

La personalizzazione della terapia nel diabete di tipo 2

Antonio Ceriello
aceriell@clinic.ub.es

Insititut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), and Centro de Investigacion Biomedica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabolicas Asociadis (CIBERDEM), Barcelona, Spain

Parole chiave: diabete mellito tipo 2, terapia personalizzata, algoritmo terapeutico, autocontrollo glicemico, farmaci ipoglicemizzanti

Key words: type 2 diabetes mellitus, tailored therapy, therapeutic algorithm, self-monitoring blood glucose, hypoglycaemic drugs

Il Giornale di AMD, 2011;14:5-6



Analogamente a quanto è avvenuto in oncologia, anche in ambito diabetologico negli ultimi anni vi è stata una crescente attenzione alla problematica della personalizzazione del trattamento.

Benché tutti abbiamo conoscenza di che cosa significhi questo nella comune pratica clinica, è pur vero che cercare di definire atteggiamenti e procedure, per le peculiarità stesse della materia, non è compito facile.

Con il concetto di terapia personalizzata si intende l'approccio decisionale clinico che di volta in volta viene svolto verso ciascun paziente e che ha come prerequisito un'accurata identificazione del paziente (fenotipizzazione) e, come metodologia, l'applicazione delle conoscenze e delle evidenze scientifiche al buon senso, nonché alla realtà di ciascun individuo. Il fine ultimo è di ottimizzare le risposte terapeutiche con una migliore tollerabilità e compliance.

La problematica è complessa perché implica non solo aspetti medici ma anche legali. Medici, perché l'estremizzazione del concetto di terapia personalizzata potrebbe comportare il rischio che ciascun operatore sanitario si consideri libero di agire, senza necessariamente seguire la medicina delle evidenze. Legali, perché, soprattutto in alcuni paesi ma, in qualche misura, anche nel nostro, il non attenersi scrupolosamente alle linee guida potrebbe aprire contenziosi legali nel caso di insuccesso terapeutico.

Sono stati già offerti vari tentativi di risposta più organica al problema, tra i quali una Consensus prodotta dalla American Endocrine Society con l'American Diabetes Association (1) e un'altra da parte della Global Partnership for Effective Diabetes Management (2).

Queste proposte, tuttavia, hanno lasciato aperti ancora molti interrogativi in quanto non hanno affrontato realmente il problema a livello individuale, hanno cercato di "settorializzare" i pazienti e, soprattutto, non sono risultate facilmente adattabili alla nostra realtà locale.

Per il suo background e per la sua missione, AMD ha ritenuto utile offrire una risposta a questo nuovo bisogno della diabetologia, sviluppando un documento che esaminasse due aspetti del problema: la personalizzazione della terapia e i percorsi terapeutici atti a rendere questo approccio realmente fruibile (percorsi personalizzati).

Il documento elaborato si è sviluppato sulla base di quanto già pubblicato in letteratura da altri autori (1-3) nel tentativo di individuare strumenti che permettessero la caratterizzazione dei pazienti affetti da diabete di tipo 2 e, come background di riferimento, si è avvalso fondamentalmente delle nuove linee guida della Società Finlandese di Diabetologia (4). La scelta di queste ultime è stata motivata non solo dalla loro recentissima pubblicazione, ma anche dal fatto di esser innovative per l'approccio di tipizzazione dei

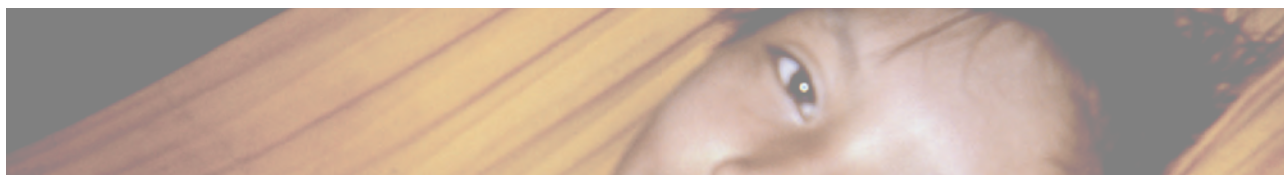
pazienti in sottocategorie di comune riscontro nella pratica clinica.

