fasi della secrezione insulinica, tanto da innescare un interessante dibattito, non ancora concluso, su quale tra terapia multiniettiva e microinfusore sia superiore.

La disponibilità di preparazioni insuliniche avanzate non ha però consentito di raggiungere i target terapeutici raccomandati dalla linee guida in una larga percentuale di pazienti (1), sicché esiste ancora una certa distanza tra risultati teorici del trattamento insulinico e realtà clinica.

Le ragioni di questa discrepanza possono essere ricercate in fattori molteplici, tra cui i più frequenti sono: 1) inerzia nel modificare schemi di trattamento non sufficientemente efficaci; 2) uso disinvolto di preparazioni insuliniche la cui farmacocinetica riproduce solo in parte i meccanismi fisiologici di secrezione insulinica e che consentono di praticare un minor numero di iniezioni quotidiane; 3) scarsa accettazione di schemi a più iniezioni quotidiane da parte del paziente; 4) paura dell'ipoglicemia con conseguente riduzione del numero di iniezioni (specie bed-time); 5) mancata osservanza

di una serie di raccomandazioni sulla corretta conservazione dell'insulina; 6) errata tecnica di esecuzione dell'iniezione di insulina (2).

Ciascuna delle cause di insuccesso del trattamento insulinico enumerate include nella definizione generale una certa gamma di ulteriori problematiche. Ad esempio, nel punto 6) vanno incluse altre attività come rotazione delle sedi di iniezione, cambio dell'ago ad ogni iniezione, utilizzo della tecnica del pizzicotto, conoscenza del fatto che l'assorbimento dell'insulina varia a seconda delle sedi utilizzate, ecc. O ancora, per il punto 1) va considerato che l'addestramento di un paziente all'uso di uno schema di trattamento complesso richiede tempo, organizzazione interna dell'équipe, disponibilità di personale competente e disposto al colloquio, senza cui anche le più aggiornate conoscenze in campo scientifico sono inutili.

In altri termini, una delle ragioni del mancato raggiungimento dei target terapeutici per l'ottimizzazione dei livelli glicemici dipende da ovvie conoscenze ed abilità che il paziente deve conseguire e mantenere nel tempo attraverso un percorso educativo strutturato. Non basta che le équipe diabetologiche dichiarino di svolgere attività educativa, come risulta da una recente indagine condotta dal GISED su 650 Servizi di Diabetologia italiani (3), è necessario verificare che le azioni educative siano state correttamente eseguite e ripetute/verificate sistematicamente nel tempo e di questo va presa nota nella cartella clinica di ogni paziente, proprio come si fa per il trattamento farmacologico. La verifica della corretta esecuzione dell'iniezione di insulina può essere attuata correttamente solo osservando direttamente un paziente nell'atto (reale o simulato) di eseguire tale pratica. Anche questa attività di verifica delle abilità risulta difficile da realizzare in pratica, come si evince dai risultati del progetto ETS di AMD (4). Cionondimeno va preso atto che una insufficiente attività educativa condiziona pesantemente il risultato del trattamento del paziente diabetico insulinotratato (5) e può portare ad una serie di effetti, facilmente verificabili nella pratica clinica, sotto forma di lesioni di vario tipo nelle sedi di iniezione dell'insulina.

La procedura di iniezione dell'insulina è piuttosto semplice e per questo motivo rischia di essere poco considerata (6) o affrontata superficialmente da parte delle équipe diabetologiche (7), specie se queste devono affrontare carichi di lavoro particolarmente intensi, con scarsa disponibilità di tempo per pazienti con specifici problemi educativi o quando abbiano carenze di personale (3, 8).

Viceversa, la dimostrazione che l'assorbimento di insulina varia tra sedi anatomiche differenti è disponibile da tempo (9) e, oltre ad avere evidenti implicazioni cliniche, richiama l'attenzione dei clinici sul fatto che possibili anomalie delle sedi in cui vengono praticate le iniezioni possono modificare l'assorbimento dell'insulina (10, 11).

Le principali anomalie della cute nelle sedi di iniezioni dell'insulina, descritte in letteratura sono rappresentate da lipo-ipotrofia e lipo-ipertrofia.

Lipoatrofia

Le alterazioni cutanee tipo lipo-ipotrofia sono state descritte molti anni fa in pazienti trattati con preparazioni estrattive (12). Successivamente, esse sono state descritte in rapporto con l'uso di insulina umana ricombinante o di preparati tipo NPH ed al loro possibile effetto immunogeno. Infatti, l'uso di tali preparati induce una elevata produzione di anticorpi anti-insulina (13), in grado di provocare, nelle zone lipodistrofiche sedi di iniezione, manifestazioni istopatologiche tipicamente costituite da infiltrati linfocitari perivasali e depositi di immunocomplessi (14).

All'ipotesi patogenetica di tipo immunogeno offre supporto l'efficacia del trattamento di glucocorticoidi in casi di lipoatrofia da insulina umana regolare (15, 16). Tuttavia, l'ipotesi immunogenica non è la sola accreditabile. Infatti, più di recente sono stati descritti almeno tre casi di soggetti che hanno manifestato lipoatrofia mentre erano in trattamento con insulina aspart, somministrata mediante microinfusore, e regredite con l'uso di altro analogo rapido tamponato (17,18). Il fatto che aspart sia stata impiegata con successo come sostituto dell'insulina regolare umana in numerosi casi di resistenza insulinica da presunta causa immunogenica (19-21) contrasta con la sua supposta capacità immunogenica, facendo ricadere l'attenzione sulla modalità di somministrazione, vale a dire il microinfusore (17). Anche questa ipotesi non sembra soddisfacente perché è stato descritto un altro caso di lipoatrofia in un soggetto diabetico trattato con aspart non somministrata con microinfusore (22). Infine, va menzionato un caso di lipoatrofia con altro analogo dell'insulina, questa volta glargine, che rende ancora più difficile interpretare le cause di lipoatrofia (23), destinata per ora a rimanere senza una soddisfacente spiegazione.

Lipoipertrofia

Le lesioni lipoipertrofiche sono decisamente le più frequenti, con percentuali variabili dal 29% in serie descritte in passato in soggetti trattati con insulina umana ricombinante (2), fino al 48% di diabetici trattati esclusivamente con analoghi dell'insulina (2, 6).

A differenza della lipoipotrofia, la causa della lipoipertrofia è da ricercarsi nella spinta alla differenziazione dei preadipociti in adipociti ed alla trasformazione di questi in adipociti grandi, fenomeni entrambi dovuti all'effetto lipogenico dell'insulina (24). Un effetto facilitante è legato a microtraumi ripetuti, provocati alla cattiva abitudine che i soggetti portatori delle lesioni ipertrofiche hanno di praticare le iniezioni di insulina sempre nella stessa area, utilizzando più volte lo stesso ago (25). Ulteriore rinforzo del fatto che la modalità di iniezione rappresenta un fattore decisivo per indurre la

formazione di noduli lipoipertrofici è offerta dalla forte correlazione con la maggiore durata della terapia iniettiva, con dosi giornaliere di insulina elevate, quali fattori causali di ulteriore danno meccanico dei tessuti (25).

I noduli lipoipertrofici sono facilmente identificabili



Figura 1. Noduli lipoipertrofici in sede periombelicale.



Figura 2. A) grosso nodulo al terzo medio della coscia sinistra; B) nodulo appena visibile in sede anteriore del braccio sinistro.

nelle sedi di iniezione dell'insulina (Figg. 1 e 2), spesso accompagnati da ecchimosi nelle zone immediatamente vicine. Tuttavia, quando sono di piccole dimensioni possono sfuggire ad un'osservazione superficiale ma non ad una ricerca e ad una palpazione sistematica. Se piccoli, i noduli sono meglio identificabili a luce incidente di lato, in posizione tale che risultino più evidenti di profilo (Figg. 3 e 4).

Altre lesioni cutanee

Sono state descritte nei siti di iniezione dell'insulina in letteratura una serie di lesioni cutanee per così dire minori, per le quali manca una documentazione circa una possibile influenza sulla farmacocinetica e sulla biodisponibilità dell'insulina iniettata nelle stesse sedi.



Figura 3. Presenza contemporanea di lesioni cutanee in diversa fase evolutiva: lesioni ecchimotiche (freccia scura) e piccolo nodulo lipoipertrofico (freccia chiara) visto di profilo, meglio evidente a luce incidente.



Figura 4. Presenza contemporanea di lesioni cutanee in diversa fase evolutiva: lesioni ecchimotiche e piccolo nodulo lipoipertrofico (cerchiato), non ben evidente alla visione di prospetto (stesso caso della Figura 3).

Queste alterazioni sono ecchimosi (Figg. 5, 6), stravasii ematici più o meno estesi (Fig. 7), segni di numerose punture in aree molto ristrette (Fig. 8) (2) aree di sclerosi senza evidenti variazioni del derma. Ulteriori lesioni cutanee in sedi di iniezione sono di tipo fibrocollagene e sono state descritte solo in tre diabetici tipo 1 (26). Come è stato detto non abbiamo informazioni



Figura 5. Ecchimosi nelle sedi di iniezione di insulina (paziente non in trattamento con anticoagulanti o antiaggreganti).



Figura 6. Lesioni ecchimotiche e stravasi ematici estesi, nelle sedi di iniezione di insulina: Paziente senza turbe coagulative da altra patologia o da farmaci antiaggreganti/anticoagulanti.



Figura 7. Ecchimosi estese.



Figura 8. Aree che mostrano quanto ripetitivamente siano state praticate le iniezioni di insulina.

sull'effetto di queste alterazioni cutanee sull'assorbimento dell'insulina, ma una recente indagine del nostro gruppo ha documentato una stretta correlazione tra la presenza e la numerosità di tali lesioni con un cattivo compenso metabolico (2). Inoltre, l'osservazione della presenza di alterazioni miste, contemporaneamente presenti negli stessi pazienti, come quelle di tipo ecchimotico o di aree in cui sono concentrate le punture insieme con noduli lipoipertrofici, consente quanto meno di ipotizzare che si tratti di alterazioni cutanee di età diversa e che le prime siano prodromiche alla formazione dei noduli lipoipertrofici. In altri termini l'effetto combinato e duraturi di microtraumi ripetuti sempre nella stessa sede con l'azione lipoproliferativa dell'insulina determineranno la formazione di noduli nel corso del tempo.

Significato delle alterazioni cutanee sedi di iniezione

Le maggiori informazioni disponibili sulle influenze delle alterazioni cutanee sull'assorbimento dell'insulina riguardano i noduli lipoipertrofici. Questi, infatti, non rappresentano solo un problema estetico ma, in quanto sede di iniezione, sono in grado di determinare profonde alterazioni dell'assorbimento di insulina, ritardando quest'ultimo in modo imprevedibile e determinando notevole variabilità dei livelli insulinici (27). Queste informazioni sono ben note per l'insulina umana regolare e per i preparati zinco-protaminati (28).

In letteratura sono disponibili dati consistenti a riprova che l'iniezione di insulina eseguita nei noduli lipoipertrofici provoca un assorbimento alterato e variabile anche con analoghi rapidi, che in teoria, proprio per loro farmacocinetica, potrebbero risentire meno - rispetto alle insulina umane - ricombinanti della scelta di queste sedi di iniezione. Tanto per insulina aspart (29) che glulisina (2) è disponibile una esauriente do-

Tabella I. Ipotesi di sequenza patogenetica della formazione dei noduli lipoipertrofici da iniezioni di insulina.

1) mancata rotazione sedi, piccoli traumi ripetuti, riutilizzo degli stessi aghi più volte, dosi elevate di insulina, lunga durata della terapia iniettiva
2) le sedi ripetutamente punte denervano e continuano ad essere punte perché denervate e indolori, abitudine di non guardare la sede di iniezione, pigrizia, "rituale" con rifiuto di utilizzare altre sedi
3) nel tempo la cute diviene dura e ispessita per proliferazione degli adipociti del sottocute; in fase successiva si rende evidente un vero e proprio nodulo che aumenterà di dimensioni se continuerà ed essere punto
4) effetti sul compenso: a) rallentato assorbimento di insulina con iperglicemia in fase postprandiale e ipoglicemia tardiva; b) variabilità di risposta glicemica con necessità di dosi sempre maggiori di insulina che comunque non risultano efficaci; c) difficoltà di raggiungere un compenso accettabile



cumentazione scientifica di un ritardato e variabile assorbimento, se iniettate in noduli lipoipertrofici.

Quanto descritto può essere riassunto nel concetto che la presenza di alterazioni cutanee del tipo lipoipertrofico si associa ad un cattivo controllo metabolico e ad una notevole instabilità glicemica (Tabella I) (2, 29).

La ragione per cui alcuni pazienti praticano le iniezioni di insulina reiteratamente nelle stesse sedi deriva sia dal fatto che la puntura sistematica finisce per rendere tali zone insensibili al dolore per una progressiva denervazione (29). Una ulteriore riflessione va fatta sulla base della recente informazione morfologica resa possibile dalla localizzazione di espansi sottocutanei da iniezione di insulina, localizzati a varia profondità, in funzione della lunghezza dell'ago utilizzato e dello spessore del complesso cute-sottocute, quale momento di avvio di reazioni locali a microtraumi portati ripetutamente nelle stesse sedi (30). Un percorso educativo superficiale, incompleto e senza periodico rinforzo nel corso degli anni successivi al primo approccio non affranca i pazienti da questo errore sistematico (31). (Figura 3).

Come limitare e trattare le lesioni cutanee da iniezione

Una delle misure per prevenire o rallentare la formazione di noduli lipoipertrofici è rappresentata dalla realizzazione di un percorso educativo strutturato e dedicato alla tecnica di iniezione dell'insulina fin dal momento in cui il paziente inizia il trattamento insulinico, che non deve rimanere isolato. Il controllo delle sedi di iniezione in occasione delle visite annuali di controllo deve essere effettuato in modo sistematico sia con l'ispezione che con la palpazione (26) e fornisce l'occasione per correggere eventuali errori di tecnica iniettiva o rinforzare le motivazioni a proseguire con metodologia corretta.

In presenza di noduli lipoipertrofici (ma anche in loro assenza), il paziente va istruito sulla necessità di cambiare sede di iniezione attuando una rotazione sistematica, evitando aree che presentino già alterazioni visibili o palpabili. Quando un paziente che presenta noduli inizia a praticare le iniezioni di insulina in aree di cute sana, la dose totale di insulina va ridotta di circa il 10%, al fine di evitare episodi ipoglicemici (27). Queste semplici misure sono sufficienti a migliorare significativamente il compenso glicemico (32) e a ridurre le dimensioni dei noduli. In alcuni casi i noduli possono essere rimossi mediante liposuzione o per via chirurgica (27, 33, 34).

In conclusione, la presenza di noduli lipoipertrofici è associato ad un compenso metabolico scadente e ad un'ampia variabilità glicemica. Le alterazioni cutanee nelle sedi di iniezione dell'insulina sono in larga misura evitabili con un'adeguata azione educativa attuata fin dall'inizio del trattamento insulinico. Tuttavia, pensare che il percorso educativo iniziale possa essere sufficiente sulla lunga distanza è profondamente sbagliato (2). Sono necessari un costante rinforzo educativo ed una sistematica ispezione e palpazione delle sedi di iniezione dell'insulina. L'elevata frequenza di queste lesioni può, almeno in parte, contribuire a spiegare perché tanti pazienti non raggiungano il target terapeutico. Una migliore organizzazione del team curante, con un maggior ricorso a personale infermieristico specializzato potrebbe contribuire a ridurre questa complicità sommersa del trattamento insulinico (35-37).

BIBLIOGRAFIA

1. Standards di Cura Italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010, Infomedica – Formazione & Informazione Medica, Torino www.aemmedi.it
2. Gentile S, Carbone L, Guarino G, De Blasi V, Monsurro G, Buonocunto F, Agrusta F, Esposito R, Agrusta M. Alterazione di cute e sottocute da somministrazione di insulina e compenso glico-metabolico nel diabeto2006; 77: 231-6 tipo 2 insulinico-trattato. In: *Atti XVI Congresso Nazionale AMD*, 2007. Pacini, Pisa pp.246-50.
3. 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. *XV Congresso Nazionale AMD, Genova 2005. Proceedings, MEDIA vol 5, (Suppl1) p 30, Pisa 2005*
4. Gentile S, Agrusta M. per il Gruppo AMD ETS. Il progetto Educazione Terapeutica Strutturata ETS di AMD. *Il Giornale di AMD 2009;12:40-48*
 5. Koev DJ, Tankova TI, Kozlovski PG. Effect of structured group education on glycemic control and hypoglycemia in insulin-treated patients. *Diabetes Care 2003; 26: 251-7*
 6. Gentile S, Agrusta M, Guarino G, Carbone L, Cavallaro V, Carucci I, Strollo F. Metabolic consequence of incorrect insulin administration techniques in aging subjects with diabetes. *Acta Diabetologica 2010, published on line 21 January 2010*
 7. Young RI, Steel MJ, Frier BM, Duncan LJ. Insulin injection sites in diabetes: a neglected area? *BMJ 1981; 283: 349*
 8. Anonymus. Subcutaneous injection and absorption of insulin. *Lancet 1980; i; 1005-6*
 9. Koivisto VA, Felig P. Alterations in insulin absorption and in blood glucose control associated with varying insulin injection sites in diabetic patients. *Ann Intern Med 1980; 92: 59-61*
 10. Balodimos MC, Williams RH. Absorption of 131-I insulin from subcutaneous tissues in diabetic patients. *Am J Med Sci 1962; 243: 103-10*
 11. Root HF, Irvine JW, Evans RD, Reiner L, Carpenter TM. Absorption of insulin labeled with radioactive iodine in human diabetes *JAMA 1944; 124: 84*
 12. McNeal P, Jowet N, Kuninczuk R, Peck R, Hearnshaw J. Lipohypertrophy and lipoatrophy complicating treatment with purified bovine and porcine insulin. *Postgrad Med J 1988; 64: 850-3*
 13. Rayle K, Noelle V, Landgraf R, Schwarz HP. Insulin antibodies are associated with lipoatrophy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Exp Clin Endocrinol 2001;109(8):393-6*
 14. Murao S, Hirata K, Ishida T, Takahara J. Lipoatrophy induced by recombinant human insulin injection. *Internal Medicine 1998; 37: 1031-33*
 15. Ramos 2 AJS, Farias MA. Human insulin-induced lipoatrophy: a successful treatment with glucocorticoid. *Diabetes Care 2006; 29: 926-7*.
 16. Reeves WG, Allen BR, Tattersall RB. Insulin-induced lipoatrophy-evidence for an immune pathogenesis. *Brit J Med 1980; 280: 1500-3*
 17. Griffin MG, Feder A, Tamborlane WV. Lipoatrophy associated with lispro insulin in insulin pump *Diab Med 2001; 24: 174-5*
 18. Ampudia-Blasco FJ, Hasbun B, Carmena R. A new case of lipoatrophy with lispro insulin in insulin pump therapy: is there any insulin preparation free of complications? *Diabetes Care 2003; 26: 953-4*
 19. Lahtela JT, Knip M, Paul R, Anttonen, Salmi J, Severe antibody-mediated human insulin resistance: successful treatment with the insulin analog lispro: a case report. *Diabetes Care 1997; 20: 71-3*
 20. Kumar D. Lispro analog for the treatment of generalized allergy to human insulin, *Diabetes Care 1997; 20: 1357-9*
 21. Hirsh JB, D'Alessio D, Eng L, Davis C, Lernmark A, Cjait A. A severe insulin resistance in a patient with type 1 diabetes and stiff-man syndrome treated with insulin lispro. *Diab Res Clin Ptract 1998; 41: 197-202*
 22. Arranz A, Andia V, Lopez-Guzman A. A case of lipoatrophy without insulin pump therapy. *Diabetes Care 2004; 27: 625-6*
 23. Ampudia-Blasco FJ, Girbes J, Carmena R. A case of lipoatrophy with insulin glargine: long-action insulin analogues are not exempt from this complication. *Diabetes Care 2005; 28: 2983-3*
 24. Schiazza L, Occella C, Bieidi D, Rampini F. Insulin lipohypertrophy. *J Am Acad Dermatol 1990; 22: 148-9*
 25. Fujikura J, Fujimoto M, Yasue S, Noguchi M, Masuzaki H, Hosoda K, Tachibana T, Sugihara H, Nakao K. Insulin-induced lipohypertrophy: report of a case with histopathology. *Endocrine Journal 2005; 52: 623-8*
 26. Wallymahmed ME, litter P, Clegg C. Nodules of fibrocollagenous scar tissue induced by subcutaneous insulin injections: a cause of poor diabetic control. *Postgrad Med J 2004; 80: 732-33*
 27. Vardar B, Kizilci S. Incidence of lipohypertrophy in diabetic patients and a study of influencing factors. *Diab Res Clin Pract 2007; 77: 231-6*
 28. Chowdhury T, Escudier V. Poor glycemic control caused by insulin induced lipohypertrophy. *BMJ 2003; 327: 383-4*
 29. Johansson UB, Amstreg S, Hannerz L, Wredling R, Adamson U, Arnqvist HJ, Lins EF. Impaired absorption of insulin aspart from lipohypertrophic injection sites. *Diabetes Care 2005; 28: 2025-7*
 30. Gibney MA, Arce CH, Byron KJ, Hirsch LJ. Skin and subcutaneous adipose layer thickness in adults with diabetes and sites used for insulin injections: implications for needle length recommendations. *Curr Med Res Opinion 2010; 26: 1519-30*
 31. Mensing J, Boucher J, Cypress K, Weinger P, Barta P, Hosey G. National Standard for diabetes self-management education. *Diabetes Care 2000; 23: 2025-7*
 32. Diabetes UK. Annual review checklist. www.diabetes.org.uk/manage/annual.htm
 33. Root HF, Irvine JW, Evans RD, Reiner L, Carpenter TM. Absorption of insulin labeled with radioactive iodine in human diabetes *JAMA 1944; 124: 84-7*
 34. Hauder H, Olbrisch RR. The treatment of type-1 diabetics with insulin-induced lipohypertrophy by liposuction. *Dtsch Med Wochenschr 1994; 119: 414-7*
 35. Seaz-de Ibarra L, Gallego F. Factors related to lipohypertrophy in insulin-treated diabetic patients: role of educational intervention. *Practical Diab Int 1998; 104: 106-10*
 36. Hambridge K. The management of lipohypertrophy in diabetes care. *Br J Nurs 2007; 16: 520-4*
 37. Roper NA, Bilus RW. Resolution of lipohypertrophy following change of short-acting lispro insulin. *Diab Med 1998; 15: 1063-4*