La novità del presente documento consiste nell'attribuire all'automonitoraggio glicemico il valore di strumento-guida per la scelta terapeutica da effettuare. I pazienti sono infatti "fenotipizzati" in base alla tipologia ed alla prevalenza delle varie glicemie quotidiane (a digiuno, pre e post-prandiali), utilizzate come elemento determinante nell'indirizzare l'opzione di intervento più appropriato.

Pur nella consapevolezza che l'algoritmo proposto non riuscirà a coprire tutte le possibili combinazioni che la pratica clinica ci mette quotidianamente di fronte nonché a soddisfare gli ancora presenti bisogni insoddisfatti nella gestione dei pazienti con diabete di tipo 2, tuttavia, ci auguriamo possa costituire un utile guida nelle scelte decisionali del medico.

BIBLIOGRAFIA

1. Smith RJ, Nathan DM, Arslanian SA, Groop L, Rizza RA, Rotter JJ. Individualizing therapies in type 2 diabetes mellitus based on patient characteristics: what we know and what we need to know. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95:1566-1574.
2. Del Prato S, LaSalle J, Matthaei S, Bailey CJ; Global Partnership for Effective Diabetes Management. Tailoring treatment to the individual in type 2 diabetes practical guidance from the Global Partnership for Effective Diabetes Management. *Int J Clin Pract* 2010 ;64:295-304.
3. Pozzilli P, Leslie RD, Chan J, De Fronzo R, Monnier L, Raz I, Del Prato S. The A1C and ABCD of glycaemia management in type 2 diabetes: a physician's personalized approach. *Diabetes Metab Res Rev.* 2010; 26: 239-244.
4. Diabetes treatment algorithm from the Diabetes Current Care Guideline. Working group set up by the Finnish Medical Society Duodecim and the Finnish Society of Internal Medicine. Available from: www.terveysportti.fi/xmedia/ccs/varhainen_diabetes_en.html.



L'uso del monitoraggio glicemico continuo e del microinfusore insulinico nella donna gravida con diabete: nuove opportunità di educazione terapeutica

Daniela Bruttomesso, Alessio Filippi, Rachele Scotton, Silvana Costa
daniela.bruttomesso@unipd.it

Cattedra di Malattie del Metabolismo,
Policlinico Universitario, Padova

Parole chiave: diabete mellito, gravidanza, infusione sottocutanea continua di insulina (CSII), monitoraggio in continuo della glicemia (CGM).

Key words: diabetes mellitus, pregnancy, continuous subcutaneous insulin infusion (CSII), continuous glucose monitoring (CGM).

Il Giornale di AMD, 2011;14:7-15



Riassunto

Scopo. Ottimizzare il controllo glicemico durante la gravidanza è fondamentale sia per la madre che per il feto perché esiste una stretta relazione tra glicemia materna ed esito della gravidanza. I microinfusori per la somministrazione sottocutanea continua di insulina (CSII) e i dispositivi per il monitoraggio in continuo della glicemia (CGM) aiutano il paziente diabetico a raggiungere in sicurezza gli obiettivi glicemici. Questo articolo tratta l'uso di queste tecnologie nella gestione e monitoraggio del diabete in gravidanza.

Risultati. La CSII mima meglio della terapia multiiniezione (MDI) la secrezione fisiologica. Anche se dalla letteratura non emerge una netta superiorità della CSII rispetto alla MDI durante la gravidanza, la CSII controlla meglio la nausea mattutina, riduce le ipoglicemie e la variabilità glicemica, facilita il trattamento del dawn phenomenon, del ritardato svuotamento gastrico e del postpartum. Le pazienti candidabili a CSII devono essere motivate, conoscere la farmacodinamica dell'insulina, la conta dei carboidrati, la tecnologia della pompa e la gestione della CSII nelle diverse situazioni. I dispositivi per il CGM misurano la glicemia nel tessuto sottocutaneo. Possono fornire una lettura retrospettiva e/o realtime della glicemia. Rispetto all'autocontrollo glicemico tradizionale (SMBG) il CGM fornisce informazioni più dettagliate sulle escursioni glicemiche postprandiali e sulle ipo-iperiperglicemie notturne. Nell'articolo gli autori riportano evidenze sull'uso del

CGM in gravidanza, descrivono come implementarlo correttamente, identificano le pazienti candidabili.