Prima analisi delle risposte al questionario sulle attitudini dei medici alla presa in carico di pazienti con diagnosi recente di diabete di tipo 2

Trattamento, priorità e difficoltà

Giorda CB¹, Suraci C², Mulas MF³, Aiello A⁴, Di Benedetto A⁵, Foglini P⁶, Rossi MC⁷, Caldieri G⁷, Nicolucci A⁷, Gentile S⁸

CDN di AMD

www.aemmedi.it

¹ Metabolic and Diabetes Unit, ASL TO5, Regione Piemonte, Chieri

² U.O di Dietologia, Diabetologia e Malattie Metaboliche, Ospedale "Sandro Pertini" Roma

³ U.O. di Diabetologia e Malattie del Metabolismo, Ospedale "San Martino" ASL 5 Oristano

⁴ U. O. Endocrinologia-Diabetologia ASREM, Presidio Ospedaliero Campobasso

⁵ Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Università di Messina

⁶ U.O Diabetologia, Malattie Metaboliche e Nutrizione Clinica, Ospedale "A. Murri", Fermo

⁷ Consorzio Mario Negri Sud, S. Maria Imbaro, Chieti, Italy

⁸ Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Seconda Università di Napoli

Parole chiave: indicatori di qualità di assistenza, organizzazione dell'assistenza, percorso diagnostico-terapeutico, gestione integrata, team diabetologico

Key words: quality of diabetes care indicators, organization of care, clinical pathway, chronic health model disease management, diabetes team

Il Giornale di AMD, 2010;13:129-135

Riassunto

Le prime fasi della malattia, nel diabete mellito tipo 2, sono cruciali per il futuro controllo metabolico e per la prevenzione delle complicanze micro e macrovascolari. Nell'ambito delle iniziative del progetto SUBITO!, è stato effettuato un questionario anonimo on line per valutare i comportamenti degli specialisti italiani su tale argomento. L'obiettivo è stato quello di valutare le priorità e le difficoltà alla presa in carico di pazienti con dia-

gnosi recente di T2DM. Hanno risposto 611 medici di area metabolica, circa un quarto degli specialisti che in Italia si occupano del diabete. La distribuzione dei partecipanti è stata: 39,3% (Nord), 16,7% (Centro) e 44% (Sud). In tema di trattamento emerge l'opinione di trattare con metformina a dosi adeguate anche in caso di compenso scadente (HbA1c > 8,5%) persistente da mesi. In questi pazienti la insulinizzazione precoce è proposta solo da un quarto degli intervistati. Sostanzialmente poco sentite sono le limitazioni del rischio di ipoglicemia e di aumento di peso del paziente che, invece, ultimamente vengono spesso sottolineate dall'industria come elementi a favore di nuovi agenti terapeutici. Dall'analisi di questi dati non emergono differenze nell'impostazione del trattamento farmacologico e nel peso dato all'educazione del paziente. Il tempo di controllo più lungo, > di 12 mesi, è più frequente tra i medici del nord. La mancanza di tempo e la mancanza di personale sono le difficoltà maggiori riscontrate. Questa indagine ha evidenziato come l'organizzazione in team, prevalentemente ospedaliera, con presenza di figure professionali non mediche, ed integrazione con il MMG sia predominante nel Nord mentre al Sud sembra prevalere il modello organizzativo del medico territoriale con limitata disponibilità di altri operatori professionali di supporto.

Summary

The therapeutic approach to the early stage of type 2 Diabetes mellitus (DMT2) is crucial for the prevention of micro- and macrovascular complications. In the framework of the "SUBITO Project by AMD", an on line anonymous questionnaire was carried out to gather information to evaluate of behavior of Italian diabetologists about this topic. The main objective was to understand the priorities and the difficulties of the diabetologists in respect of patients with a recent diagnosis of DMT2. One-quarter of the Italian diabetes physicians (611) accepted to answer the questionnaire: 1) 39,3% from Northern Italy; 2) 16,7 % from Middle; 3) 44 % from Southern. Most of the physicians interviewed declared to treat patient with an adequate dose of metformin even in case of poor compensation (HbA1c > 8,5 %). In the latter case, only one quarter of the physician specialist prefer an early insulin use. Most of the interviewed physicians revealed to be not really focused on the hypoglycemic risk and on the weight gain of the patients during the early stages of the disease even if several pharmaceutical companies points out these two elements to propose new treatments. All the physicians generally agreed

with the same pharmacological treatments approach and they were aware of the importance of the patients life style education. Longer diabetes controls, more than 12 months, are more frequent between the physicians from Northern Italy.



Safe Uniform Behavioral and drug Intensive Treatment for Optimal control

Premessa e rationale

Nel diabete di tipo 2 le prime fasi della malattia sono cruciali per il futuro controllo metabolico della malattia e per la prevenzione delle complicanze micro e macrovascolari (1,2). Tutte le linee Guida e le raccomandazioni più recenti (3) sottolineano l'importanza di un rapido ed efficace raggiungimento dei target glicemici al momento della diagnosi.

Inoltre, alcune evidenze recenti consiglierebbero l'uso temporaneo di insulina soprattutto nei pazienti in peggior compenso metabolico (4,5).

Per valutare i comportamenti degli specialisti italiani su tale argomento, nell'ambito delle iniziative del progetto SUBITO! , è stato effettuato un questionario anonimo on line mantenuto accessibile per 2 mesi.

L'obiettivo della ricerca è stato quello di valutare attitudini al trattamento, le priorità e le difficoltà alla presa in carico di pazienti con diagnosi recente T2DM

Materiali e metodi

Il Questionario proponeva 2 casi clinici esemplari con 4 domande collegate e 2 domande su priorità e criticità. I 2 casi e le domande sono riportate nella tabella dei risultati. Il form per la risposta on line è stato accessibile per 2 mesi sul sito dell'Associazione Medici Diabetologi, anonimo e senza limitazioni all'accesso. È stata fatta una campagna informativa, oltre che con SMS ed e-mail, con segnalazioni in meeting e congressi per promuoverne la compilazione.

Risultati

Hanno risposto 611 medici di area metabolica, stimabili in un quarto degli specialisti che in Italia si occupano di diabete. La maggioranza dei medici era di sesso maschile (59,4%) e l'età media è risultata di 51.1 ± 7.7 anni. La rappresentanza dell'intero territorio nazionale delle risposte è

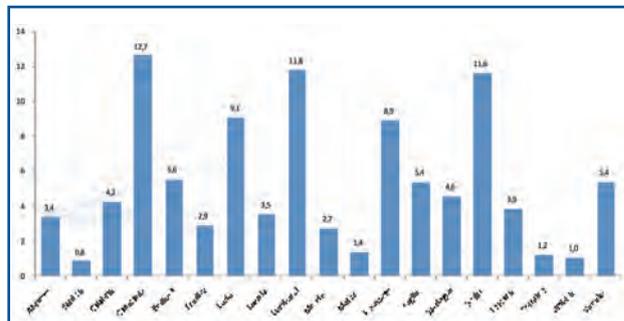
stata ottimale in quanto sono pervenute risposte da tutte le regioni con una buona rispondenza tra popolazione della regione e percentuale di risposte pervenute.

Su 611 ID registrati, 593 (97.1%) sono risultati associati a partecipanti che hanno completato il questionario.

L'età media degli intervistati è di 51.1±7.7 anni.

La popolazione degli intervistati è costituita prevalentemente da persone di sesso maschile (59,4%).

La percentuale di partecipanti per regione è riportata nel grafico. Sono rappresentate 19/20 regioni italiane.

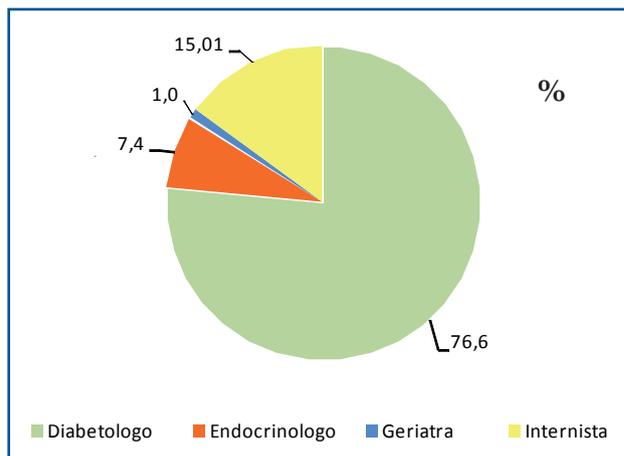


Le macroaree sono state definite utilizzando la seguente classificazione:

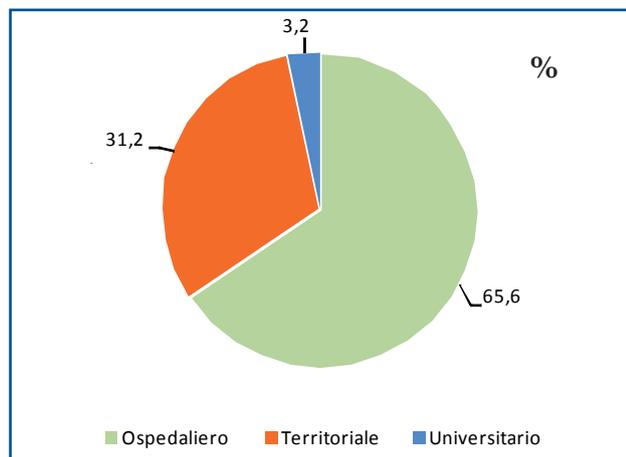
- **Nord:** Piemonte, Liguria, Trentino Alto Adige, Veneto, Friuli Venezia Giulia ed Emilia Romagna;
- **Centro:** Toscana, Lazio, Umbria, Marche;
- **Sud e Isole:** Abruzzo, Campania, Puglia, Basilicata, Calabria, Sicilia e Sardegna.

La distribuzione dei partecipanti per macroarea è stata: 39,3% (Nord), 16,7% (Centro) e 44% (Sud).

Il 51,1% dei soggetti ha dichiarato di essere responsabile (apicale) (ma è probabile che in molti casi sia l'unico medico della struttura) del servizio. La collocazione nell'ambito del SSN e la specializzazione di riferimento sono riportate nelle tabelle sottostanti.



Distribuzione percentuale della collocazione dei partecipanti nell'ambito del SSN.



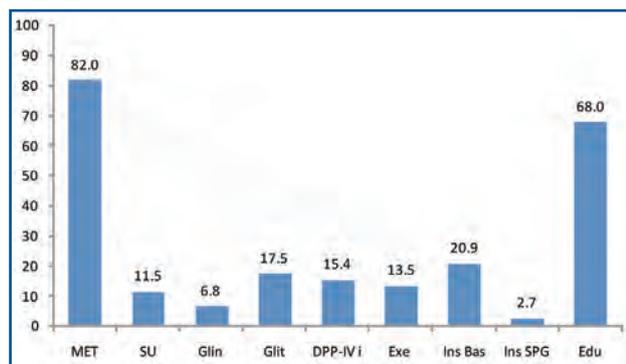
Distribuzione percentuale delle specializzazioni dei medici partecipanti.

La disponibilità di medici, infermieri e dietisti nei centri (mediana e range interquartile) è stata misurata sulla sottopopolazione degli apicali (N=303) per avere valori non inficiati dall'impossibilità di distinguere gli intervistati provenienti dallo stesso centro.

Medici	Infermieri	Dietisti
2.0 (1-4)	2.0 (1-4)	0.0 (0-1)

Caso A. Prendi in carico un paziente di 62 anni con BMI 28,3; HbA1c 8,6%; glicemia 220 mg/dl; con diabete noto da un anno, trattato con associazione preconstituita glibenclamide + metformina (2,5 + 400 mg) 1 c x 2. Non complicanze, altri parametri nella norma. Qual è la scelta terapeutica che metti in atto?

Utilizzo delle singole classi di farmaci riportate singolarmente indipendentemente da associazioni



Met= metformina; SU= Sulfanilurea; Glin= Glinide; Glit= Glitazone; DPP-IV i= inibitori del DPP-IV; Exe= Exenatide; Ins Bas= Insulina Basale; Ins SPG= Insulina secondo profilo glicemico; Edu= Intervento educativo su alimentazione e attività fisica

Tabella 1. Confronto tra le caratteristiche degli intervistati che hanno indicato una preferenza diversa rispetto alla metformina rispetto a quelli che hanno scelto tale farmaco:

USO DI METFORMINA			
	SI	NO	p
Maschi (%)	60.1	56.1	0.44
Età media (\pm ds)	51.3 \pm 7.6	50.2 \pm 8.3	0.33
Area			
Nord (%)	40.5	33.6	0.38
Centro (%)	16.1	19.6	
Sud (%)	43.4	46.7	
Apicale del servizio (%)	51.0	51.4	0.94
Collocazione			
Ospedaliero (%)	66.5	61.7	0.13
Territoriale (%)	29.8	37.4	
Universitario (%)	3.7	0.9	
Specializzazione			
Diabetologo (%)	75.9	79.4	0.50
Endocrinologo (%)	7.2	8.4	
Geriatra (%)	1.2	0	
Internista (%)	15.6	12.1	

Tabella 2. Distribuzione di TUTTE le possibili combinazioni di trattamento indicate dagli intervistati per il caso A:

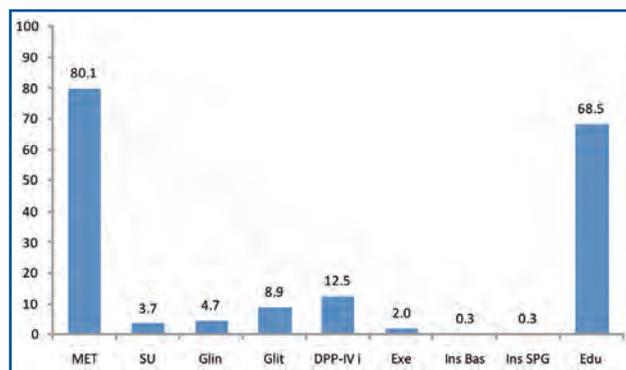
Associazione	N	%
Edu	5	0.84
Ins SPG	2	0.34
Ins SPG+ Edu	2	0.34
Ins bas	23	3.88
Ins bas + Edu	17	2.87
Ins bas + Ins SPG + Edu	3	0.51
Exe	12	2.02
Exe + Edu	10	1.69
DPP-IV i	8	1.35
DPP-IV i + Edu	3	0.51
DPP-IV i + Exe + Edu	1	0.17
Glitazonico	9	1.52
Glitazonico + Edu	5	0.84
Glitazonico + Ins bas + Edu	1	0.17
Glitazonico +Exe	1	0.17
Glitazonico + DPP-IV i + Exe	1	0.17
Glitazonico + DPP-IV i + Exe + Ins bas + Ins	1	0.17
SPG + Edu		
Glinide	1	0.17
SU	1	0.17
SU + Edu	1	0.17
Met	31	5.23
Met + Edu	104	17.54
Met + Ins SPG	2	0.34
Met + Ins SPG + Edu	5	0.84
Met + Ins bas	12	2.02
Met + Ins bas + Edu	46	7.76

Tabella 2. Segue

Associazione	N	%
Met + Exe	16	2.7
Met + Exe + Edu	27	4.55
Met + Exe + Ins SPG + Edu	1	0.17
Met + DPP-IV i	16	2.7
Met + DPP-IV i + Edu	47	7.93
Met + DPP-IV i + Ins bas + Edu	1	0.17
Met + Glit	17	2.87
Met + Glit + Edu	45	7.59
Met + Glit + Exe	1	0.17
Met + Glit + Exe + Edu	2	0.34
Met + Glit + DPP-IV i	3	0.51
Met + Glit + DPP-IV i + Edu	2	0.34
Met + Glit + DPP-IV i + Exe + Edu	2	0.34
Met + Glit + DPP-IV i + Exe + Ins bas + Edu	1	0.17
Met + Glin	4	0.67
Met + Glin + Edu	14	2.36
Met + Glin + Ins bas	2	0.34
Met + Glin + Ins bas + Edu	7	1.18
Met + Glin + Exe + Edu	3	0.51
Met + Glin + DPP-IV i	2	0.34
Met + Glin + DPP-IV i + Edu	1	0.17
Met + Glin + Glit	2	0.34
Met + Glin + Glit + Edu	4	0.67
Met + SU	14	2.36
Met + SU + Edu	32	5.4
Met + SU + Ins bas	5	0.84
Met + SU + Ins bas + Edu	5	0.84
Met + SU + Exe + Edu	1	0.17
Met + SU + DPP-IV i	1	0.17
Met + SU + DPP-IV i + Edu	1	0.17
Met + SU + Glit	4	0.67
Met + SU + Glit + Edu	3	0.51

Caso B. Prendi in carico un paziente di 62 anni con BMI 28,3; HbA1c 7,3%; glicemia 130mg/dl; con diabete noto da un anno, trattato con associazione precostituita glibenclamide + metformina (2,5 + 400 mg) 1 c x 2. Non complicanze, altri parametri nella norma. Qual è la scelta terapeutica che metti in atto in prima battuta?