Conclusioni. Sia la CSII che il CGM sono mezzi straordinari per migliorare il controllo del diabete in gravidanza, ma, per un uso appropriato, richiedono una adeguata educazione della paziente e del curante.

Abstract

Aim. Glycaemic control is crucial during pregnancy for both mother and foetus, considering the close relationship between blood glucose levels and pregnancy outcomes. Insulin pumps and systems for continuous glucose monitoring (CGM) represent technologies designed to assist patient with diabetes in safely reaching glycaemic goals. This article discusses the use of these technologies in the management and monitoring of diabetes during pregnancy.

Results. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) mimics physiological insulin release better than multiple daily injections (MDI). Although a clear-cut advantage of CSII over MDI during pregnancy does not emerge from the literature, CSII provides an easier control of morning nausea, decreases hypoglycaemic episodes and glycaemic variability, alleviates the dawn phenomenon, copes more easily with delayed gastric emptying and eases blood glucose control around delivery. Candidates to CSII must be well motivated and aware of basic insulin pharmacodynamics, carbohydrate counting, insulin pump technology and management of CSII in different situations. CGM technology measures glucose in subcutaneous tissue and presents data as a retrospective or real-time readings. Compared with glucose self-monitoring (SMBG), CGM provides more detailed information on postprandial and nocturnal glucose excursions. In this article the authors summarize the evidence for use, identify suitable candidates, describe optimal implementation of CGM in pregnancy.

Conclusions. CSII and CGM are powerful approaches to improve diabetes control in pregnancy, but require thorough education of patient and physician in order to be used properly.

Premessa

Il diabete in gravidanza comporta rischi sia per la madre che per il feto.

Per quanto concerne il feto, vi è una aumentata incidenza di anomalie congenite e di aborto spontaneo nelle gravide in cattivo controllo metabolico durante la fase dell'organogenesi fetale, che si completa entro l'ot-

tava settimana di gestazione (1). Sebbene la maggior parte degli studi pubblicati si riferiscano a pazienti con diabete di tipo 1, lo stesso rischio è corso dalle pazienti con diabete di tipo 2 mal controllato.

Per converso è stato dimostrato che la normalizzazione del profilo glicemico nel periodo che precede il concepimento e durante i primi mesi della gravidanza riduce il rischio di malformazioni e di aborto spontaneo, rendendolo uguale a quello della popolazione normale (2).

Un'altra conseguenza del cattivo controllo glicemico durante la gravidanza è la macrosomia fetale che aumenta la morbilità del feto e rende difficile il parto per via naturale, con conseguente necessità di ricorrere al parto cesareo. Anche l'incidenza di macrosomia può essere ridotta attraverso uno stretto controllo metabolico (3).

Per ridurre il rischio di malformazioni fetali e migliorare l'outcome fetale e materno è quindi importante mantenere un buon controllo metabolico sia durante il concepimento che durante tutta la gravidanza. Secondo gli standard di cura italiani, gli obiettivi glicemici da raggiungere durante la gravidanza in donne con diabete gestazionale o pregestazionale sono a digiuno < 95 mg/dl, un'ora dopo i pasti <140 mg/dl, 2 ore dopo i pasti < 120 mg/dl (4). Un recente *consensus statement* americano, raccomanda obiettivi glicemici ancora più bassi nelle donne con diabete di tipo 1 e 2, purchè vengano raggiunti senza incorrere nell'ipoglicemia (5). Al fine di ottimizzare il controllo, le pazienti affette da diabete sono istruite a seguire una dieta corretta, una terapia insulinica intensiva e ad effettuare un frequente controllo della glicemia.

Nonostante i miglioramenti fatti negli ultimi anni nella tecnologia dell'autocontrollo glicemico domiciliare e nella farmacocinetica dell'insulina le complicanze fetali rimangono ad una frequenza più elevata di quanto non si osservi nella popolazione generale. Si deve quindi ricercare un controllo glicemico ancora migliore. In tale senso la somministrazione sottocutanea continua di insulina mediante microinfusore (CSII) e i dispositivi per il monitoraggio in continuo della glicemia (CGM) potrebbero aiutarci.

Terapia con microinfusore

Il microinfusore o pompa, è un piccolo dispositivo computerizzato che alloggia al suo interno una cartuccia o una siringa riempite di insulina ad azione rapida. La siringa o cartuccia viene collegata al tessuto sottocutaneo attraverso un set di infusione costituito da un catetere ed una cannula in teflon.

Il microinfusore è in grado di riprodurre la secrezione fisiologica del pancreas erogando insulina secondo due modalità: una continua (infusione basale), ed una "a domanda" (boli insulinici).

Gli strumenti oggi disponibili, assai più sofisticati di quelli di un tempo (tabella 1), permettono di programmare l'infusione basale diversificandola nelle 24 ore in

Tabella 1. Caratteristiche dei microinfusori moderni.

- Molteplici velocità di infusione basale
- Possibili "minimi aggiustamenti" della velocità di infusione basale
- Dimensioni ridotte
- Grande sicurezza e affidabilità
- Collegamento "wireless" con il glucometro
- Calcolatore del bolo di insulina
- Differenti opzioni per la somministrazione del bolo
- Storia dei boli e altre funzioni di memoria

base alle necessità metaboliche e /o personali. La somministrazione è precisa ed accurata anche per frazioni di unità. È possibile anche programmare profili di infusione basale differenti per momenti diversi della settimana (per esempio per i giorni lavorativi o per il fine settimana) o programmare infusioni basali temporane della durata di alcune ore, senza modificare il profilo precedentemente impostato, da usare in corso di malattia, di attività sportiva etc. Nel complesso, quindi, la terapia con microinfusore offre una flessibilità riguardo la somministrazione di insulina basale che certamente la terapia multiiniezione non può dare, ed è quindi in questa funzione che mantiene una assoluta superiorità.

Con il microinfusore, i boli insulinici possono essere somministrati a domanda per coprire il fabbisogno insulinico legato ai pasti o per correggere eventuali iperglicemie. Questa è una funzione simile a quella praticabile con la siringa/penna. Il microinfusore attuale ha tuttavia modi sofisticati anche nell'erogazione di insulina al pasto: in aggiunta al bolo "standard" (erogazione di insulina nell'arco di pochi minuti), il microinfusore, ma non la siringa o la penna, può erogare il bolo ad "onda quadra" o "bolo prolungato" (erogazione che può essere protratta da minuti a ore) e il bolo a "onda doppia" che combina il bolo standard e quello prolungato. La scelta del bolo più appropriato dipenderà dalla composizione del pasto e dalla velocità di assorbimento dei nutrienti.

I microinfusori moderni hanno, tra le funzioni ausiliarie, anche quella del "calcolatore del bolo" di insulina che permette di guidare al calcolo del bolo prandiale o del bolo di correzione in funzione del rapporto insulina/carboidrati, del fattore di sensibilità insulinica individuale e dell'insulina residua ancora attiva. Quindi anche dal punto di vista dei boli il microinfusore offre qualche vantaggio in più rispetto alla terapia multiiniezione.

Oggi sono numerosi anche gli allarmi e i promemoria che aiutano il paziente nella gestione quotidiana della terapia

Alcuni modelli di microinfusore permettono di scaricare via computer i dati presenti in memoria e riprodurre così graficamente la velocità di infusione basale, la frequenza e il tipo di bolo, quando è stato cambiato il catetere etc. Questa funzione permette di controllare la compliance del paziente e le sue capacità di gestione.

Uso della CSII in gravidanza

L'uso della CSII durante la gravidanza risale all'inizio degli anni 80. Inizialmente la CSII veniva usata durante il terzo trimestre per prevenire la macrosomia, ma successivamente il suo uso è stato esteso a tutta la gravidanza e al periodo del concepimento (6).