Utilizzo delle singole classi di farmaci riportate singolar-



mente indipendentemente da associazioni
 Met= metformina; SU= Sulfanilurea; Glin= Glinide; Glit= Glitazone; DPP-IV i= inibitori del DPP-IV; Exe= Exenatide; Ins Bas= Insulina Basale; Ins SPG= Insulina secondo profilo glicemico; Edu

= Intervento educativo su alimentazione e attività fisica

Tabella 3. Confronto tra le caratteristiche degli intervistati che hanno indicato una preferenza diversa rispetto alla metformina rispetto a quelli che hanno scelto tale farmaco:

	USO DI METFORMINA		
	SI	NO	p
Maschi (%)	58.3	63.6	0.30
Età media (±ds)	51.3 ± 7.6	50.3 ± 7.9	0.17
Area			
Nord (%)	39.2	39.8	0.98
Centro (%)	16.6	16.9	
Sud (%)	44.2	43.2	
Apicale del servizio (%)	54.1	39.0	0.003
Collocazione			
Ospedaliero (%)	65.7	65.3	0.88
Territoriale (%)	31.0	32.2	
Universitario (%)	3.3	2.5	
Specializzazione			
Diabetologo (%)	78.9	66.9	0.03
Endocrinologo (%)	6.3	11.9	
Geriatra (%)	1.1	0.9	
Internista (%)	13.7	20.3	

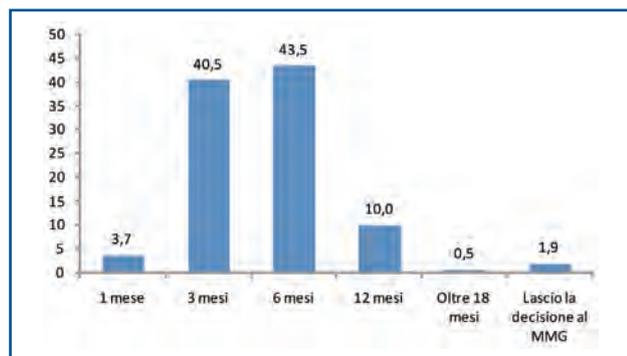
Tabella 4. Distribuzione di TUTTE le possibili combinazioni di trattamento indicate dagli intervistati per il caso B:

Associazione	N	%
Edu	81	13.66
Ins SPG	1	0.17
Ins SPG+ Edu	1	0.17
Exe	1	0.17
Exe + Edu	3	0.51
DPP-IV i	8	1.35
DPP-IV i + Edu	6	1.01
Glitazonico	7	1.18
Glitazonico + Edu	4	0.67
Glitazonico +Exe	1	0.17
Glinide	1	0.17
Glinide + Edu	1	0.17
SU	2	0.34
SU + Edu	1	0.17
Met	107	18.04
Met + Edu	223	37.61
Met + Ins bas + Edu	2	0.34
Met + Exe	1	0.17
Met + Exe + Edu	5	0.84
Met + DPP-IV i	26	4.38
Met + DPP-IV i + Edu	29	4.89
Met + Glit	13	2.19
Met + Glit + Edu	18	3.04
Met + Glit + Exe + Edu	1	0.17

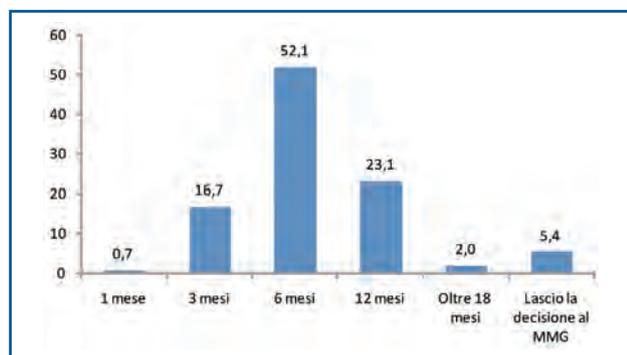
Tabella 4. Segue

Met + Glit + DPP-IV i	3	0.51
Met + Glit + DPP-IV i + Edu	2	0.34
Met + Glin	7	1.18
Met + Glin + Edu	16	2.7
Met + Glin + Glit	2	0.34
Met + Glin + Glit + Edu	1	0.17
Met + SU	7	1.18
Met + SU + Edu	11	1.85
Met + SU + Glit + Edu	1	0.17

Domanda 1: Se il paziente del caso A raggiunge un buon compenso (anche dopo più visite), dopo quanto tempo lo riprogrammi per un controllo in Diabetologia?



Domanda 2: Se il paziente del caso B raggiunge un buon compenso (anche dopo più visite), dopo quanto tempo lo riprogrammi per un controllo in Diabetologia?



Domanda 3: Nel caso di un paziente che viene al Servizio per la prima volta, ordina (numerandole da 1 la più importante a 6 la meno importante) le priorità da gestire:

Classifica della priorità

Valori medi più bassi indicano che la priorità è stata più spesso indicata nelle prime posizioni della graduatoria e, quindi, è percepita come più importante.

Priorità	Media+DS
Far comprendere la malattia	1.86±1.40
Ottimizzare HbA1c	2.88±1.33
Educare il paziente all'autogestione	3.07±1.68
Evitare aumento di peso	4.37±1.36
Evitare ipo-	4.40±1.32
Ottimizzare lipidi e pressione	4.42±1.30

Relativamente alla domanda 3, avresti altra/e priorità da indicare? Se sì, indicala/e (testo libero):

- 60 intervistati (10.1 %) ha indicato come altra priorità l'anamnesi e la programmazione di un regolare follow-up delle complicanze.
- Altre priorità segnalate al di fuori delle 6 priorità previste riguardavano: Coinvolgimento/comprendimento del contesto familiare; Coinvolgimento del MMG/definizione dei percorsi assistenziali; Fumo.
- 5 intervistati consideravano ugualmente prioritari i sei punti previsti.
- Solo un intervistato ha citato il concetto di "memoria metabolica" e l'importanza di un intervento tempestivo.

Domanda 4: Nel caso di un paziente che viene al Servizio per la prima volta, ordina (numerandole da 1 la più importante a 6 la meno importante) le criticità da gestire:

Classifica delle criticità:

Valori medi più bassi indicano che la criticità è stata più spesso indicata nelle prime posizioni della graduatoria e, quindi, è percepita come più importante.

Criticità	Media+DS
Carenza di tempo	2.52±1.64
Difficoltà nella prenotazione per controllo a breve termine	3.41±1.73
Burocrazia (registrazioni, ricette, piani terapeutici)	3.44±1.52
Mancanza (o scarsità) di un team professionale nell'educare	3.75±1.64
Resistenze e incomprensioni del paziente	3.85±1.72
Mancanza (o scarsità) di altra figura professionale nell'addestrare alla terapia e/o all'automonitoraggio	4.03±1.57

Relativamente alla domanda 4, avresti altra/e priorità da indicare? Se sì, indicala/e (testo libero):

- 22 intervistati (3.7 %) ha indicato come altra criticità la mancanza di spazi e materiali per l'ottimizzazione del processo assistenziale.
- 15 intervistati hanno identificato come critica la condivisione della gestione del paziente con altre figure mediche (MMG, cardiologo, ecc.).
- 11 intervistati (1.9 %) hanno indicato come altri punti critici in aggiunta a quelli proposti nel questionario : uno scarso riconoscimento economico per l'erogazione di alcune prestazioni (per esempio telemedicina e lavoro straordinario) e un'eccessiva interferenza della politica.
- 3 intervistati hanno evidenziato la difficoltà nella gestione dei pazienti stranieri e la necessità di un mediatore culturale.

Differenze per macroarea

Come già evidenziato, su 593 partecipanti alla compilazione del questionario 233 (39.3%) erano del Nord, 99 (16.7%) erano del Centro e 261 (44%) erano del Sud e Isole.

Tabella 5. Caratteristiche degli intervistati per macroarea.

Caratteristiche	NORD	CENTRO	SUD	p
Maschi (%)	54.1	60.6	63.6	0.095
Età media (\pm ds)	50.5 + 8.2	51.5 + 7.5	51.5 + 7.4	0.44
Apicale del servizio (%)	43.4	40.4	62.1	<0.0001
Collocazione				
Ospedaliero (%)	83.7	69.7	47.9	<0.0001
Territoriale (%)	15.0	22.2	49.0	
Universitario (%)	1.3	8.1	3.1	
Medici (mediana + range interquartile)	3 (2-4)	4 (2-5)	3 (1-5)	<0.0001
Infermieri (mediana + range interquartile)	4 (2-6)	3 (2-6)	2 (1-4)	<0.0001
Dietisti (mediana + range interquartile)	1 (0-1)	1 (0-2)	0 (0-1)	<0.0001
Specializzazione				
Diabetologo (%)	75.1	71.7	79.7	0.0025
Endocrinologo (%)	3.9	9.1	10.0	
Geriatra (%)	2.2	0	0.3	
Internista (%)	18.9	19.2	10.0	

Con riferimento al caso A, la percentuale di intervistati che non ha scelto la metformina era il 15.5% al Nord, il 21.2% al Centro ed il 19.2% al Sud e Isole ($p=0.3771$).

Con riferimento al caso B, la percentuale di intervistati che non ha scelto la metformina era il 20.2% al Nord, il 20.2% al Centro ed il 19.5% al Sud e Isole ($p=0.9814$).

Domanda 1: Se il paziente del caso A raggiunge un buon compenso (anche dopo più visite), dopo quanto tempo lo riprogrammi per un controllo in Diabetologia? nella sottostante tabella è riportata una sottoanalisi per macroaree.

Domanda 2: Se il paziente del caso B raggiunge un buon compenso (anche dopo più visite), dopo quanto tempo lo riprogrammi per un controllo in Diabetologia? nella sottostante tabella è riportata una sottoanalisi per macroaree.

Domanda 3: Nella sottostante tabella è riportata la classifica (Media \pm DS) per macroarea delle 6 priorità indicate.

Priorità	Nord	Centro	Sud e Isole	p
Far comprendere la malattia	1.75 \pm 1.23	2.04 \pm 1.60	1.9 \pm 1.46	0.61
Ottimizzare HbA1c	2.85 \pm 1.30	2.82 \pm 1.32	2.39 \pm 1.35	0.61
Educare il paziente all'autogestione	3.12 \pm 1.70	2.99 \pm 1.70	3.05 \pm 1.67	0.71
Ottimizzare lipidi e pressione	4.32 \pm 1.29	4.32 \pm 1.30	4.55 \pm 1.31	0.08
Evitare ipo-	4.44 \pm 1.32	4.39 \pm 1.28	4.36 \pm 1.34	0.81
Evitare aumento di peso	4.52 \pm 1.34	4.24 \pm 1.38	4.22 \pm 1.36	0.04

La differenza tra intervistati delle diverse macroaree nei valori assegnati alle priorità è risultata essere significativa ($p=0.04$) solo per la "Evitare aumento di peso". Tuttavia, è importante sottolineare che l'ordine assegnato è del tutto sovrapponibile per i primi tre temi proposti e le differenze sono minime per gli altri tre.

Domanda 4

Nella sottostante tabella è riportata la classifica (Media \pm DS) per macroarea delle 6 criticità indicate.

Criticità	Nord	Centro	Sud e Isole	p
Carenza di tempo	2.12 \pm 1.39	2.76 \pm 1.72	2.78 \pm 1.75	<0.0001
Difficoltà nella prenotazione per controllo a breve termine	3.14 \pm 1.70	3.23 \pm 1.69	3.71 \pm 1.73	0.0006
Burocrazia (registrazioni, ricette, piani terapeutici)	3.39 \pm 1.49	3.29 \pm 1.57	3.55 \pm 1.52	0.2387
Mancanza (o scarsità) di un team professionale nell'educare	4.01 \pm 1.60	3.91 \pm 1.71	3.46 \pm 1.60	0.0005
Resistenze e incomprensioni del paziente	4.03 \pm 1.59	3.76 \pm 1.76	3.74 \pm 1.81	0.2314
Mancanza (o scarsità) di altra figura professionale nell'addestrare alla terapia e/o all'automonitoraggio	4.32 \pm 1.48	4.05 \pm 1.47	3.75 \pm 1.63	0.0005

La differenza tra intervistati delle diverse macroaree è risultata essere significativa per le criticità "Carenza di tempo", "Difficoltà nella prenotazione per controllo a breve termine", "Mancanza (o scarsità) di altra figura professionale nell'addestrare alla terapia e/o all'automonitoraggio" e "Mancanza (o scarsità) di un team professionale nell'educare". Tuttavia è importante sottolineare che anche nel caso delle criticità l'ordine assegnato ai diversi temi non è molto dissimile nelle diverse aree, nonostante la diversa organizzazione dell'assistenza.

Commenti e conclusioni finali

Nelle differenze tra macroaree questa indagine evidenzia come l'organizzazione in team, prevalentemente ospedaliera, con presenza di figure professionali non mediche, sia predominante nel Nord mentre al Sud sembra prevalere il modello organizzativo del medico territoriale con limitata disponibilità di altri operatori professionali di supporto. Molte delle differenze rilevate in questo questionario sono verosimilmente riconducibili a queste differenze organizzative.

In tema di trattamento emerge come attualmente predomini l'opinione di trattare con metformina a dosi adeguate anche in caso di compenso scadente ($HbA1c > 8,5\%$) persistente da mesi. In questi pazienti, l'uso d'insulina per una rapida correzione è proposto solo da un quarto degli intervistati, percentuale non trascurabile, ma minoritaria. Il messaggio di insulinizzazione iniziale, per raggiungere rapidamente il target glicemico, ed eventualmente proseguire con ipoglicemizzanti orali, non è per ora accettato in modo maggioritario.

Tendono a ricontrollare il paziente con intervalli più lunghi (> 12 mesi) i medici del Nord e gli ospedalieri, sia per i pazienti più scompensati (caso A) sia per quelli in discreto controllo (caso B). L'influenza del modello organizzativo, la maggiore dimestichezza con programmi di cogestione con la Medicina Generale ha qui certamente un ruolo determinante.

Interessante è il rilievo che la conoscenza e l'accettazione della malattia e l'educazione del paziente sono riportate come priorità senza differenze per macroarea e per modello organizzativo. Tuttavia, quando si va all'analisi delle criticità, spicca come l'organizzazione territoriale del meridione sia quella che più avverte la mancanza di figure professionali non mediche di supporto per l'istruzione e l'educazione del paziente. Sostanzialmente poco sentite sono le limitazioni del rischio di ipoglicemia e di aumento di peso del paziente che, invece, ultimamente vengono spesso sottolineate dall'industria come elementi a favore di nuovi agenti terapeutici.

Tra le criticità, al primo posto si collocano quelle dovute alla mancanza di tempo, seguite da quelle ascrivibili alla mancanza del personale. Ultime e distaccate sono quelle attribuibili alle difficoltà di rapporto con il paziente che, evidentemente, non è sentito come un problema rilevante.

In sintesi il messaggio che si ricava da questa prima analisi è che non vi sono grandi differenze ascrivibili al modello organizzativo, o alla specializzazione, nell'impostazione del trattamento farmacologico e nel peso dato all'educazione del paziente. Per contro, nei tempi di riprenotazione e di conseguenza nell'affidamento concordato o "per necessità" del paziente alla medicina generale, è rilevabile l'influenza della diabetologia organizzata a livello ospedaliero più tipica del Nord.

Il vissuto della mancanza di team professionale di figure di supporto non medico emerge nettamente nell'organizzazione territoriale del Sud.

BIBLIOGRAFIA

1. Nathan DM, Lachin J, Cleary P, Orchard T, Brillon DJ, Backlund JY, O'Leary DH, Genuth S; Diabetes Control and Complications Trial; Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2005 Dec 22;353(25):2643-53.
2. Hollman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359:1577-1589.
3. De Micheli A. Italian standards for diabetes mellitus 2007: executive summary Diabete Italia, AMD Associazione Medici Diabetologi, SID Società Italiana di Diabetologia. *Acta Diabetol* 2008;45:107-127
4. Weng J, Li Y, Xu W, Shi L, Zhang Q, Zhu D, Hu Y, Zhou Z, Yan X, Tian H, Ran X, Luo Z, Xian J, Yan L, Li F, Zeng L, Chen Y, Yang L, Yan S, Liu J, Li M, Fu Z, Cheng H. Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. *Lancet.* 2008 May 24;371(9626):1753-60.
5. Chen HS, Wu TE, Jap TS, Hsiao LC, Lee SH, Lin HD. Beneficial effects of insulin on glycemic control and beta-cell function in newly diagnosed type 2 diabetes with severe hyperglycemia after short-term intensive insulin therapy. *Diabetes Care.* 2008 Oct;31(10):1927-32. Epub 2008 Jun 12.



Subito News

Aterosclerosi coronarica e compenso glicemico: agire "subito"

A cura di Giacoma Di Vieste e Antonino Di Benedetto
Dipartimento di Medicina Interna, AOU
G. Martino adibenedetto@unime.it



Lo studio "Glycaemic status influences the nature and severity of coronary artery disease" pubblicato online su Diabetologia del 14 Gennaio 2010 a cura di C. Berry et al. ha l'obiettivo di valutare la severità e la progressione dell'aterosclerosi coronarica in pazienti con alterata glicemia a digiuno (IFG).

Lo studio evidenzia come in una casistica di 426 pazienti (53% normoglicemici, 28% con IFG e 19% diabetici), la glicemia a digiuno e, ancor di più, l'HbA1c correlano con le dimensioni della placca, la progressione dell'aterosclerosi ed il rimodellamento coronarico nel tempo.

È noto che individui con IFG hanno un rischio cardiovascolare aumentato, ma in questa categoria di pazienti non è stata mai valutata la severità e la progressione dell'aterosclerosi coronarica.

Lo studio angiografico è il metodo standard per la valutazione della CAD (CoronaryArteryDisease), ma è limitato nel valutare la distribuzione e l'estensione di tale patologia. Infatti l'angiografia mostra il lume vasale come una silhouette, una prospettiva che non può da sola rappresentare la complessa natura eccentrica della coronaropatia.

Invece, la metodica utilizzata in questo studio, l'ultrasonografia intravascolare (IVUS), è una tecnica in grado di fornire immagini tomografiche delle strutture vascolari, di rappresentare direttamente l'area luminale, l'architettura della parete ed i suoi componenti. Inoltre, fornisce informazioni qualitative per ciò che concerne il rischio di progressione ed instabilizzazione della placca stessa. Ad oggi gli studi che hanno valutato con l'ausilio IVUS i rapporti fra glicemia e CAD hanno una limitata casistica, mancano

di immagini seriate e non prevedono un gruppo di controllo di pazienti non diabetici.