Gli studi che confrontano la CSII con MDI durante la gravidanza in relazione al controllo metabolico, outcome gravidico ed eventi avversi sono pochi, la maggior parte osservazionali e spesso inconcludenti. I trials randomizzati, controllati, eseguiti negli anni 80 o nei primi anni 90, che hanno confrontato la CSII vs MDI durante la gravidanza non hanno evidenziato significative differenze negli outcomes, nel controllo glicemico o nel fabbisogno insulinico (7). Risultati simili sono stati ottenuti anche in recenti studi di tipo retrospettivo (8-11) o caso-controllo (12). Nella nostra esperienza, analizzando 93 donne gravide trattate con CSII o con MDI negli anni 1990- 2000, non abbiamo trovato differenze negli outcomes della gravidanza o nella qualità del controllo metabolico. Peraltro abbiamo evidenziato che, dopo essere passate a CSII, le pazienti con una classe di White più elevata hanno ottenuto outcomes e controllo metabolico comparabile a quello delle pazienti in classe di White inferiore (9). Hieronimus e al ottennero gli stessi risultati (8).

Poiché ad oggi non vi è una prova certa che la CSII sia migliore della MDI durante la gravidanza, la CSII potrebbe essere consigliata in caso di gravidanze problematiche o complicate (8, 9) o comunque ogniqualvolta non venga raggiunta la normoglicemia con la terapia multiiniettiva (13).

La CSII andrebbe iniziata possibilmente prima del concepimento sia per minimizzare il rischio di malformazioni sia per dare il tempo alla paziente di imparare a gestire la terapia con microinfusore.

Cautela va invece utilizzata nelle prime settimane di gestazione, quando l'inizio di una nuova terapia, in mani non esperte, potrebbe peggiorare il controllo glicemico proprio nella fase dell'organogenesi.

Con l'infusione sottocutanea continua di insulina molti aspetti della terapia del diabete rimangono gli stessi, ma molti altri cambiano. Per intraprendere con successo l'uso del microinfusore è quindi necessario un programma di educazione completa della paziente che includa una revisione dei principi generali dell'autogestione e un insegnamento diretto specificamente all'uso del microinfusore e alla gestione della terapia con lo stesso (14, 15). Nella tabella 2 sono riportate tutte le abilità e conoscenze da apprendere. Quando e come apprenderle varia da una paziente all'altra; qualche paziente può imparare in poche ore, qualche altra può richiedere molti incontri. Importante è che col tempo la paziente apprenda tutti i concetti necessari.

A parità di controllo glicemico, la CSII potrebbe risultare preferibile alla MDI perché facilita la gestione della nausea mattutina e dell'iperemesi gravidica, riduce la frequenza degli episodi ipoglicemici, riduce la variabilità

Tabella 2. Abilità e conoscenze che la paziente in terapia con microinfusore deve possedere.

1. Gestione del microinfusore
<ul style="list-style-type: none"> • Inserire e rimuovere le batterie • Riempire e inserire il serbatoio di insulina nella pompa • Attaccare il set da infusione al serbatoio e riempirlo • Programmare la pompa, impostare tutte le funzioni applicabili • Somministrare un bolo • Interrompere la somministrazione del bolo a metà • Riconoscere ed agire su ogni avviso o allarme • Preparare il sito di iniezione • Inserire agocannula • Ispezionare il sito di infusione
2. Conoscenze necessarie
<ul style="list-style-type: none"> • Profilo d'azione dell'insulina in uso • Funzione della basale e dei boli • Conta dei carboidrati e rapporto Insulina/Carboidrati • Come testare la velocità di infusione basale e i boli • Quando usare una velocità basale temporanea o un bolo prolungato • Come registrare la glicemia, i carboidrati, la basale, i boli, l'attività fisica, etc • Come analizzare il profilo glicemico, quando usare il bolo di correzione • Quali problemi tecnici possono verificarsi con la pompa o a livello del set/sito di infusione • Come trattare le ipo/iperglicemie in pompa • Come comportarsi in caso di malattia, esercizio fisico, vacanza • Come tornare a terapia multiiniettiva
3. Aspetti pratici
<ul style="list-style-type: none"> • Quale controllo giornaliero eseguire (a carico della pompa, set e sito di infusione) • Come indossare la pompa nel quotidiano • Come comportarsi al lavoro, con gli amici, in famiglia • Chi contattare in caso di problemi tecnici con lo strumento • Quando ricorrere al curante

glicemica, facilita il trattamento del dawn phenomenon, che aumenta in gravidanza, e semplifica la gestione della terapia insulinica nel postpartum (tabella 3). In una review del 2000 Gabbe (11) sottolinea che la CSII potrebbe essere particolarmente utile in gravidanza perché con il microinfusore il bolo può essere modificato in modo da rispondere al più lento assorbimento di nutrienti associato con il ritardato svuotamento gastrico presente in gravidanza (Tabella 3). Peraltro egli ricorda che nel terzo

Tabella 3. Vantaggi dell'uso del microinfusore durante la gravidanza.

<ol style="list-style-type: none"> 1. L'infusione continua di insulina, rispetto alla terapia multiiniettiva, riduce le escursioni glicemiche 2. La possibilità di regolare finemente la velocità dell'infusione basale di insulina può ridurre il rischio di ipoglicemia notturna o di iperglicemia al risveglio 3. La paziente ha maggiore libertà nel proprio stile di vita e maggiore flessibilità con la dieta 4. Le gravide spesso presentano uno svuotamento gastrico ritardato che può essere compensato somministrando boli a onda quadra 5. Aumenta la soddisfazione della paziente e si intensifica il contatto con il team che la segue
--

trimestre il normale milieu ormonale (ormone lattogeno placentare, prolattina, cortisolo e progesterone) crea uno stato di relativa insulinoresistenza e che un'eventuale interruzione dell'insulina può portare ad un aumentato rischio di chetoacidosi. Egli raccomanda perciò la misurazione della glicemia alle 2-3 della notte per assicurarsi che non ci siano interruzioni dell'infusione (11).

L'uso della pompa sembra ben tollerato ed efficace nel mantenere il buon controllo glicemico anche nella donna gravida con diabete di tipo 2 o con diabete gestazionale (16), e particolarmente utile nelle donne con alto fabbisogno insulinico.

Monitoraggio della glicemia

Come sappiamo la gestione della terapia insulinica richiede continui cambiamenti in funzione di una miriade di fattori, ad esempio in caso di variazioni dell'alimentazione o dell'attività fisica, in presenza di malattie intercorrenti, durante le diverse fasi della gravidanza etc. Le dosi di insulina da somministrare dipendono largamente dal valore di glicemia che la paziente riscontra con l'automonitoraggio domiciliare. Peraltro nonostante alla gravida sia richiesto di fare 8-10 controlli glicemici al giorno, questi risultano comunque pochi nell'arco della giornata e sono comunque valori singoli, rilevati in determinati momenti della giornata, usualmente prima dei pasti, 1-2 ore dopo i pasti e a bedtime. Quindi l'automonitoraggio dà solitamente poche informazioni sulla variabilità glicemica e nessun dato sul trend glicemico. Inoltre è stato segnalato, anche tra le donne in gravidanza, che spesso i dati dell'automonitoraggio vengono riportati in modo inaccurato o incompleto (17).

Non sorprende quindi che l'uso del monitoraggio in continuo della glicemia durante la gravidanza in donne con diabete stia suscitando molto interesse che deriva soprattutto dalle informazioni aggiuntive che esso offre.

Strumenti per il monitoraggio in continuo della glicemia

Il dispositivo per il monitoraggio in continuo della glicemia consta di un sensore per il glucosio, un connettore elettrico esterno (trasmettitore) e un monitor (o ricevitore) per il glucosio.

In sede sottocutanea viene posizionato il sensore che contiene l'enzima glucosio ossidasi. L'enzima catalizza l'ossidazione del glucosio (presente a livello interstiziale) a glucono-lattone e perossido di idrogeno ($\text{glucosio} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{acido gluconico} + \text{H}_2\text{O}_2$). L'ambiente sottocutaneo è sottoposto a una corrente elettrica basale che promuove la dissociazione del perossido di idrogeno a $^2\text{H}^+ + \text{O}_2 + 2\text{e}^-$. Questo modifica la corrente elettrica mentre un elettrodo misura la carica prodotta. La concentrazione del glucosio viene stimata sulla base

dell'ampiezza della carica elettrica prodotta dalla reazione chimica.

I primi dispositivi per la misura in continuo della glicemia comprendevano una connessione fisica tra sensore e monitor. I dispositivi più moderni hanno un trasmettitore, fissato al sensore, che trasmette l'informazione in modo "wireless" al ricevitore localizzato a pochi metri (18).