Scopo dello studio è stato quello di definire le caratteristiche della CAD in soggetti con IFG, diabete mellito o normotolleranza glucidica, effettuando un'analisi retrospettiva dei partecipanti ad un trial clinico che si erano sottoposti a seriate misurazioni con IVUS. Gli autori hanno ipotizzato che potesse esistere una relazione graduale fra lo stato glicemico, la severità dell'ateroma ed il rimodellamento coronarico. I pazienti facevano parte del trial A-PLUS, uno studio clinico multicentrico, randomizzato e controllato, atto a valutare l'efficacia di Avasimibe (inibitore dell'enzima ACAT:acylCoA:colesterolaciltrasferasi) sulla progressione delle placche aterosclerotiche coronariche, valutata mediante ultrasonografia intravasale. Sono stati reclutati in 25 centri 525 pazienti che hanno eseguito una ultrasonografia intravasale all'ingresso nello studio. Fra questi, 426 hanno ripetuto l'esame ed hanno effettuato una valutazione del metabolismo glucidico mediante dosaggio di HbA1c e glicemia a digiuno. I pazienti con diabete mellito, IFG o normotolleranza glucidica erano distribuiti in modo equo tra i gruppi di trattamento.

Gli endpoint ultrasonografici erano: 1) volume della placca, volume del lume vasale, volume totale del vaso, volume in percentuale dell'ateroma al basale ed al follow-up; 2) le variazioni di questi parametri nel tempo

Risultati. 1) Dalla valutazione ottenuta, è stato rilevato che la percentuale massima dell'area dell'ateroma ed il volume della placca erano maggiori nei soggetti diabetici, sia al basale che al follow-up, rispetto ai soggetti normoglicemici o con alterata glicemia a digiuno.

2) L'area minima del lume, che costituisce un indice di rimodellamento vasale, era più ristretta nei soggetti diabetici e correlava, oltre che con il diabete, anche con il sesso femminile e con la terapia antipertensiva praticata.

3) Sia la glicemia a digiuno che l'HbA1c correlavano positivamente in tutti i gruppi di pazienti con la massima percentuale di area dell'ateroma, con l'area media della placca, con il volume percentuale dell'ateroma e negativamente, sia al basale che al follow-up, con l'area minima del lume.

4) Il cambiamento dell'area media della placca correlava con le variazioni dell'area del lume nei soggetti normoglicemici ed in quelli con IFG, ma non nei pazienti diabetici. Tale meccanismo era influenzato dalla severità della percentuale dell'ateroma, a sua volta dipendente dallo sta-

to glicemico. Nei soggetti diabetici, essendo già presente al basale una placca di volume aumentato, viene a perdersi la relazione tra estensione della placca ed area del lume; inoltre il meccanismo protettivo di rimodellamento vascolare non è efficace, a causa probabilmente di una aumentata fibrosi extracellulare.

Conclusioni

Fino ad oggi gli studi che hanno valutato i rapporti fra livelli glicemici e CAD presentavano molti limiti, non fornendo esami seriati o non prevedendo un gruppo di controllo di pazienti non diabetici.

Questo è il primo studio in grado di fornire informazioni ultrasonografiche sul volume e sulla progressione dell'ateroma coronarico in pazienti con IFG.

Lo studio evidenzia una stretta correlazione tra glicemia a digiuno (e l'HbA1c) e dimensioni della placca, progressione dell'aterosclerosi e rimodellamento coronarico nel tempo, valutati mediante metodica IVUS. Questi risultati dimostrano come una precoce diagnosi di diabete mellito ed IFG ed un tempestivo intervento terapeutico possano essere fondamentali per prevenire lo sviluppo e la progressione della patologia coronarica.

Messaggio chiave. Per attenuare la progressione dell'aterosclerosi coronarica in pazienti con IFG occorre agire SUBITO!

BIBLIOGRAFIA

1. Glycaemic status influences the nature and severity of coronary artery disease. Berry C, Noble S, Grégoire JC, Ibrahim R, Levesque S, Lavoie MA, L'Allier PL e Tardif JC. Published online: 14 January 2010 *Diabetologia*

Intervento tempestivo per preservare la funzione beta cellulare

A cura di Giacoma Di Vieste
e Antonino Di Benedetto
Dipartimento di Medicina Interna, AOU
G. Martino adibenedetto@unime.it



Lo studio pubblicato sul "Journal of Molecular Endocrinology" (Maggio 2010) a cura di Dubois et al. "Glucose inhibits angiogenesis of isolated human pancreatic islets" si basa sull'ipotesi che elevate concentrazioni di glucosio possano alterare diversi fattori implicati nel processo di angiogenesi delle isole pancreatiche, così da contribuire all'esaurimento funzionale delle beta cellule. Obiettivo dello studio è stato quello di valutare gli effetti di concentrazioni normali o alte di glucosio su cellule endoteliali insulari e su beta cellule.

L'importante network di capillari sanguigni che circonda le isole di Langerhans è una componente fondamentale nella regolazione paracrina e negli scambi nutrizionali fra i vari tessuti coinvolti nel metabolismo glucidico, essendo di con-

sequenza essenziale per la funzione beta cellulare. È noto che nella malattia diabetica la risposta angiogenica all'ischemia differisce a seconda del tessuto considerato: eccessiva in alcuni organi come la retina, difettosa in altri come il miocardio. Tale meccanismo risulta controllato da diversi fattori pro- o anti- angiogenici strettamente coordinati fra loro. Diverse evidenze hanno suggerito che nel diabete mellito tipo 2 ci possa essere un'alterazione del processo di angiogenesi che coinvolga anche il pancreas endocrino.

Allo scopo di valutare gli effetti del glucosio sulle cellule endoteliali insulari e sulle beta cellule sono state studiate isole pancreatiche umane provenienti da otto distinti donatori, poste in coltura per 96 ore in presenza di concentrazioni di glucosio fisiologiche (99 mg/dl) o elevate (300 mg/dl). Tale modello risulta interessante per lo studio in vitro dell'angiogenesi insulare: l'isolamento delle isole pancreatiche tramite digestione enzimatica distrugge le connessioni vascolari insulari ed il network microvascolare; sono necessarie adeguate condizioni colturali e fattori di crescita per ricostituire tale sistema. Dal campione in coltura è stata effettuata l'estrazione dell'mRNA e la quantificazione delle proteine prodotte, focalizzando l'interesse sull'espressione del gene del Vascular Endothelial Growth Factor-A (VEGF-A) e dei geni che codificano per proteine che interferiscono con il legame del VEGF-A con il suo recettore VEGFR2, quali la trombospodina 1 (TSP1) e l'inibitore tissutale della metallo proteinasi 3 (TIMP3). Sono stati studiati i diversi componenti del sistema renina-angiotensina locale, importante regolatore della struttura e funzione insulare attraverso la regolazione del flusso sanguigno, come l'angiotensinogeno (AGT), il recettore 1 dell'angiotensina (AT1R) e l'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) valutandone l'espressione genica.

Risultati. 1) Per valutare se il glucosio avesse la capacità di modulare il numero di cellule endoteliali sono stati effettuati studi di immunofluorescenza indiretta che hanno dimostrato una forte riduzione delle cellule CD31+ (in rosso) nel campione incubato ad elevate concentrazioni di glucosio (Figura 1B).

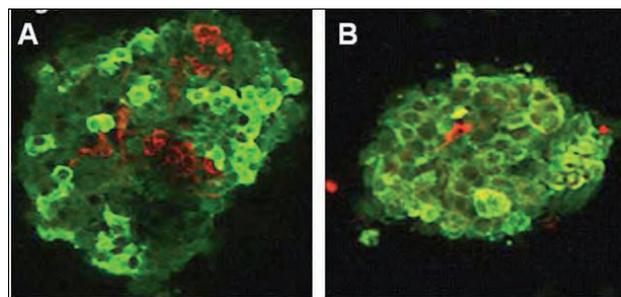


Figura 1.

2) Nello stesso campione, è stato osservato una ridotta espressione del gene che codifica per il VEGF-A (20%, $p=0.05$) ed un' aumentata espressione del gene per il TSP (17%, $p=0.04$) e AGT (37%, $p=0.01$). L'espressione degli altri geni esaminati non risultava statisticamente differente paragonando i due campioni in esame.

3) È stata effettuata l'analisi del proteoma delle cellule in coltura, che ha evidenziato come l'esposizione ad alte concentrazioni di glucosio alteri i livelli di molteplici proteine pro-angiogeniche e incrementi l'espressione di diversi fattori anti- angiogenici, in linea con l'analisi sull'espressione genica (Tabella 1). In aggiunta si è osservata una riduzione

to glicemico. Nei soggetti diabetici, essendo già presente al basale una placca di volume aumentato, viene a perdersi la relazione tra estensione della placca ed area del lume; inoltre il meccanismo protettivo di rimodellamento vascolare non è efficace, a causa probabilmente di una aumentata fibrosi extracellulare.

Conclusioni

Fino ad oggi gli studi che hanno valutato i rapporti fra livelli glicemici e CAD presentavano molti limiti, non fornendo esami seriati o non prevedendo un gruppo di controllo di pazienti non diabetici.

Questo è il primo studio in grado di fornire informazioni ultrasonografiche sul volume e sulla progressione dell'ateroma coronarico in pazienti con IFG.

Lo studio evidenzia una stretta correlazione tra glicemia a digiuno (e l'HbA1c) e dimensioni della placca, progressione dell'aterosclerosi e rimodellamento coronarico nel tempo, valutati mediante metodica IVUS. Questi risultati dimostrano come una precoce diagnosi di diabete mellito ed IFG ed un tempestivo intervento terapeutico possano essere fondamentali per prevenire lo sviluppo e la progressione della patologia coronarica.

Messaggio chiave. Per attenuare la progressione dell'aterosclerosi coronarica in pazienti con IFG occorre agire SUBITO!

BIBLIOGRAFIA

1. Glycaemic status influences the nature and severity of coronary artery disease. Berry C, Noble S, Grégoire JC, Ibrahim R, Levesque S, Lavoie MA, L'Allier PL e Tardif JC. Published online: 14 January 2010 *Diabetologia*

Intervento tempestivo per preservare la funzione beta cellulare

A cura di Giacoma Di Vieste
e Antonino Di Benedetto
Dipartimento di Medicina Interna, AOU
G. Martino adibenedetto@unime.it



Lo studio pubblicato sul "Journal of Molecular Endocrinology" (Maggio 2010) a cura di Dubois et al. "Glucose inhibits angiogenesis of isolated human pancreatic islets" si basa sull'ipotesi che elevate concentrazioni di glucosio possano alterare diversi fattori implicati nel processo di angiogenesi delle isole pancreatiche, così da contribuire all'esaurimento funzionale delle beta cellule. Obiettivo dello studio è stato quello di valutare gli effetti di concentrazioni normali o alte di glucosio su cellule endoteliali insulari e su beta cellule.

L'importante network di capillari sanguigni che circonda le isole di Langerhans è una componente fondamentale nella regolazione paracrina e negli scambi nutrizionali fra i vari tessuti coinvolti nel metabolismo glucidico, essendo di con-

sequenza essenziale per la funzione beta cellulare. È noto che nella malattia diabetica la risposta angiogenica all'ischemia differisce a seconda del tessuto considerato: eccessiva in alcuni organi come la retina, difettosa in altri come il miocardio. Tale meccanismo risulta controllato da diversi fattori pro- o anti- angiogenici strettamente coordinati fra loro. Diverse evidenze hanno suggerito che nel diabete mellito tipo 2 ci possa essere un'alterazione del processo di angiogenesi che coinvolga anche il pancreas endocrino.

Allo scopo di valutare gli effetti del glucosio sulle cellule endoteliali insulari e sulle beta cellule sono state studiate isole pancreatiche umane provenienti da otto distinti donatori, poste in coltura per 96 ore in presenza di concentrazioni di glucosio fisiologiche (99 mg/dl) o elevate (300 mg/dl). Tale modello risulta interessante per lo studio in vitro dell'angiogenesi insulare: l'isolamento delle isole pancreatiche tramite digestione enzimatica distrugge le connessioni vascolari insulari ed il network microvascolare; sono necessarie adeguate condizioni colturali e fattori di crescita per ricostituire tale sistema. Dal campione in coltura è stata effettuata l'estrazione dell'mRNA e la quantificazione delle proteine prodotte, focalizzando l'interesse sull'espressione del gene del Vascular Endothelial Growth Factor-A (VEGF-A) e dei geni che codificano per proteine che interferiscono con il legame del VEGF-A con il suo recettore VEGFR2, quali la trombospondina 1 (TSP1) e l'inibitore tissutale della metalloproteinasi 3 (TIMP3). Sono stati studiati i diversi componenti del sistema renina-angiotensina locale, importante regolatore della struttura e funzione insulare attraverso la regolazione del flusso sanguigno, come l'angiotensinogeno (AGT), il recettore 1 dell'angiotensina (AT1R) e l'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) valutandone l'espressione genica.

Risultati. 1) Per valutare se il glucosio avesse la capacità di modulare il numero di cellule endoteliali sono stati effettuati studi di immunofluorescenza indiretta che hanno dimostrato una forte riduzione delle cellule CD31+ (in rosso) nel campione incubato ad elevate concentrazioni di glucosio (Figura 1B).

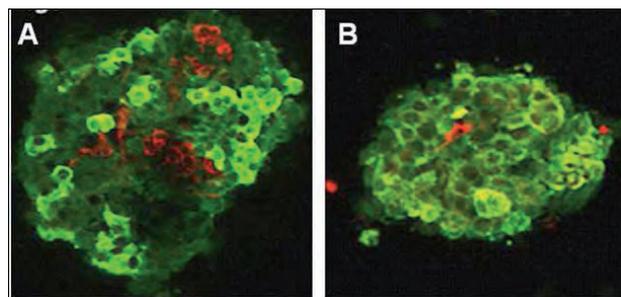


Figura 1.

2) Nello stesso campione, è stato osservato una ridotta espressione del gene che codifica per il VEGF-A (20%, $p=0.05$) ed un' aumentata espressione del gene per il TSP (17%, $p=0.04$) e AGT (37%, $p=0.01$). L'espressione degli altri geni esaminati non risultava statisticamente differente paragonando i due campioni in esame.

3) È stata effettuata l'analisi del proteoma delle cellule in coltura, che ha evidenziato come l'esposizione ad alte concentrazioni di glucosio alteri i livelli di molteplici proteine pro-angiogeniche e incrementi l'espressione di diversi fattori anti- angiogenici, in linea con l'analisi sull'espressione genica (Tabella 1). In aggiunta si è osservata una riduzione

dell'espressione di proteine coinvolte nel mantenimento dell'integrità della matrice cellulare (MMP-9, MCP1).

Tabella 1. Regolazione dell'espressione dei fattori di crescita pro e anti- angiogenici espressi da cellule insulari umane poste in coltura ad elevate (300 mg/dl) concentrazioni di glucosio. I risultati sono espressi in % rispetto al gruppo di controllo posto in coltura a 99 mg/dl di glucosio.

Significatività statistica: * p<0.05 ** p<0.01

Fattori pro-angiogenici	Riduzione in %	Fattori pro-angiogenici	Incremento in %
FGF-4	41±17**	Endoglin	31±40*
HGF	21±17*	Endostatin	63±41*
MCP-1	21±22*	IGFBP-1	63±24**
MMP-9	18±18*	Maspin	98±64*
Prolactin	25±16**	TSP-1	70±66*
VEGF	42±20**	Vasohibin	38±43**

Conclusioni. Questo studio dimostra come l'esposizione ad elevate concentrazioni di glucosio alteri il processo di angiogenesi del pancreas, deprimendo la produzione di fattori di crescita pro- angiogenici e stimolando quella di fattori anti- angiogenici. Ne risulta una riduzione del numero di cellule endoteliali ed un'alterazione del network microvascolare, indispensabile per il mantenimento della citoarchitettura e della ottimale funzione insulare. A lungo termine, dunque, l'iperglicemia cronica, agendo tramite i meccanismi sopra citati, potrebbe esacerbare l'esaurimento funzionale delle beta cellule.

Al fine di preservare nel tempo il sistema microvascolare insulare e la funzione beta cellulare residua occorre identificare precocemente condizioni di iperglicemia cronica ed instaurare tempestivamente una terapia adeguata che punti al raggiungimento di target glicemici ottimali fin dalle prime fasi della malattia.

Messaggio chiave. Per preservare nel tempo la citoarchitettura e la funzione beta cellulare occorre agire SUBITO!

BIBLIOGRAFIA

1. Dubois S, Madec AM, Mesnier A, Armanet M, Chikh K, Berney T, Thivolet C. Glucose inhibits angiogenesis of isolated human pancreatic islets. *J Mol Endocrinol.* 2010 May 26.

Trattamento insulinico intensivo nel DM tipo 1? Meglio SUBITO!

A cura di Gennaro Clemente
Istituto di Scienze dell'Alimentazione del CNR - IRPPS - Avellino
gennato.clemente@cnr.it



Adolescents”, pubblicato su *Diabetes* 59 - maggio 2010, esamina la differenza della persistenza degli effetti benefici della terapia insulinica intensiva, tra adulti e adolescenti, in un follow-up a 10 anni dal termine del DCCT.

Infatti il DCCT/EDIC ha dimostrato chiaramente come i pazienti trattati con terapia intensiva per un periodo medio di 6,5 anni, che ottenevano una rapida e duratura riduzione dell'HbA1c il più vicino possibile a valori normali, presentassero una marcata riduzione di insorgenza e progressione di retinopatia (RD) e di microalbuminuria, sia nella coorte dei 1055 (18-39 anni) partecipanti adulti, sia in quella dei 156 adolescenti (13-17 anni).

Il disegno ed il metodo del DCCT, trial multicentrico randomizzato e controllato, in breve, confrontava la comparsa e la progressione delle complicanze nei soggetti affetti da diabete tipo 1 (T1D) randomizzati in due gruppi, uno in terapia intensiva (IT) e l'altro in terapia convenzionale (CON).

Nel 1994, 1375 soggetti che avevano partecipato al DCCT venivano arruolati nell'EDIC Study, uno studio di follow-up osservazionale del DCCT. Annualmente veniva valutata la comparsa o lo stato della nefropatia con misurazione della creatinina serica con raccolta delle urine per 4 ore per la determinazione della percentuale di escrezione di albumina, la creatinina clearance ed il profilo lipidico.

Venivano inoltre somministrati questionari per la raccolta della storia clinica, veniva effettuata una visita medica standardizzata, un ECG, e valutata la neuropatia periferica; veniva, inoltre, eseguita, una oftalmoscopia per l'intera coorte al baseline, dopo 4 e 10 anni. Dei 1375 soggetti disponibili alla fine del DCCT (175 adolescenti), furono esaminati per la valutazione della retinopatia 1208 (170 adolescenti) a 4 anni e, 1211 (156 adolescenti) a 10 anni.

Risultati: i livelli medi di HbA1c risultavano significativamente più bassi nel gruppo trattato con IT rispetto al gruppo in CON sia negli adulti che negli adolescenti, nonostante che, al termine del DCCT, gli adolescenti (8.1 IT; 9.7 CON) presentassero livelli di HbA1c medi più elevati rispetto agli adulti (7.2 IT; 8.1 CON) sia nel gruppo in IT che nel gruppo in CON (p<0.001). Durante il follow-up dell'EDIC study i valori medi dell'HbA1c risultavano simili sia tra gli adulti e gli adolescenti che tra i gruppi in IT e CON (p>0.05).

Nonostante valori simili di HbA1c nei gruppi in IT e CON risultava una prevalenza significativamente più bassa di retinopatia dalla fine del DCCT al follow-up a 4 anni dello studio EDIC sia per il gruppo in IT sia per quello in CON: ciò è ascrivibile probabilmente alla cosiddetta "memoria metabolica". Tali effetti positivi continuavano ad essere osservati anche al follow-up a 10 anni nella coorte dei partecipanti adulti con una prevalenza di retinopatia diabetica del 22% negli adulti in IT e del 41% in quelli in CON con una riduzione del 57% in IT vs CON (p<0.0001). Questo dato risultava comunque inferiore rispetto a quello valutato a 4 anni in cui la riduzione della prevalenza di RD risultava del 72% nel gruppo in IT rispetto a quello in CON.

Nel gruppo degli adolescenti invece, si evidenziava rispetto al termine del DCCT, una progressione della retinopatia diabetica sia nel gruppo IT che CON, più elevata del 23% nel follow-up a 4 anni, e del 40% al follow-up a 10 anni. Il modello statistico utilizzato nello studio, dimostra chiaramente come per il 79% le differenze della memoria metabolica tra adulti e adolescenti (p=0.0385) sono attribuibili a differenti livelli di HbA1c (rispettivamente di 8.1 vs 8.9, valori combinati per IT e CON) negli adulti vs adolescenti, e l'86% è attribuibile alla differenza della media di valori di HbA1c tra il DCCT e l'EDIC (rispettivamente di

dell'espressione di proteine coinvolte nel mantenimento dell'integrità della matrice cellulare (MMP-9, MCP1).

Tabella 1. Regolazione dell'espressione dei fattori di crescita pro e anti- angiogenici espressi da cellule insulari umane poste in coltura ad elevate (300 mg/dl) concentrazioni di glucosio. I risultati sono espressi in % rispetto al gruppo di controllo posto in coltura a 99 mg/dl di glucosio.

Significatività statistica: * p<0.05 ** p<0.01

Fattori pro-angiogenici	Riduzione in %	Fattori pro-angiogenici	Incremento in %
FGF-4	41±17**	Endoglin	31±40*
HGF	21±17*	Endostatin	63±41*
MCP-1	21±22*	IGFBP-1	63±24**
MMP-9	18±18*	Maspin	98±64*
Prolactin	25±16**	TSP-1	70±66*
VEGF	42±20**	Vasohibin	38±43**

Conclusioni. Questo studio dimostra come l'esposizione ad elevate concentrazioni di glucosio alteri il processo di angiogenesi del pancreas, deprimendo la produzione di fattori di crescita pro- angiogenici e stimolando quella di fattori anti- angiogenici. Ne risulta una riduzione del numero di cellule endoteliali ed un'alterazione del network microvascolare, indispensabile per il mantenimento della citoarchitettura e della ottimale funzione insulare. A lungo termine, dunque, l'iperglicemia cronica, agendo tramite i meccanismi sopra citati, potrebbe esacerbare l'esaurimento funzionale delle beta cellule.

Al fine di preservare nel tempo il sistema microvascolare insulare e la funzione beta cellulare residua occorre identificare precocemente condizioni di iperglicemia cronica ed instaurare tempestivamente una terapia adeguata che punti al raggiungimento di target glicemici ottimali fin dalle prime fasi della malattia.

Messaggio chiave. Per preservare nel tempo la citoarchitettura e la funzione beta cellulare occorre agire SUBITO!

BIBLIOGRAFIA

1. Dubois S, Madec AM, Mesnier A, Armanet M, Chikh K, Berney T, Thivolet C. Glucose inhibits angiogenesis of isolated human pancreatic islets. *J Mol Endocrinol.* 2010 May 26.

Adolescents", pubblicato su *Diabetes* 59 - maggio 2010, esamina la differenza della persistenza degli effetti benefici della terapia insulinica intensiva, tra adulti e adolescenti, in un follow-up a 10 anni dal termine del DCCT.

Infatti il DCCT/EDIC ha dimostrato chiaramente come i pazienti trattati con terapia intensiva per un periodo medio di 6,5 anni, che ottenevano una rapida e duratura riduzione dell'HbA1c il più vicino possibile a valori normali, presentassero una marcata riduzione di insorgenza e progressione di retinopatia (RD) e di microalbuminuria, sia nella coorte dei 1055 (18-39 anni) partecipanti adulti, sia in quella dei 156 adolescenti (13-17 anni).

Il disegno ed il metodo del DCCT, trial multicentrico randomizzato e controllato, in breve, confrontava la comparsa e la progressione delle complicanze nei soggetti affetti da diabete tipo 1 (T1D) randomizzati in due gruppi, uno in terapia intensiva (IT) e l'altro in terapia convenzionale (CON).

Nel 1994, 1375 soggetti che avevano partecipato al DCCT venivano arruolati nell'EDIC Study, uno studio di follow-up osservazionale del DCCT. Annualmente veniva valutata la comparsa o lo stato della nefropatia con misurazione della creatinina serica con raccolta delle urine per 4 ore per la determinazione della percentuale di escrezione di albumina, la creatinina clearance ed il profilo lipidico.

Venivano inoltre somministrati questionari per la raccolta della storia clinica, veniva effettuata una visita medica standardizzata, un ECG, e valutata la neuropatia periferica; veniva, inoltre, eseguita, una oftalmoscopia per l'intera coorte al baseline, dopo 4 e 10 anni. Dei 1375 soggetti disponibili alla fine del DCCT (175 adolescenti), furono esaminati per la valutazione della retinopatia 1208 (170 adolescenti) a 4 anni e, 1211 (156 adolescenti) a 10 anni.

Risultati: i livelli medi di HbA1c risultavano significativamente più bassi nel gruppo trattato con IT rispetto al gruppo in CON sia negli adulti che negli adolescenti, nonostante che, al termine del DCCT, gli adolescenti (8.1 IT; 9.7 CON) presentassero livelli di HbA1c medi più elevati rispetto agli adulti (7.2 IT; 8.1 CON) sia nel gruppo in IT che nel gruppo in CON (p<0.001). Durante il follow-up dell'EDIC study i valori medi dell'HbA1c risultavano simili sia tra gli adulti e gli adolescenti che tra i gruppi in IT e CON (p>0.05).

Nonostante valori simili di HbA1c nei gruppi in IT e CON risultava una prevalenza significativamente più bassa di retinopatia dalla fine del DCCT al follow-up a 4 anni dello studio EDIC sia per il gruppo in IT sia per quello in CON: ciò è ascrivibile probabilmente alla cosiddetta "memoria metabolica". Tali effetti positivi continuavano ad essere osservati anche al follow-up a 10 anni nella coorte dei partecipanti adulti con una prevalenza di retinopatia diabetica del 22% negli adulti in IT e del 41% in quelli in CON con una riduzione del 57% in IT vs CON (p<0.0001). Questo dato risultava comunque inferiore rispetto a quello valutato a 4 anni in cui la riduzione della prevalenza di RD risultava del 72% nel gruppo in IT rispetto a quello in CON.

Nel gruppo degli adolescenti invece, si evidenziava rispetto al termine del DCCT, una progressione della retinopatia diabetica sia nel gruppo IT che CON, più elevata del 23% nel follow-up a 4 anni, e del 40% al follow-up a 10 anni. Il modello statistico utilizzato nello studio, dimostra chiaramente come per il 79% le differenze della memoria metabolica tra adulti e adolescenti (p=0.0385) sono attribuibili a differenti livelli di HbA1c (rispettivamente di 8.1 vs 8.9, valori combinati per IT e CON) negli adulti vs adolescenti, e l'86% è attribuibile alla differenza della media di valori di HbA1c tra il DCCT e l'EDIC (rispettivamente di

Trattamento insulinico intensivo nel DM tipo 1? Meglio SUBITO!

A cura di Gennaro Clemente
Istituto di Scienze dell'Alimentazione del CNR - IRPPS - Avellino
gennato.clemente@cnr.it



Lo studio condotto da Neil H. White, WanjieSun, Patricia A. Cleary et Al. dal titolo "Effect of Prior Intensive Therapy in Type 1 Diabetes Mellitus on 10-year Progression of Retinopathy in the DCCT/EDIC: Comparison of Adults and

8.0 vs 8.4, valori combinati per IT e CON) negli adulti vs adolescenti. Nel gruppo in IT, il 93% delle differenze osservate nella ulteriore progressione di RD tra adulti e adolescenti è ascrivibile alle differenze dei valori di HbA1c (7.2 vs 8.1). Inoltre nel gruppo in CON, gli effetti dell'età non risultavano significativi ($p=0.8848$), pertanto gli adulti e gli adolescenti presentavano un rischio simile per la eventuale progressione della RD nonostante una significativa differenza nella media dell'HbA1c durante il DCCT (9.7 vs 8.9%).

Conclusioni: lo studio EDIC ha dimostrato che i benefici del migliorato controllo glicemico sullo sviluppo e la progressione di RD persistono per 4 anni dal termine del DCCT a dispetto di valori di HbA1c simili tra i due gruppi (memoria metabolica). I benefici del gruppo in trattamento IT erano sostanzialmente simili sia negli adulti che negli adolescenti al follow-up a 4 anni dal termine del DCCT, nonostante gli adolescenti presentassero valori più elevati di HbA1c ed una percentuale maggiore di ipoglicemie durante il DCCT. Al contrario, al follow-up a 10 anni dell'EDIC, i differenti effetti sulla memoria metabolica tra adulti e adolescenti indicavano che valori più bassi di HbA1c durante l'intervento IT risultano essere un importante determinante della durability a lungo termine dei benefici sopradescritti.

Lo studio DCCT/EDIC evidenzia chiaramente l'importanza, non solo di raggiungere i valori target di HbA1c ma anche la necessità, fondamentale, del mantenere, per il maggior tempo possibile, il compenso glicemico ottenuto per evitare la comparsa delle complicanze (retinopatia) nel diabete di tipo 1. Questi risultati rafforzano la necessità di raggiungere subito i livelli di HbA1c desiderati e l'utilizzo di terapia insulinica intensiva e di modifiche dello stile di vita (abitudini alimentari e attività fisica) volti a mantenere nel tempo i valori ottenuti di HbA1c.

Messaggio Chiave: Nel diabete mellito di tipo 1° iniziare subito un trattamento insulinico intensivo, associato ad un idoneo stile di vita, finalizzato ad una rapida e duratura riduzione a valori target di HbA1c (evitando ipoglicemie severe), rappresenta il fattore determinante capace di indurre una sostanziale riduzione della comparsa di retinopatia diabetica.

BIBLIOGRAFIA

1. Neil H. White, Wanjie Sun, Patricia A. Cleary et Al. Effect of Prior Intensive Therapy in Type 1 Diabetes Mellitus on 10-year Progression of Retinopathy in the DCCT/EDIC: Comparison of Adults and Adolescents. *Diabetes* 2010; 59:1244-1253.

Exenatide + Stile di vita dopo Metformina? Meglio SUBITO!

A cura di Valeria Manicardi
Dipartimento di Medicina,
Ospedale di Montecchio,
AUSL Reggio Emilia,
valeria.manicardi@ausl.re.it



Exenatide - il primo analogo del GLP-1 a disposizione nel bagaglio terapeutico del Diabete tipo 2 - è in grado di migliorare il controllo metabolico attraverso due meccanismi patogenetici - l'aumento della secrezione

insulinica glucosio-dipendente e la soppressione della esagerata secrezione di Glucagone - e contemporaneamente di ridurre il peso corporeo.

Lo studio di C.M. Apovian et al., di Indianapolis, valuta l'associazione di Exenatide ad un intenso programma di modifica dello stile di vita per 24 settimane in Diabetici Tipo 2, sovrappeso o obesi, in cattivo compenso metabolico, cioè al fallimento della terapia con Metformina o Sulfonilurea, o entrambe.

Sono stati arruolati nello studio - randomizzato, controllato contro placebo e in doppio cieco - 194 Diabetici Tipo 2 di età compresa tra 18 e 75 anni (età media 58 anni), in terapia stabile da almeno 6 mesi con Metformina o Sulfonilurea, o entrambi, BMI compreso tra 25 e 39,9 Kg/m² stabile da almeno 6 mesi, non più a target con l'HbA1c (v.n. 7,6+/-0,8%). Tutti sono stati inseriti in un programma intensivo di modifica dello stile di vita (riduzione di 600 Kcal/die e almeno 2,5 ore a settimana di attività fisica) per 24 settimane e randomizzati 96 all'assunzione di Exenatide 5 ug per 4 sett, poi 10 ug due volte al giorno versus 98 all'assunzione di Placebo, in forma iniettiva, due volte al giorno, mantenendo l'ipoglicemizante orale in corso (Met o SU o Met+SU).

L'Obiettivo primario dello studio è la riduzione del peso corporeo a 24 settimane

L'Obiettivo secondario è la variazione della HbA1c a 24 settimane e la modifica del profilo glicemico pre e post-prandiale a 24 settimane.

L'analisi dei risultati è avvenuta sia per l'Obiettivo primario che secondario anche per gruppo di trattamento (Met o SU o Met + SU).

Risultati: a 24 settimane entrambi i gruppi hanno ridotto in quantità simile le calorie ingerite e svolto la medesima attività fisica (misurata come energia spesa con l'esercizio fisico).

- **Peso Corporeo:** Il programma di modifica dello stile di vita ha indotto in entrambi i gruppi un calo ponderale significativo a partire dalla 4° settimana. Il gruppo in trattamento con Exenatide ha ridotto il peso corporeo in modo significativamente maggiore vs il gruppo placebo a partire dalla 8° settimana e ha ottenuto il calo ponderale maggiore a 24 settimane (-6,16 +/-0,58 vs -3,97+/-0,52 Kg, $p<0.003$). Anche la Circonferenza vita si è ridotta significativamente in entrambi i gruppi, ma senza differenze tra il gruppo in trattamento con exenatide e il gruppo placebo. Nel gruppo con Exenatide si è ottenuto il maggior numero di DT2 che hanno ridotto il peso corporeo di almeno il 5% (48% vs 33, $p<0.04$;) o del 10% (24 vs 9% , $p<0,01$)
- **Compenso Glicemico:** l'HbA1c si è ridotta significativamente in entrambi i gruppi con il programma di modifica dello stile di vita, ma il gruppo trattato con Exenatide + Metformina ha ottenuto una riduzione della HbA1c di 1,21 vs 0,73 $p<0.001$ e maggiore di 0,53+/-0,15% vs placebo. Il gruppo trattato con Exenatide + Metformina ha di nuovo raggiunto i migliori risultati in termini di numero di pazienti che hanno raggiunto il target ristretto di un valore di HbA1c $\leq 6,5\%$ (65 vs 47 vs 36% rispettivamente nei tre gruppi di trattamento associati ad exenatide. Anche i valori di **Glicemia a digiuno e post-prandiale** sono scesi significativamente con la modifica dello stile di vita, ma in modo significativamente maggiore nel gruppo trattato con Exenatide.
- **Pressione Arteriosa:** i valori pressori si sono ridotti

8.0 vs 8.4, valori combinati per IT e CON) negli adulti vs adolescenti. Nel gruppo in IT, il 93% delle differenze osservate nella ulteriore progressione di RD tra adulti e adolescenti è ascrivibile alle differenze dei valori di HbA1c (7.2 vs 8.1). Inoltre nel gruppo in CON, gli effetti dell'età non risultavano significativi ($p=0.8848$), pertanto gli adulti e gli adolescenti presentavano un rischio simile per la eventuale progressione della RD nonostante una significativa differenza nella media dell'HbA1c durante il DCCT (9.7 vs 8.9%).

Conclusioni: lo studio EDIC ha dimostrato che i benefici del migliorato controllo glicemico sullo sviluppo e la progressione di RD persistono per 4 anni dal termine del DCCT a dispetto di valori di HbA1c simili tra i due gruppi (memoria metabolica). I benefici del gruppo in trattamento IT erano sostanzialmente simili sia negli adulti che negli adolescenti al follow-up a 4 anni dal termine del DCCT, nonostante gli adolescenti presentassero valori più elevati di HbA1c ed una percentuale maggiore di ipoglicemie durante il DCCT. Al contrario, al follow-up a 10 anni dell'EDIC, i differenti effetti sulla memoria metabolica tra adulti e adolescenti indicavano che valori più bassi di HbA1c durante l'intervento IT risultano essere un importante determinante della durability a lungo termine dei benefici sopradescritti.

Lo studio DCCT/EDIC evidenzia chiaramente l'importanza, non solo di raggiungere i valori target di HbA1c ma anche la necessità, fondamentale, del mantenere, per il maggior tempo possibile, il compenso glicemico ottenuto per evitare la comparsa delle complicanze (retinopatia) nel diabete di tipo 1. Questi risultati rafforzano la necessità di raggiungere subito i livelli di HbA1c desiderati e l'utilizzo di terapia insulinica intensiva e di modifiche dello stile di vita (abitudini alimentari e attività fisica) volti a mantenere nel tempo i valori ottenuti di HbA1c.

Messaggio Chiave: Nel diabete mellito di tipo 1° iniziare subito un trattamento insulinico intensivo, associato ad un idoneo stile di vita, finalizzato ad una rapida e duratura riduzione a valori target di HbA1c (evitando ipoglicemie severe), rappresenta il fattore determinante capace di indurre una sostanziale riduzione della comparsa di retinopatia diabetica.

BIBLIOGRAFIA

1. Neil H. White, Wanjie Sun, Patricia A. Cleary et Al. Effect of Prior Intensive Therapy in Type 1 Diabetes Mellitus on 10-year Progression of Retinopathy in the DCCT/EDIC: Comparison of Adults and Adolescents. *Diabetes* 2010; 59:1244-1253.

Exenatide + Stile di vita dopo Metformina? Meglio SUBITO!

A cura di Valeria Manicardi
Dipartimento di Medicina,
Ospedale di Montecchio,
AUSL Reggio Emilia,
valeria.manicardi@ausl.re.it



Exenatide - il primo analogo del GLP-1 a disposizione nel bagaglio terapeutico del Diabete tipo 2 - è in grado di migliorare il controllo metabolico attraverso due meccanismi patogenetici - l'aumento della secrezione

insulinica glucosio-dipendente e la soppressione della esagerata secrezione di Glucagone - e contemporaneamente di ridurre il peso corporeo.

Lo studio di C.M. Apovian et al., di Indianapolis, valuta l'associazione di Exenatide ad un intenso programma di modifica dello stile di vita per 24 settimane in Diabetici Tipo 2, sovrappeso o obesi, in cattivo compenso metabolico, cioè al fallimento della terapia con Metformina o Sulfonilurea, o entrambe.

Sono stati arruolati nello studio - randomizzato, controllato contro placebo e in doppio cieco - 194 Diabetici Tipo 2 di età compresa tra 18 e 75 anni (età media 58 anni), in terapia stabile da almeno 6 mesi con Metformina o Sulfonilurea, o entrambi, BMI compreso tra 25 e 39,9 Kg/m² stabile da almeno 6 mesi, non più a target con l'HbA1c (v.n. 7,6+/-0,8%). Tutti sono stati inseriti in un programma intensivo di modifica dello stile di vita (riduzione di 600 Kcal/die e almeno 2,5 ore a settimana di attività fisica) per 24 settimane e randomizzati 96 all'assunzione di Exenatide 5 ug per 4 sett, poi 10 ug due volte al giorno versus 98 all'assunzione di Placebo, in forma iniettiva, due volte al giorno, mantenendo l'ipoglicemizante orale in corso (Met o SU o Met+SU).