Il sensore per il CGM misura il glucosio nello spazio interstiziale mentre il glucometro misura il glucosio nei vasi sanguigni (capillari). Poiché queste due aree sono fisicamente separate il glucosio impiega tempo a passare dall'una all'altra. Quando i livelli di glucosio sono stabili, come a digiuno, i livelli di glucosio sono pressoché identici nello spazio interstiziale e nei capillari. Quando invece i livelli di glucosio cambiano rapidamente, come dopo i pasti, il sensore del glucosio potrebbe aver un ritardo rispetto al glucometro per via del tempo che impiega il glucosio a passare dai capillari allo spazio interstiziale. Questo ritardo, chiamato "lag-time" (19), è di circa 4-20 minuti ed è dovuto in parte al ritardo fisiologico cui abbiamo accennato, in parte ad un ritardo tecnologico. Il sensore, infatti, misura la glicemia ogni 10 secondi e fornisce la media di queste rilevazioni ogni 1-5 minuti (a seconda del dispositivo).

I dati raccolti sono scaricabili e analizzabili retrospettivamente una volta terminato il monitoraggio. Alcuni dispositivi sono in grado di mostrare sul display del ricevitore la concentrazione glicemica in "real time" durante il monitoraggio stesso (tabella 4).

Oltre a fornire la lettura della glicemia ogni 5 minuti, questi dispositivi informano anche sul trend glicemico (attraverso dei "grafici"), verso quale direzione la glicemia si sta modificando e a quale velocità la glicemia sta variando (attraverso delle "freccie"). Sono dotati anche di allarmi di sicurezza, personalizzabili, che avvertono con un certo anticipo la paziente che la glicemia sta per raggiungere la soglia di ipo/iperglicemia (allarmi predittivi) o che tale soglia di sicurezza per ipo/iperglicemie è stata superata (allarme soglia).

Da alcuni anni è in commercio anche un sistema che integra il microinfusore al sensore per il monitoraggio in continuo, real time, della glicemia (Paradigm Real Time o Paradigm 522/722). L'evoluzione più recente di tale apparecchio (il Paradigm VEO) è in grado anche di sospendere automaticamente per 2 ore l'erogazione di insulina nel caso in cui si verificasse un'ipoglicemia e il paziente non assumesse alcun provvedimento nonostante molteplici segnali di allarme.

In Italia c'è anche lo strumento Glucoday (A. Menarini Diagnostics, Firenze, Italia) che usa la microdialisi. Il catetere inserito nel sottocute fornisce continui campioni di liquido interstiziale e la glicemia è determinata attraverso l'azione dell'enzima glucosio-ossidasi che è contenuto in uno strumento extra-corporeo. Al momento questo dispositivo viene utilizzato dai medici solo come mezzo diagnostico.

Tabella 4. Caratteristiche dei sistemi attualmente disponibili in Italia per il monitoraggio in continuo della glicemia.

Compagnia	Medtronic	Medtronic	Medtronic	Medtronic	Dexcom
Modello	CGMS Gold	Guardian	Paradigm 522/722	Paradigm VEO	Dexcom Seven Plus
Real-Time	No	Si	Si	Si	Si
Trasmissione "wireless"	No	Si	Si	Si	Si
Durata del sensore	3 giorni	3 giorni	3 giorni	6 giorni	7 giorni
Tempo per calibrazione iniziale	1 ora	2 ore	2 ore	2 ore	2 ore
Numero di calibrazioni	4 al giorno	2-4 al giorno	2-4 al giorno	2-4 al giorno	2-4 al giorno
Frecce di trend	No	Si	Si	Si	Si
Allarmi per ipo/iperglicemia	No	Si	Si	Si	Si
Integrato con pompa	No	No	Si	Si	No
Allarmi predittivi di ipo/iperglicemia	No	Si	No	Si	Allarme velocità di variazione glicemica

Un limite dei vari dispositivi oggi a disposizione è che dopo l'inserimento del sensore bisogna attendere un certo periodo prima che il sistema sia in grado di misurare la concentrazione glicemica. Successivamente, a seconda del dispositivo, il paziente deve fare da 2 a 4 calibrazioni al giorno basandosi sul valore glicemico determinato con un glucometro (Tabella 4).