L'Obiettivo primario dello studio è la riduzione del peso corporeo a 24 settimane

L'Obiettivo secondario è la variazione della HbA1c a 24 settimane e la modifica del profilo glicemico pre e post-prandiale a 24 settimane.

L'analisi dei risultati è avvenuta sia per l'Obiettivo primario che secondario anche per gruppo di trattamento (Met o SU o Met + SU).

Risultati: a 24 settimane entrambi i gruppi hanno ridotto in quantità simile le calorie ingerite e svolto la medesima attività fisica (misurata come energia spesa con l'esercizio fisico).

- **Peso Corporeo:** Il programma di modifica dello stile di vita ha indotto in entrambi i gruppi un calo ponderale significativo a partire dalla 4° settimana. Il gruppo in trattamento con Exenatide ha ridotto il peso corporeo in modo significativamente maggiore vs il gruppo placebo a partire dalla 8° settimana e ha ottenuto il calo ponderale maggiore a 24 settimane (-6,16 +/-0,58 vs -3,97+/-0,52 Kg, $p<0.003$). Anche la Circonferenza vita si è ridotta significativamente in entrambi i gruppi, ma senza differenze tra il gruppo in trattamento con exenatide e il gruppo placebo. Nel gruppo con Exenatide si è ottenuto il maggior numero di DT2 che hanno ridotto il peso corporeo di almeno il 5% (48% vs 33, $p<0.04$;) o del 10% (24 vs 9% , $p<0,01$)
- **Compenso Glicemico:** l'HbA1c si è ridotta significativamente in entrambi i gruppi con il programma di modifica dello stile di vita, ma il gruppo trattato con Exenatide + Metformina ha ottenuto una riduzione della HbA1c di 1,21 vs 0,73 $p<0.001$ e maggiore di 0,53+/-0,15% vs placebo. Il gruppo trattato con Exenatide + Metformina ha di nuovo raggiunto i migliori risultati in termini di numero di pazienti che hanno raggiunto il target ristretto di un valore di HbA1c $\leq 6,5\%$ (65 vs 47 vs 36% rispettivamente nei tre gruppi di trattamento associati ad exenatide. Anche i valori di **Glicemia a digiuno e post-prandiale** sono scesi significativamente con la modifica dello stile di vita, ma in modo significativamente maggiore nel gruppo trattato con Exenatide.
- **Pressione Arteriosa:** i valori pressori si sono ridotti

significativamente e di più nel gruppo trattato con exenatide sia per la PAS (-9,44 +/-1,4 vs -1,97 +/-1,4 mmHg;p<0.001) che per la PAD (-2,22+/-1,0 vs -0,47+/-0,99 mmHg; p<0,04)

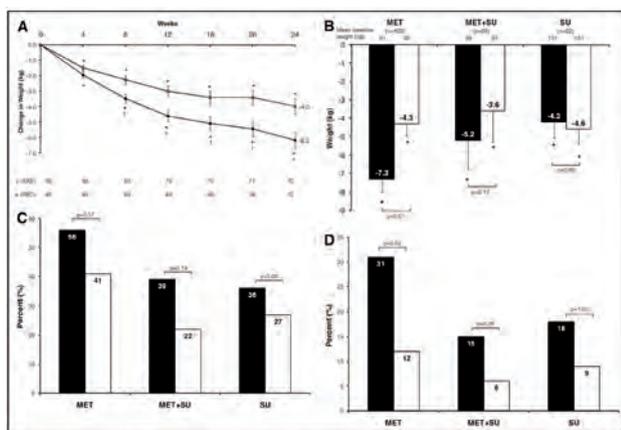


Figure 2 Comparison of weights change between EXE + LMP and PBO + LMP Groups and Subgroups. (A) Change in body weight from baseline over time in ITT participants with type 2 diabetes treated with EXE + LMP (black squares) or PBO + LMP (white squares) plus oral agents. Data are LS mean ± SE. *P < .001 compared with baseline, †P < .01 compared with PBO + LMP. (B) Change in body weight from baseline at 24 weeks with EXE + LMP (black bars) and PBO + LMP (white bars) divided into subgroups by oral agent. Data are LS mean ± SE. *P < .05 compared with baseline. (C) Percentage of participants achieving clinically meaningful weight loss >5% at endpoint with EXE + LMP (black bars) and PBO + LMP (white bars) divided into subgroups by oral agent. (D) Percentage of participants achieving clinically meaningful weight loss >10% at endpoint with EXE + LMP (black bars) and PBO + LMP (white bars) divided into subgroups by oral agent. Abbreviations: EXE = exenatide; ITT = intent to treat; LMP = lifestyle modification program; LS = least square; MET = metformin; PBO = placebo; SE = standard error; SU = sulfonylurea.

Conclusioni : Il primo trial randomizzato e controllato contro placebo che misura l'efficacia di un programma di modifica dello stile di vita conferma la validità di questa

scelta per migliorare il compenso glico-metabolico e ridurre il peso corporeo, ma l'associazione di Exenatide + Stile di vita ai farmaci in corso (Met o Su o Met+SU) è significativamente più efficace se confrontata con Placebo, sia sulla riduzione del peso corporeo, che sui valori di HbA1c che sul profilo glicemico e sui valori pressori.

In particolare **l'exenatide + stile di vita aggiunta alla sola Metformina** ottiene i migliori risultati rispetto agli altri schemi terapeutici in atto (Met+SU o SU) sia sul controllo del peso corporeo, che sul miglioramento del compenso metabolico, che dei valori pressori ed ha il profilo di sicurezza maggiore (minor numero di Ipoglicemie)

Messaggio chiave: nei DT2 in fallimento secondario alla metformina o alla sulfonilurea o ad entrambe, **associare Exenatide, il più precocemente possibile** - insieme ad un programma intensivo di modifica dello stile di vita di 24 settimane - permette di ridurre il peso corporeo, l'HbA1c e i valori pressori in modo significativamente superiore al solo stile di vita.

I risultati migliori si ottengono associando subito Exenatide alla Metformina

BIBLIOGRAFIA

1. C.M. Apovian. Effect of Exenatide Combined with lifestyle Modification in Patients with Tipe 2 Diabetes. *The American Journal of Medicine* 2010: 123,468 e 9-17

Obituary

Giovanni Barenghi nel ricordo di Marco Comaschi



È mancato a Genova, all'età di 100 anni, il Prof. Giovanni Barenghi (1910 – 2010), socio fondatore e primo Presidente Nazionale dell'Associazione Medici Diabetologi.

Il mio ricordo di Giovanni Barenghi potrebbe sembrare un po' retorico. Non sono mai stato un suo allievo in senso stretto, ma l'ho considerato per tanto tempo uno dei maestri della mia vita professionale. Era un uomo burbero, duro, pronto a riprendere i suoi assistenti anche davanti al malato. Ma aveva quasi sempre ragione. È stato un liberale vero, giolittiano, sempre convinto e coerente; è sfuggito per il rotto della cuffia alle rappresaglie dei Croati durante la guerra, tornando a piedi dalla Jugoslavia in Italia in mezzo ai bombardamenti, e non ha mai dimenticato che la dignità di un uomo si costruisce nell'onestà e nella coerenza. Al tavolo della rifondazione del Partito Liberale Italiano, nel 1946, a fianco di Malagodi, Pannella, Scalfari, c'era anche lui. E della tradizione liberale è sempre stato un tenace assertore, non giudicando mai in base alle appartenenze, ma sempre sui principi e le idee.

Ha fondato uno dei primi Centri Antidiabetici d'Italia, per consegnare i primi flaconi di insulina ai diabetici genovesi. Molto prima di Assal aveva cominciato ad insegnare ai ragazzi diabetici che seguiva come controllarsi e come convivere con la loro malattia.

Era stato uno dei fondatori di AMD, ed il primo Presidente nazionale. Anni dopo, quando istituimmo per la prima volta la Sezione Regionale ligure di AMD e gli proponemmo la Presidenza, mi disse che capiva che non avrebbe dovuto più essere lui, ma che accettava con piacere, per spendere il suo storico nome per la nostra crescita. Gli ho voluto molto bene.

Marco Comaschi

significativamente e di più nel gruppo trattato con exenatide sia per la PAS (-9,44 +/-1,4 vs -1,97 +/-1,4 mmHg;p<0.001) che per la PAD (-2,22+/-1,0 vs -0,47+/-0,99 mmHg; p<0,04)

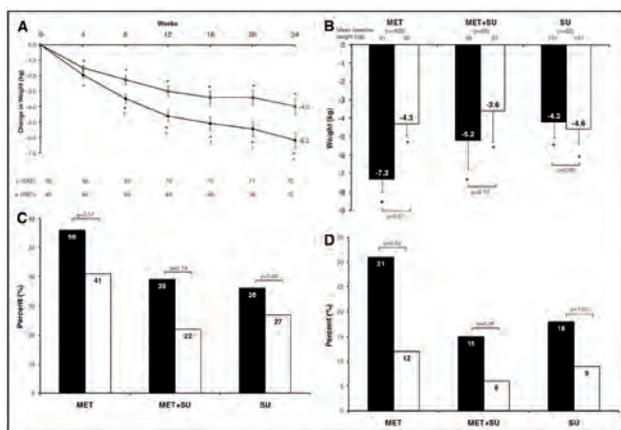


Figure 2 Comparison of weights change between EXE + LMP and PBO + LMP Groups and Subgroups. (A) Change in body weight from baseline over time in ITT participants with type 2 diabetes treated with EXE + LMP (black squares) or PBO + LMP (white squares) plus oral agents. Data are LS mean ± SE. *P < .001 compared with baseline. †P < .01 compared with PBO + LMP. (B) Change in body weight from baseline at 24 weeks with EXE + LMP (black bars) and PBO + LMP (white bars) divided into subgroups by oral agent. Data are LS mean ± SE. *P < .05 compared with baseline. (C) Percentage of participants achieving clinically meaningful weight loss >5% at endpoint with EXE + LMP (black bars) and PBO + LMP (white bars) divided into subgroups by oral agent. (D) Percentage of participants achieving clinically meaningful weight loss >10% at endpoint with EXE + LMP (black bars) and PBO + LMP (white bars) divided into subgroups by oral agent. Abbreviations: EXE = exenatide; ITT = intent to treat; LMP = lifestyle modification program; LS = least square; MET = metformin; PBO = placebo; SE = standard error; SU = sulfonylurea.

Conclusioni : Il primo trial randomizzato e controllato contro placebo che misura l'efficacia di un programma di modifica dello stile di vita conferma la validità di questa

scelta per migliorare il compenso glico-metabolico e ridurre il peso corporeo, ma l'associazione di Exenatide + Stile di vita ai farmaci in corso (Met o Su o Met+SU) è significativamente più efficace se confrontata con Placebo, sia sulla riduzione del peso corporeo, che sui valori di HbA1c che sul profilo glicemico e sui valori pressori.

In particolare **l'exenatide + stile di vita aggiunta alla sola Metformina** ottiene i migliori risultati rispetto agli altri schemi terapeutici in atto (Met+SU o SU) sia sul controllo del peso corporeo, che sul miglioramento del compenso metabolico, che dei valori pressori ed ha il profilo di sicurezza maggiore (minor numero di Ipoglicemie)

Messaggio chiave: nei DT2 in fallimento secondario alla metformina o alla sulfonilurea o ad entrambe, **associare Exenatide, il più precocemente possibile** - insieme ad un programma intensivo di modifica dello stile di vita di 24 settimane - permette di ridurre il peso corporeo, l'HbA1c e i valori pressori in modo significativamente superiore al solo stile di vita.

I risultati migliori si ottengono associando subito Exenatide alla Metformina

BIBLIOGRAFIA

1. C.M. Apovian. Effect of Exenatide Combined with lifestyle Modification in Patients with Tipe 2 Diabetes. *The American Journal of Medicine* 2010: 123,468 e 9-17

Obituary

Giovanni Barenghi nel ricordo di Marco Comaschi



È mancato a Genova, all'età di 100 anni, il Prof. Giovanni Barenghi (1910 – 2010), socio fondatore e primo Presidente Nazionale dell'Associazione Medici Diabetologi.

Il mio ricordo di Giovanni Barenghi potrebbe sembrare un po' retorico. Non sono mai stato un suo allievo in senso stretto, ma l'ho considerato per tanto tempo uno dei maestri della mia vita professionale. Era un uomo burbero, duro, pronto a riprendere i suoi assistenti anche davanti al malato. Ma aveva quasi sempre ragione. È stato un liberale vero, giolittiano, sempre convinto e coerente; è sfuggito per il rotto della cuffia alle rappresaglie dei Croati durante la guerra, tornando a piedi dalla Jugoslavia in Italia in mezzo ai bombardamenti, e non ha mai dimenticato che la dignità di un uomo si costruisce nell'onestà e nella coerenza. Al tavolo della rifondazione del Partito Liberale Italiano, nel 1946, a fianco di Malagodi, Pannella, Scalfari, c'era anche lui. E della tradizione liberale è sempre stato un tenace assertore, non giudicando mai in base alle appartenenze, ma sempre sui principi e le idee.

Ha fondato uno dei primi Centri Antidiabetici d'Italia, per consegnare i primi flaconi di insulina ai diabetici genovesi. Molto prima di Assal aveva cominciato ad insegnare ai ragazzi diabetici che seguiva come controllarsi e come convivere con la loro malattia.

Era stato uno dei fondatori di AMD, ed il primo Presidente nazionale. Anni dopo, quando istituimmo per la prima volta la Sezione Regionale ligure di AMD e gli proponemmo la Presidenza, mi disse che capiva che non avrebbe dovuto più essere lui, ma che accettava con piacere, per spendere il suo storico nome per la nostra crescita. Gli ho voluto molto bene.

Marco Comaschi

Le news sugli argomenti di questo numero

a cura di Marco Gallo

mgallo4@molinette.piemonte.it

SCDU Endocrinologia Oncologica
Ospedale Molinette, Torino

Il Giornale di AMD, 2010;13:141-148



Da questo numero del Giornale di AMD nasce una nuova rubrica dedicata a commentare i più recenti articoli della letteratura scientifica sui principali temi trattati nel fascicolo.

Le News sono tratte da quelle pubblicate bisettimanalmente sul sito www.infodiabetes.it

Lipidi e rischio cardiovascolare nel diabetico

Deludente la terapia di associazione nella dislipidemia diabetica: ACCORD Lipid

17 maggio 2010 – Scopo dello studio ACCORD Lipid (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes - Lipid Trial), trial randomizzato e controllato con placebo per gruppi paralleli, era valutare l'efficacia dell'aggiunta del fenofibrato in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2, già in terapia con una statina, nella prevenzione dell'insorgenza di eventi cardiovascolari. Tale strategia viene spesso proposta in presenza di bassi livelli di colesterolo HDL ed elevati di trigliceridi, malgrado la scarsità di evidenze a favore di tale trattamento.

Lo studio ha coinvolto oltre 5000 soggetti con diabete di tipo 2 e livelli di HbA1c $\geq 7,5\%$, d'età compresa tra 40 e 79 anni se già presente una patologia cardiovascolare clinicamente evidente, oppure tra 55 e 79 anni in presenza di patologia cardiovascolare subclinica o di due ulteriori fattori di rischio cardiovascolari. I pazienti sono stati trattati con simvastatina in associazione con 160 mg/die di fenofibrato o placebo, e seguiti per un follow-up medio di 4,7 anni. I risultati sono stati pubblicati sul New England Journal of Medicine (1), e presentati contemporaneamente al congresso annuale dell'American College of Cardiology (2).

Nel gruppo assegnato al trattamento simvastatina + fenofibrato, oltre alla riduzione dei livelli di colesterolo LDL, si è osservato un incremento medio di quello HDL da 38 a 41,2 mg/dl e un calo dei trigliceridi da 189 a 147 mg/dl ($p < 0,05$ rispetto al trattamento con placebo). Malgrado tali variazioni, non sono state registrate differenze significative tra i due gruppi in merito all'endpoint principale (decessi per cause cardiovascolari, infarto miocardico non fatale e ictus non fatale; 2,2 vs. 2,4% l'anno, con $p = 0,32$).

All'analisi per sottogruppi gli uomini sembravano trarre i maggiori benefici dalla terapia di associazione, mentre le donne sono risultate esposte a rischi maggiori (riduzione del tasso di filtrazione glomerulare). Secondo gli autori, i deludenti risultati potrebbero derivare dalla modesta differenza osservata tra i trattamenti in termini di aumento del colesterolo HDL, mentre quella relativa alla riduzione dei trigliceridi è stata maggiore. L'utilità di questa strategia terapeutica viene quindi posta fortemente in discussione dai risultati dello studio.

1. N Engl J Med. 2010;362(17):1563-1574
2. American College of Cardiology, Atlanta (Georgia, USA) 14-16 marzo 2010

Nuovi approcci farmacologici al trattamento delle dislipidemie severe

26 aprile 2010 – Due recenti articoli, pubblicati sulle più celebri riviste di medicina, propongono nuovi approcci nel trattamento delle dislipidemie, in associazione alle statine, per i soggetti inadeguatamente controllati dalle terapie tradizionali.

Il primo studio, pubblicato sul New England Journal of Medicine dal Dott. Paul W. Ladenson (Baltimora, Maryland; USA) e coll. (1), propone un nuovo agente tireomimetico, l'eprotirome. È noto, infatti, come l'attivazione del recettore degli ormoni tiroidei eserciti effetti vantaggiosi sui livelli di colesterolo LDL e sul metabolismo delle lipoproteine, ma l'assunzione di ormoni tiroidei è gravata da importanti effetti collaterali. Gli autori hanno condotto uno studio randomizzato multicentrico in doppio cieco, controllato verso placebo, per valutare efficacia e sicurezza dell'eprotirome in soggetti in trattamento con simvastatina o con atorvastatina; il farmaco è stato somministrato a dosaggi variabili tra 25 e 100 µg al giorno, in alternativa al placebo. Dopo 12 settimane, si è osservata

una riduzione dei livelli di colesterolo LDL compresa tra il 7 e il 32%, con effetti vantaggiosi anche in termini di apolipoproteina B, trigliceridi e lipoproteina Lp(a). La terapia è stata ben tollerata, in assenza di effetti collaterali a livello cardiaco o osseo (pur tenendo conto del breve periodo di follow-up). Dal punto di vista degli indici di funzionalità tiroidea, si è osservata una riduzione dei livelli di tiroxina (fT4), senza variazioni di TSH e fT3.

Il secondo studio, pubblicato su Lancet dal Prof. Frederick Raal (Johannesburg, Sudafrica) (2), ha valutato l'aggiunta del mipomersen in soggetti affetti da ipercolesterolemia familiare (FH, familial hypercholesterolaemia) omozigote, una rara condizione genetica con una prevalenza di 1/1.000.000 che conferisce un alto rischio di eventi cardiovascolari precoci, con valori di colesterolemia molto elevati. Nella FH le statine da sole risultano poco efficaci, dal momento che il difetto genetico coinvolge i recettori per il colesterolo LDL. Il mipomersen, bloccando specificamente la sintesi dell'apolipoproteina B, si è dimostrato in grado di ridurre del 25% i livelli di LDL, rispetto al placebo, quando somministrato in associazione con le terapie ipolipemizzanti tradizionali. Il nuovo studio, di fase III, ha valutato efficacia, sicurezza e tollerabilità di un trattamento con 200 mg/settimana di mipomersen per 6 mesi, in pazienti affetti da FH e in trattamento con statine ad alte dosi. I pazienti del braccio del trattamento attivo hanno ottenuto una riduzione del 24,7% dei livelli di colesterolo LDL (rispetto al 3,3% del placebo), con effetti vantaggiosi anche sull'apolipoproteina B, sul colesterolo non HDL, su quello VLDL, sulla Lp(a) e sull'HDL. La tollerabilità al farmaco è stata buona, con effetti collaterali locali a livello del sito d'iniezione. Pur non raggiungendo i livelli target di LDL, come ammesso dagli autori, il mipomersen può diventare un'importante opzione terapeutica nei soggetti con FH o con dislipidemie severe resistenti alle statine, anche se gli effetti sull'incidenza di eventi cardiovascolari e sulla mortalità devono ancora essere stabiliti. Soprattutto, può rappresentare un'alternativa meno onerosa all'afèresi settimanale, che spesso costituisce l'unico rimedio efficace per questi pazienti. Restano da valutare gli effetti a lungo termine sul fegato e sul deposito di grassi a tale livello.

1. N Engl J Med 2010;362(10):906-916
2. Lancet. 2010;375(9719):998-1006.

Terapie ipolipemizzanti e ictus: una metanalisi italiana

26 marzo 2010 – L'ipercolesterolemia rappresenta notoriamente un fattore di rischio per l'insorgenza di ictus, fatali e non. Non tutte le terapie ipolipemizzanti sembrano però in grado di ridurre il rischio di tali eventi, facendo ipotizzare che la superiorità delle statine sia legata a meccanismi d'azione indipendenti dalla sempli-

ce riduzione della colesterolemia (effetti "pleiotropici" di queste molecole).

La rivista cardiologica JACC ha pubblicato una metanalisi proposta dal Prof. Raffaele De Caterina (Università di Chieti e CNR di Pisa, Italia) e coll., sull'efficacia di diverse terapie ipolipemizzanti nella riduzione del rischio di ictus. Gli autori hanno analizzato i 78 studi randomizzati disponibili, per un totale di oltre 260.000 pazienti (seguiti per un follow-up medio di 3,5 anni), riscontrando un odds ratio (OR) per l'incidenza di tale evento, tra i soggetti trattati con terapie ipocolesterolemizzanti rispetto ai controlli, di 0,88 (IC 95% da 0,83 a 0,94, $p < 0,001$). La terapia con statine ha ridotto il rischio di ictus complessivi in maniera rilevante e statisticamente significativa (OR 0,85; IC 95% da 0,78 a 0,92; $p < 0,001$), a differenza degli interventi con strategie alternative (OR per la dieta: 0,92; per i fibrati: 0,98; per gli altri trattamenti: 0,81), mentre nessuna terapia ha mostrato di poter ridurre gli ictus fatali.

Gli effetti benefici delle statine (verosimilmente più efficaci nella prevenzione degli ictus ischemici, meno spesso fatali rispetto a quelli emorragici) sono risultati proporzionali alla riduzione dei livelli di colesterolo totale e LDL, con una diminuzione del rischio relativo pari allo 0,8% per ogni punto percentuale di riduzione del colesterolo totale ($p = 0,0017$). Non sono state invece registrate associazioni significative tra abbattimento del rischio di ictus e variazione dei trigliceridi, o del colesterolo HDL. Come sottolineato dagli autori nella discussione, i risultati della metanalisi possono trovare parziale spiegazione nel fatto che gli ictus emorragici non si associano a ipercolesterolemia.

J Am Coll Cardiol 2010;55(3):198-211

FDA: allargamento delle indicazioni alla terapia con statine grazie allo studio JUPITER

5 marzo 2010 – Lo studio di prevenzione primaria JUPITER (Justification for the Use of statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) (1), condotto presso 26 nazioni, aveva arruolato oltre 17.000 maschi ultracinquantenni e femmine ultrasessantenni a basso rischio cardiovascolare (CV) con livelli di colesterolo LDL < 130 mg/dl e di proteina C reattiva a elevata sensibilità (hsCRP) $> / = 2,0$ mg/l, randomizzandoli tra un trattamento con 20mg/die di rosuvastatina o placebo. Il trial era stato interrotto anticipatamente dopo aver osservato una marcata riduzione dei livelli di colesterolo LDL (-50%), di hsCRP (-37%) e di eventi CV nel gruppo della rosuvastatina (0,77 vs. 1,36 per 100 anni-persona di follow-up), con una riduzione significativa sia dell'endpoint principale (composito di infarto cardiaco o ictus non fatale, angina instabile, rivascularizzazione e mortalità CV; HR 0,56 con IC 95% da 0,46 a 0,69; $p < 0,00001$) sia di quelli secondari (le componenti individuali dell'endpoint principale più la

mortalità per qualsiasi causa). Lo studio aveva evidenziato il ruolo predittivo della hsCRP, marcatore aspecifico d'inflammatione sistemica, in presenza di normali livelli di colesterolo LDL, oltre che l'efficacia terapeutica della rosuvastatina in prevenzione primaria.

L'editoriale di accompagnamento all'articolo, all'epoca, aveva sottolineato i limiti del trial (elevata percentuale di soggetti esclusi dall'arruolamento, dimensioni assolute dell'effetto relativamente modeste, assenza di dati relativi alla sicurezza a lungo termine del trattamento, maggiore incidenza di diabete)(2).

Il 9 febbraio 2010, l'FDA (Food and Drug Administration) degli Stati Uniti ha allargato l'indicazione d'impiego per la rosuvastatina, in prevenzione cardiovascolare primaria, indipendentemente dai valori di colesterolo LDL, anche nei soggetti con valori ≥ 2 di hsCRP, in presenza di almeno un fattore di rischio CV tradizionale aggiuntivo (ipertensione arteriosa, bassi valori di colesterolo HDL, fumo o anamnesi familiare positiva per eventi CV precoci) e d'età ≥ 50 per gli uomini e ≥ 60 per le donne. Si tratta di un'importante novità, essendo la prima volta in cui viene approvato l'utilizzo di una statina in soggetti non ipercolesterolemici. Non viene stabilito, né nello JUPITER né nelle indicazioni dell'FDA, un particolare obiettivo terapeutico per i valori di hsCRP. La decisione può avere notevoli ripercussioni, se si calcola come l'80% dei soggetti della fascia d'età studiata presenterebbe indicazione al trattamento con statine, secondo quanto calcolato dalla dr.ssa Erica S. Spatz e coll. (New Haven, Connecticut; USA) in un'analisi sulla popolazione del NHANES (National Health and Nutritional Examination Survey) 1994-2004 (3). Resta il fatto che oltre la metà della popolazione con indicazione a trattamento ipolipemizzante, secondo le linee guida NCEP/ATP III attuali, non riceva alcuna prescrizione.

Secondo una revisione sistematica e metanalisi condotta dal dr. David I. Buckley (Portland, Oregon; USA) e coll. (4), per conto della Preventive Services Task Force degli Stati Uniti (USPSTF), l'aggiunta della valutazione della hsCRP risulterebbe vantaggiosa nella popolazione con rischio CV a 10 anni intermedio (dal 10 al 20%), mentre non vi sono evidenze sufficienti per affermare che la riduzione dei livelli di tale indicatore di flogosi prevenga eventi coronarici.

1. N Engl J Med. 2008;359(21):2195-2207
2. N Engl J Med. 2008;359(21):2280-2282
3. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2009;2:41-48
4. Ann Intern Med 2009;151(7):483-495

Rischio cardiovascolare residuo dopo normalizzazione del colesterolo LDL

22 febbraio 2010 – Le linee-guida terapeutiche considerano i livelli di colesterolo LDL il target principale

dei trattamenti ipolipemizzanti, essendosi dimostrati un fattore di rischio chiave per lo sviluppo delle cardiovasculopatie. È tuttavia nota l'esistenza di un rischio cardiovascolare residuo, nei soggetti che raggiungono e mantengono l'obiettivo terapeutico desiderato relativo a tale parametro.

La rivista cardiologica statunitense JACC ha pubblicato uno studio, firmato dal Prof. Benoit J. Arsenault (Québec, Canada) e coll., sul ruolo contributivo di altri indici del metabolismo lipidico, facilmente ottenibili nella pratica clinica quotidiana, nella genesi del rischio di cardiopatia ischemica. Il trial ha preso in considerazione gli oltre 21.000 partecipanti dello studio prospettico di popolazione EPIC (European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition)-Norfolk, d'età compresa tra 45 e 79 anni e non affetti da diabete o da coronaropatie al momento dell'arruolamento.

Nel corso del follow-up, della durata di 11,0 anni, si sono verificati 2086 eventi di cardiopatia ischemica (angina stabile o instabile, infarti del miocardio fatali e non). Prendendo in considerazione i soggetti con livelli di colesterolo LDL in accordo con il target terapeutico (< 100 mg/dl), dopo aggiustamento per i fattori di rischio confondenti (età, sesso, fumo, pressione sistolica, circonferenza addominale, attività fisica ed eventuale terapia ormonale sostitutiva della menopausa), la presenza di livelli di colesterolo non HDL (vale a dire: colesterolo totale meno quello HDL) > 130 mg/dl è risultata associata a un hazard ratio (HR) di successivi eventi coronarici pari a 1,84 (IC 95% da 1,12 a 3,04); rilevante anche il ruolo esercitato da livelli di trigliceridi > 150 mg/dl, con un HR di 1,63 (IC 95% da 1,02 a 2,59), e da un rapporto colesterolo totale/HDL > 5 , con un HR di 2,19 (IC 95% da 1,22 a 3,93).

Secondo gli autori, gli algoritmi terapeutici e le linee guida sul rischio cardiovascolare non dovrebbero prescindere dal considerare, oltre al colesterolo LDL, altri parametri lipidici di pronta disponibilità.

J Am Coll Cardiol 2010;55: 35-41

Aspirina e statine nella prevenzione primaria degli eventi cardiovascolari

19 febbraio 2010 – Due metanalisi pubblicate sul British Medical Journal, relative alla prevenzione primaria degli eventi cardiovascolari con aspirina o con statine, forniscono risultati diversi.

Nel primo articolo, firmato dalla Dott.ssa Giorgia De Berardis e coll. (Consorzio Mario Negri Sud; S. Maria Imbaro, Chieti) (1) gli autori hanno effettuato una metanalisi degli studi randomizzati e controllati (RCT) che avevano valutato gli effetti del trattamento con basse dosi di aspirina in soggetti affetti da diabete senza precedenti cardiovascolari. Da un'analisi degli studi pubbli-

cati negli ultimi 40 anni, gli autori ne hanno estratti 6 quali eligibili per la metanalisi, per un totale di 10.117 soggetti. Nel confronto con placebo, l'aspirina non ha dimostrato di produrre una riduzione statisticamente significativa del rischio di eventi cardiovascolari maggiori (RR 0,90 con IC 95% da 0,91 a 1,00), di mortalità specifica (RR 0,94 con IC 95% da 0,72 a 1,23) o di quella per tutte le cause (RR 0,93 con IC 95% da 0,82 a 1,05). La diminuzione del rischio è risultata significativa per l'infarto del miocardio, ma solo tra i soggetti di sesso maschile (RR 0,57 con IC 95% da 0,34 a 0,94; per le donne RR 1,08 con IC 95% da 0,71 a 1,65).

Pochi mesi prima, il Dott. Jasper J. Brugts (Rotterdam, Paesi Bassi) e coll. (2) avevano pubblicato una metanalisi di 10 RCT (per un totale di 70.388 soggetti, seguiti per almeno un anno) disegnati per valutare l'efficacia delle statine nella prevenzione primaria della mortalità per tutte le cause e dei principali eventi coronarici e/o cerebrovascolari in soggetti con fattori di rischio in tal senso. Con un follow-up medio di 4,1 anni, il trattamento con statine ha dimostrato di ridurre in maniera significativa la mortalità per tutte le cause (OR 0,88 con IC 95% da 0,81 a 0,96), gli eventi coronarici (OR 0,70 con IC 95% da 0,61 a 0,81) e quelli cerebrovascolari maggiori (OR 0,81 con IC 95% da 0,71 a 0,93). Gli autori sottolineano l'assenza di evidenze di un aumento del rischio di neoplasie tra i soggetti trattati con statine (un dato emerso nello studio PROSPER – compreso in questa metanalisi – nella categoria dei pazienti ultrasessantenni). L'effetto si è confermato all'analisi per sottogruppi basata sull'età (> o < 65 anni), sul sesso e sulla presenza o assenza di diabete mellito (23% della popolazione valutata).

1. BMJ 2009 Nov 6;339:b4531. doi: 10.1136/bmj.b4531
2. BMJ 2009 Jun 30;338:b2376. doi: 10.1136/bmj.b2376

Diabete e sindromi coronariche acute

Sulfoniluree e preconditionamento ischemico del miocardio: non un effetto di classe

Novembre 2010 – Negli ultimi anni è stata posta molta attenzione all'impatto dei farmaci antidiabetici sulla salute cardiovascolare. Per quanto riguarda le sulfoniluree, era stato ipotizzato un ruolo sfavorevole per un loro possibile impatto sui meccanismi di preconditionamento all'ischemia del miocardio; evidenze sperimentali avevano indicato che alcune sulfoniluree quali la glibenclamide, in grado di legarsi ai canali del potassio sensibili all'ATP del miocardio così come di quelli delle beta-cellule pancreatiche, potessero avere effetti peggiori rispetto alle molecole di ultima generazione (come la gliclazide o la glimepiride), agenti specificamente a livello pancreatico.

Pochi studi hanno verificato tale ipotesi nell'ambito di un contesto clinico, e gli scarsi dati derivanti dagli studi osservazionali hanno prodotto risultati contraddittori. Su un numero recente del Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, la dott.ssa Marianne Zeller (Digione, Francia) e coll. hanno valutato se l'assunzione cronica di sulfoniluree (in monoterapia o in associazione con altri farmaci antidiabetici), in pazienti ricoverati per infarto del miocardio (IMA), esercitasse un effetto sfavorevole sull'outcome clinico. Gli autori hanno utilizzato il registro nazionale FAST-MI (French registry on Acute ST-elevation and non ST-elevation Myocardial Infarction) per analizzare gli outcome di 1310 soggetti diabetici ricoverati per IMA nel 2005. Tale registro era stato progettato per descrivere la gestione clinica e gli outcome di soggetti ricoverati presso unità di terapia intensiva, correlando l'evoluzione di tali casi sulla base dei farmaci assunti prima del ricovero, di quelli utilizzati in acuto e delle terapie raccomandate alla dimissione.

La mortalità intraospedaliera è risultata inferiore nei soggetti precedentemente trattati con sulfoniluree (3,9%), rispetto a quelli in terapia con altri antidiabetici orali (6,4%), con insulina (9,4%) o in sola dieta (8,4%; $p = 0,014$). Tra i soggetti trattati cronicamente con sulfoniluree, la mortalità è risultata ridotta in caso di assunzione di molecole pancreas-specifiche (2,7%), rispetto alla glibenclamide (7,5%; $p = 0,019$). Anche le complicanze aritmiche e quelle ischemiche sono state meno frequenti nei pazienti trattati con gliclazide o glimepiride, e tale riduzione del rischio si è confermata anche dopo correzione per le multivariate (odds ratio 0,15; IC 95% da 0,04 a 0,56). Questa differenza tra le sulfoniluree agenti con meccanismi aspecifici e quelle di più recente introduzione potrebbe essere legata proprio al blocco del preconditionamento miocardico; secondo gli autori, le sulfoniluree non eserciterebbero tutto lo stesso impatto sull'outcome cardiaco, e non andrebbero pertanto considerate come una singola entità farmacologica.

J Clin Endocrinol Metab. 2010 Aug 11. [Epub ahead of print]

Outcome cardiologici e mancata ripresa della terapia antidiabetica dopo un ricovero ospedaliero

5 luglio 2010 – Anche in sistemi sanitari efficienti quale quello statunitense, non è infrequente che un soggetto ricoverato per un problema acuto venga valutato e dimesso perdendo di vista la sua condizione di partenza. Un originale articolo pubblicato su Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes, rivista dell'American Heart Association, ha indagato le ripercussioni della sospensione della terapia antidiabetica nei pazienti ricoverati per infarto del miocardio (IMA).

Gli autori, Dott.ssa Kasia J. Lipska (New Haven, Connecticut; USA) e coll., hanno condotto un'analisi retrospettiva su circa 25.000 soggetti diabetici assicurati tramite Medicare, ricoverati per IMA, confrontando la terapia antidiabetica all'ingresso con quella alla dimissione; in particolare, si volevano valutare gli outcome a 12 mesi (tempo al decesso o a un nuovo ricovero per IMA, per insufficienza cardiaca o per qualsiasi causa) dei pazienti per i quali, alla dimissione, si era dimenticato di ripristinare la terapia diabetologica in atto al momento dell'ingresso in ospedale. Degli 8751 individui valutabili, in terapia con almeno un farmaco antidiabetico al ricovero, l'86,6% è stato dimesso con indicazioni terapeutiche volte al diabete, mentre il 13,4% senza alcuna prescrizione specifica. All'analisi multivariata, i soggetti dimessi senza terapia antidiabetica hanno mostrato, rispetto a quelli con indicazioni precise, un maggior tasso di mortalità a 1 anno (hazard ratio [HR] 1,29; IC 95% da 1,15 a 1,45), in assenza di differenze statisticamente significative in merito ai tassi di nuovi ricoveri (HR 0,95; IC 95% da 0,87 a 1,03).

Gli autori sottolineano la frequenza con cui un paziente diabetico possa essere dimesso scordandosi di reimpostare una terapia adeguata, e non forniscono indicazioni specifiche su come contrastare tale fenomeno.

Circ Cardiovasc Qual Outcome 2010;3(3):236-242.

Efficacia a lungo termine degli stent metallici e di quelli medicati nei soggetti diabetici sottoposti a rivascularizzazione coronarica

2 aprile 2010 – I soggetti diabetici affetti da cardiopatia ischemica presentano una maggior estensione di malattia coronarica, un tasso più elevato di progressione e di ristenosi in seguito a procedure di rivascularizzazione. Secondo i risultati di uno studio pubblicato sullo European Heart Journal dal Dott. Ulf Stenestrand e coll., a nome del gruppo di studio Swedeheart, l'impiego di stent medicati in corso di angioplastica dimezzerebbe il rischio di occlusione. Gli autori hanno analizzato i dati del registro SCAAR (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry), relativo a tutti i soggetti diabetici sottoposti consecutivamente a interventi di angioplastica percutanea nel periodo compreso tra il 2003 e il 2006, con una mediana di follow-up di 2,5 anni (range: da 1 a 4 anni).

I pazienti per i quali era stato utilizzato almeno uno stent medicato (4754 soggetti) sono stati confrontati con quelli che avevano subito l'applicazione di stent metallici "nudi" (BMS, bare metal stents; n = 4956). L'outcome combinato relativo alla mortalità o all'insorgenza di infarti del miocardio non è risultato significativamente diverso tra i due gruppi (rischio relativo [RR] 0,91; IC 95% 0,77-1,06). Negli individui sottoposti

all'applicazione solamente di uno stent, l'incidenza d'infarti è risultata significativamente inferiore con l'utilizzo di stent medicati, rispetto ai BMS (RR 0,80; IC 95% 0,66-0,96); inoltre, il tasso di ristenosi (associato a un RR aggiustato d'infarto maggiore [RR 5,03; IC 95% 4,25-5,97]) è stato inferiore del 50% nei pazienti nei quali era stato applicato uno stent medicato (RR 0,50; IC 95% 0,35-0,70). Tale vantaggio si è confermato in tutti i sottogruppi di soggetti diabetici, con il maggior beneficio in quelli nei quali era stato applicato uno stent di diametro < 3 mm o di lunghezza > 20 mm. Il numero di lesioni da trattare con uno stent medicato per evitare una riuclusione è risultato variabile tra 11 e 47, nei vari sottogruppi.

Lo studio sembra pertanto giustificare la diffusione d'impiego degli stent medicati nei soggetti diabetici, dimezzandosi il tasso di ristenosi a parità di rischio di mortalità o d'infarto a 4 anni.

Eur Heart J. 2010;31(2):177-186.

Confronto tra angioplastica percutanea e bypass coronarico nei soggetti affetti da cardiopatia ischemica severa

29 maggio 2009 – Gli interventi di bypass coronarico (CABG, coronary-artery bypass grafting) escono vittoriosi "ai punti" dal confronto con l'angioplastica percutanea (PCI, percutaneous coronary intervention) nella cardiopatia ischemica severa, perlomeno negli anziani e nei soggetti affetti da diabete. Sono le conclusioni di due articoli pubblicati quasi in contemporanea sul New England Journal of Medicine (1) e su Lancet (2).

Il primo articolo, firmato dal Prof. Patrick W. Serruys (Rotterdam, Paesi Bassi) e coll., espone i risultati dello studio SYNTAX, che aveva randomizzato 1800 soggetti con malattia trivasale e/o alterazioni coronariche del tronco comune (precedentemente non trattati) a una delle due metodiche di rivascularizzazione secondo un disegno 1:1; in tutti i pazienti era stato espresso giudizio di parità d'indicazione dal cardiocirurgo e dal cardiologo interventista. Nei 12 mesi di follow-up successivi, l'incidenza di eventi cardiaci o cerebrovascolari è risultata significativamente più elevata nel gruppo della PCI rispetto a quello del CABG (17,8 vs. 12,4%; p=0,002), spesso per la necessità di ripetere la procedura di rivascularizzazione.

Nel secondo articolo viene presentata un'analisi collaborativa dei dati provenienti dagli studi randomizzati, volta a valutare gli effetti delle due procedure sulla mortalità a lungo termine dei pazienti (mediana di follow-up: 5,9 anni). Gli autori (Prof. Mark A. Hlatky, Stanford, California, USA; e coll.) hanno utilizzato i dati individuali dei pazienti di 10 studi randomizzati, per un totale di 7812 soggetti. In sei di questi studi la PCI era

stata eseguita mediante angioplastica con palloncino, mentre negli altri quattro erano stati utilizzati stent di metallo non rivestiti. La mortalità complessiva è risultata favorire la CABG sulla PCI, anche se in maniera non significativa (15 vs. 16%; HR 0,91, IC 95% da 0,82 a 1,02; $p=0,12$); il dato era più rilevante per il sottogruppo dei soggetti diabetici (HR 0,70, IC 95% da 0,56 a 0,87) e per quelli d'età ≥ 65 anni (HR 0,82, IC 95% da 0,70 a 0,97). Nei soggetti non diabetici e in quelli d'età più giovanile la scelta dovrebbe dipendere dalle preferenze del paziente.

1. N Engl J Med 2009;360(10):961-972
2. Lancet 2009;373(9670):1190-1197

Marcia indietro sul controllo glicemico intensivo nel paziente critico

18 maggio 2009 – Negli anni scorsi, i dati di molti studi divenuti celebri (come quello della Dott.ssa Greet Van den Berghe e coll.; Lovenio, Belgio) (1) avevano sottolineato l'importanza di perseguire e mantenere uno stretto controllo glicemico nel paziente trattato nelle Unità di Terapia Intensiva (UTI).

Non tutte le ricerche successive avevano confermato tali dati, ma uno studio multicentrico (NICE-SUGAR, Normoglycemia in Intensive Care Evaluation-Survival Using Glucose Algorithm Regulation), pubblicato sul New England Journal of Medicine (2), sembra indebolire sensibilmente questa strategia. I ricercatori avevano randomizzato oltre 6000 pazienti critici (63% con urgenze mediche e 37% chirurgiche) a un trattamento volto a un controllo glicemico aggressivo (target: 81-108 mg/dl) verso uno convenzionale (144-180 mg/dl), attraverso l'utilizzo di infusioni insuliniche iv; la mortalità a 90 giorni (endpoint primario dello studio) è risultata più elevata nel primo gruppo (27,5 vs. 24,9%; OR 1,14; IC 95 da 1,02 a 1,28; $p=0,02$), con un NNH (number needed to harm) di 38, forse per un'incidenza nettamente più elevata di episodi ipoglicemici gravi (≤ 40 mg/dl; 6,8 vs. 0,5%). In un editoriale di accompagnamento all'articolo, il Dott. Silvio E. Inzucchi e coll. (New Haven, Connecticut; USA) (3) sottolineano come tali risultati non avvallino affatto il ritorno a strategie ritenute desuete e negligenti, nel controllo della glicemia (come l'uso del farmaco al bisogno), e ammoniscono contro una possibile reazione eccessiva a questi nuovi dati, i quali suggeriscono piuttosto di puntare a livelli glicemici che garantiscano una maggiore sicurezza di manovra (attorno a 150 mg/dl).

A breve distanza dalla pubblicazione dei risultati di questo studio, una metanalisi pubblicata dal Dott. Donald E.G. Griesdale (Vancouver, British Columbia; Canada) e coll., sul Canadian Medical Association Journal (4), fornisce un aggiornamento dei dati sull'influenza

della terapia insulinica intensiva (vs. quella convenzionale) sulla mortalità dei soggetti ricoverati nelle UTI, includendo anche i dati del NICE-SUGAR. L'analisi, relativa a 26 trial randomizzati e controllati, per un totale di 13.567 pazienti, indica l'assenza di un vantaggio di sopravvivenza nei soggetti trattati in maniera intensiva (RR 0,93; IC 95% da 0,83 a 1,04), con un rischio 6 volte più elevato di ipoglicemie. Farebbero eccezione a quest'assenza di beneficio gli individui trattati presso UTI chirurgiche (RR 0,63; IC 95% da 0,44 a 0,91).

1. N Engl J Med. 2001;345(19):1359-1367
2. N Engl J Med 2009; 360(13):1283-1297
3. N Engl J Med 2009; 360(13):1346-1349
4. CMAJ 2009;180(8):821-827

La normalizzazione glicemica nei soggetti infartuati si associa a un vantaggio di sopravvivenza

11 maggio 2009 – Uno studio osservazionale, pubblicato sugli Archives of Internal Medicine dal Dott. Mikhail Kosiborod (Kansas City, Missouri; USA) e coll., aggiunge qualche elemento allo spinoso tema del controllo dell'iperglicemia nei soggetti infartuati. I risultati del trial indicano come i pazienti ricoverati per infarto miocardico acuto (IMA) con iperglicemia all'ingresso in ospedale presentino maggiori probabilità di sopravvivenza qualora vi sia una pronta normalizzazione dei loro valori glicemici, indipendentemente dalla presenza o meno di diabete noto e dall'eventuale utilizzo d'insulina.

L'associazione dell'iperglicemia con un outcome sfavorevole (in termini di mortalità e complicanze intraospedaliere), nei soggetti ricoverati per IMA, è ben nota; i risultati attuali testimoniano come la normalizzazione di tale parametro, comunque venga ottenuta (con l'utilizzo di farmaci o spontaneamente), si associ a un aumento della sopravvivenza. I dati dell'analisi sono stati ottenuti da un database relativo ai 7820 soggetti ricoverati per IMA presso 40 ospedali statunitensi tra il 2000 e il 2005, con iperglicemia (≥ 140 mg/dl) al momento dell'ospedalizzazione. Meno della metà dei soggetti ricoverati era affetta da diabete noto, e il 39% di questa popolazione è stata trattata con insulina. All'analisi di regressione logistica multivariata, anche dopo correzione per i fattori confondenti, livelli inferiori di glicemia nel post-ricovero sono risultati associati a tassi di sopravvivenza intraospedaliere migliori, con una mortalità minima per valori compresi tra 80-130 mg/dl (vedi Tabella).

L'aver osservato risultati simili indipendentemente dall'utilizzo di insulina depone a sfavore dell'ipotesi che l'ormone possa esercitare un effetto favorevole (antinfiammatorio o sul flusso coronarico) che prescinda da quello ipoglicemizzante.

Questi risultati, ovviamente, non documentano la presenza di una relazione causale, ma invitano alla progettazione di studi randomizzati e controllati volti a valutare strategie di riduzione della glicemia in questa popolazione di individui.

Tabella. Odds ratio della mortalità dei soggetti con iperglicemia al momento del ricovero per IMA; confronto con livelli glicemici <110 mg/dl

Glicemia media nel post-ricovero	110-140 mg/dl	141-170 mg/dl	171-200 mg/dl	>200 mg/dl
Tutti	2,1*	5,3	6,9	13,0
Insulino-trattati	1,6	4,3	4,4	9,4
Non-insulino-trattati	2,9	6,6	10,7	18,1

*p=0.003; per tutti gli altri, p<0.001

Arch Intern Med 2009;169(5):438-446

Iperglicemia basale e mortalità dopo sindrome coronarica con o senza elevazione del tratto ST

4 maggio 2009 – Indipendentemente dalla presenza di diabete, elevati livelli glicemici al ricovero (spesso attribuiti a iperattivazione adrenergica) si associano a una prognosi più severa, nei soggetti con infarto miocardico acuto. L'impatto dell'iperglicemia basale in questo contesto sembra meno certo, rispetto a quello dell'iperglicemia post-prandiale.

Un gruppo di autori ha cercato di valutare la relazione tra l'elevazione della glicemia basale e al momento del ricovero con l'outcome di una vasta popolazione di soggetti (oltre 13.500) ricoverati per sindromi coronariche, con o senza elevazione del tratto ST (censite dal registro GRACE, Global Registry of Acute Coronary Events). All'analisi di regressione logistica multivariata, elevati livelli glicemici a digiuno sono risultati associati a un incremento progressivo del rischio di mortalità ospedaliera (OR [IC 95%] vs. <100 mg/dl: 1,51 [1,12-2,04] per glicemie 100-125 mg/dl; 2,20 [1,64-2,60] per 126-199 mg/dl; 5,11 [3,52-7,43] per 200-299 mg/dl; e 8,00 [4,76-13,5] per 300 mg/dl), senza un evidente valore soglia inferiore e indipendentemente dall'anamnesi precedente relativa alla presenza di diabete. Anche la mortalità entro 6 mesi dalla dimissione è risultata significativamente aumentata, per lo meno per gli intervalli di glicemia compresi tra 126-199 mg/dl (1,71 [1,25-2,34]) e >/=300 mg/dl (2,93 [1,33-6,43]).

Si rivela ancora una volta interessante come l'iperglicemia costituisca di per sé un fattore prognostico sfavorevole, indipendentemente dalla presenza o meno di un diabete noto. Gli elementi nuovi che emergono da questo

studio sono il ruolo dell'iperglicemia basale e l'estensione di tale importanza prognostica nei soggetti con angina instabile, o con infarto senza elevazione del tratto ST.

Arch Intern Med. 2009;169(4):402-409

Diabete e rischio di mortalità dopo sindrome coronarica acuta

3 marzo 2008 – Nell'agosto 2007, il Dott. Sean M. Donahoe e coll. (Boston, Massachusetts; USA) avevano pubblicato su JAMA un'analisi per sottogruppi della popolazione relativa a 11 studi randomizzati e controllati indipendenti del protocollo TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) (1), per valutare l'effetto della presenza di diabete sul rischio di mortalità nei soggetti ricoverati per sindrome coronarica acuta (SCA).

Il database utilizzato raccoglieva i dati relativi agli oltre 62.000 pazienti di tali studi [46.577 soggetti ricoverati per IMA con elevazione del tratto ST (STEMI) e altri 15.459 per angina instabile o IMA senza elevazione del tratto ST (AI/NSTEMI)], in un arco temporale che andava dal 1997 al 2006; di questi, 10.613 (17,1%) erano affetti da diabete mellito.

Gli autori, dopo aggiustamento per caratteristiche basali, aspetti clinici di presentazione della SCA e trattamento ricevuto, hanno confrontato la mortalità a 30 giorni e a 1 anno nei due gruppi in base alla presenza o meno di malattia diabetica, rilevando una prognosi significativamente peggiore per tutti i confronti nei pazienti diabetici (vedi Tabella). Gli autori concludono affermando come la presenza di diabete sia ancora in grado di condizionare sfavorevolmente la prognosi delle SCA, nonostante i progressi nella terapia.

	diabete	non diabete
Mortalità a 30 giorni dopo STEMI	8,5%	5,4%
Mortalità a 30 giorni dopo AI/NSTEMI	2,1%	1,1%
Mortalità a 1 anno dopo STEMI	13,2%	8,1%
Mortalità a 1 anno dopo AI/NSTEMI	7,2%	3,1%

Qualche settimana più tardi, la stessa rivista aveva pubblicato due lettere di commento all'articolo. Nella prima, il dr. Manivannan Srinivasan e coll. (Rochester, Minnesota; USA) (2) rilevavano come dall'analisi dei dati si potesse ricavare che i trattamenti utili in prevenzione secondaria restano largamente sotto-utilizzati nei pazienti diabetici che sono andati incontro a SCA (solo il 63,5% dei diabetici e il 63,7% dei non diabetici sarebbe stato dimesso con indicazione ad assumere statine; pochi pazienti, inoltre, hanno ricevuto indicazione a una doppia terapia antiaggregante); gli autori sottolineavano quindi l'importanza di un'implementazione rigorosa e universale delle strategie dimostratisi efficaci in prevenzione secondaria.

Nella seconda lettera, il Dott. Kapil Parakh (Baltimore, Maryland; USA) (3) suggerivano di analizzare se vi fossero state differenze in termini di prescrizione di lisinopril e beta-bloccanti nei diabetici rispetto ai non diabetici, considerati i particolari vantaggi descritti nei soggetti con alterazione del metabolismo glucidico.

Il Dott. Donahoe e coll. (4) rispondevano dicendosi d'accordo sull'importanza di garantire le terapie più efficaci a tutti i pazienti; mentre i beta-bloccanti sarebbero stati prescritti meno di frequente in presenza di diabete, il lisinopril (come tutti gli ACE-inibitori e i sartani) lo sarebbe stato di più. Ipotizzavano, inoltre, che la bassa percentuale di prescrizione di statine potesse risentire soprattutto degli studi condotti nei primi anni del periodo analizzato.

1. JAMA. 2007;298(7):765-775
2. JAMA 2007;298(20): 2367
3. JAMA 2007;298(20): 2367-2368
4. JAMA 2007;298(20): 2368

Group care

Educazione diabetologica di gruppo: analisi dei costi e dell'efficacia

15 ottobre 2010 – Tutte le linee guida e gli algoritmi per il trattamento del diabete pongono in prima linea le raccomandazioni relative alla dieta, all'attività fisica e alla modificazioni dello stile di vita, da sole o in associazione con l'uso di farmaci quali la metformina. La diffusione del diabete, con il suo massiccio impatto sull'utilizzo delle risorse sanitarie, ha indotto molti paesi a incaricare della gestione iniziale del problema i servizi sanitari di base. Nel Regno Unito, in particolare, è esplicitamente affermato che debbano essere i gruppi dei medici di medicina generale a farsi carico dei programmi di educazione strutturata, per le persone con diabete di tipo 2 di nuova diagnosi.

Un articolo pubblicato di recente sul British Medical Journal (1) riporta un'analisi economica di uno dei primi programmi a essere stati sviluppati e validati per questo scopo, il DESMOND (diabetes education and self

management for ongoing and newly diagnosed). Tale intervento, predisposto dal National Institute for Health and Clinical Excellence e attualmente diffuso in vari centri dell'Inghilterra e della Scozia, prevede sei ore di educazione strutturata di gruppo su alimentazione, attività fisica e fattori di rischio cardiovascolari nell'ambito di una giornata, o di due mezzeggiornate. Secondo tale analisi, condotta dal dott. M. Gillett (Sheffield, Regno Unito) e coll., il costo dell'erogazione del programma oscilla tra 76 e 203 sterline a paziente, e quello stimato per ogni anno di vita guadagnata aggiustato per la qualità (QALY, quality adjusted life year) tra 2092 e 5387 sterline (nettamente al di sotto della soglia di accettabilità, fissata dai politici britannici in 20.000 sterline per anno QALY). Secondo tali stime, la probabilità di efficacia di questo programma educativo è compresa tra il 66 e il 70%, anche ipotizzando che i benefici indotti dai consigli educazionali vadano perduti a distanza di un anno dall'intervento. I maggiori benefici deriverebbero dalla riduzione del rischio cardiovascolare associata alla riduzione del fumo e al miglioramento del profilo lipidico.

Esistono pochi studi sull'utilità dell'educazione diabetologica di gruppo, e meno ancora che abbiano condotto un'analisi relativa al rapporto costo-efficacia di simili approcci. In precedenza, un articolo pubblicato sulla stessa rivista (2) aveva dimostrato l'utilità del programma DESMOND in termini di riduzione del peso, incremento dell'attività fisica, cessazione del fumo, depressione del tono dell'umore, assunzione delle terapie, incidenza di complicanze e mortalità, rispetto all'assistenza convenzionale; non erano invece risultate significative le differenze in termini di emoglobina glicata. Secondo gli autori, i sensibili miglioramenti dell'HbA1c ottenuti nei primi mesi successivi alla diagnosi di diabete, sia tra i partecipanti alle sessioni di educazione di gruppo sia tra le persone assistite in maniera standard, potrebbero aver mascherato gli effetti dell'intervento su questo aspetto, potenzialmente vantaggiosi più a lungo termine.

1. BMJ 2010;341:c4093. doi: 10.1136/bmj.c4093.
2. BMJ 2008;336(7642):491-495

L'immagine di copertina è tratta dalla mostra fotografica *Con gli occhi di un bambino* presentata nell'aprile del 2008 al Palazzo della Cancelleria, a Roma.

Un viaggio negli angoli più remoti della Terra, tra popolazioni immortalate da fotografi di fama internazionale, oggi sfruttate dagli interessi delle multinazionali e colpite ogni giorno nel loro patrimonio più grande, il territorio. Proprio in quegli angoli della terra giungono, grazie anche al sostegno dell'Otto per Mille, molti sacerdoti a portare aiuto concreto e a coltivare semi di speranza. La novità della mostra che presentiamo è il ribaltamento dello sguardo: non fotografi esperti, ma sono proprio i bambini a fissare i volti, le abitudini, la povertà e le speranze. Tra gli indios Yanomami dell'Amazzonia, gli abitanti della valle nepalese del Mustang, tra gli autoctoni delle isole Trobriand in Papua Nuova Guinea e quelli delle leggendarie Montagne Nuba, in Sudan: un reportage realizzato con macchinette usa e getta, nel corso di 24 ore, senza studi né preparazione, solo attraverso gli occhi di un bambino.

Per gentile concessione della Fondazione Ente dello Spettacolo