La precisione delle misure fatte dal monitoraggio in continuo dipende molto dalla calibrazione. Sfortunatamente ci sono molti fattori che possono influenzare l'accuratezza della calibrazione. Il primo fattore è, come abbiamo già detto, l'intervallo di tempo che intercorre tra le variazioni della glicemia e la concentrazione di glucosio nel liquido interstiziale. Questo significa che se la calibrazione viene fatta mentre la glicemia si sta modificando, la concentrazione glicemica nel sangue e nel liquido interstiziale non corrisponde. Il secondo fattore riguarda l'imprecisione dei glucometri utilizzati per calibrare il dispositivo. Il terzo fattore è la motivazione individuale ad eseguire la calibrazione in modo corretto. Nonostante questi limiti la performance globale dei dispositivi in uso è buona.

La misura in continuo della glicemia offre quindi l'opportunità di cogliere una visione completa del profilo glicemico e potrebbe quindi permettere al paziente/medico di ottenere outcomes gravidici più favorevoli.

Quali informazioni sono ricavabili dal monitoraggio in continuo della glicemia e come utilizzarle

Il monitoraggio glicemico in continuo può fornire informazioni in "real time" durante il monitoraggio stesso e informazioni retrospettive, utilizzabili solo

dopo scarico dei dati in computer. La paziente deve imparare a gestire soprattutto le informazioni real time. Il curante, solitamente, dovrà imparare a utilizzare le informazioni retrospettive.

Che cosa si può imparare dalla lettura realtime

La lettura real time della glicemia informa su: 1) valore glicemico, 2) direzione verso cui la glicemia sta andando e velocità di variazione glicemica, 3) eventuali allarmi (di tipo "predittivo" o "soglia"),

La glicemia letta dal sensore non dovrebbe mai sostituire il valore letto dal glucometro che rappresenta a tutti gli effetti il valore di riferimento. Peraltro se sono passate almeno 12 ore dall'inserimento, se la glicemia risulta stabile, se una calibrazione recente ha mostrato dati glicemici sovrapponibili tra sensore e glucometro, se non vi sono stati recenti segnali di allarme, allora la lettura glicemica del sensore potrebbe anche sostituire quella del glucometro. In linea di massima però è consigliabile affidarsi al glucometro ogniqualvolta si debbano fare aggiustamenti terapeutici.

La paziente imparerà comunque che il valore glicemico è solo una parte del controllo glicemico e che la direzione e la velocità di variazione glicemica sono informazioni ulteriori che permettono una visione più completa e quindi un miglior aggiustamento della dose di insulina. Per esempio, il bolo prandiale potrà essere aggiustato non solo sulla base del valore glicemico ma anche sulla base della direzione verso cui la glicemia sta andando e della velocità con cui si sta modificando. A parità di valore glicemico, se la glicemia è stabile il bolo sarà quello previsto, se la glicemia è in aumento il bolo dovrà essere aumentato. L'entità dell'aumento (+10 o +20%) dipenderà dalla velocità più o meno rapida con cui la glicemia sta variando.

Tabella 5. Alcuni studi sull'uso del CGM in gravidanza.

Autore (voce bibliografica)	Anno	Partecipanti	Dispositivo utilizzato	Risultati
Chen R (21)	2003	GDM (n 57)	Medtronic Minimed CGMS	Il CGM rilevò iperglicemie e ipoglicemie notturne non rilevate dal SMBG. I risultati furono utilizzati per aggiustare la terapia.
Mc Lachlan K (22)	2007	GDM (n 37), Tipo 2 (n 10) Tipo 1 (n 8)	Medtronic Minimed CGMS	Il CGM rilevò iper-ipoglicemie notturne. Questi dati permisero di aggiustare la terapia nel 62% dei casi. Il 77% delle pazienti era soddisfatto del CGM.
Yogev Y (23)	2003	Tipo 1 (n 6), GDM (n 2)	Medtronic Minimed CGMS	Gli aggiustamenti terapeutici fatti sulla base del CGM portarono a una riduzione dell'iperglicemia e dell'ipoglicemia notturna.
Kestilä KK (24)	2007	GDM (n 73)	Medtronic Minimed CGMS	Il CGM permise di identificare un maggior numero di donne con GDM che avevano necessità di terapia ipoglicemizzante.
Murphy HR (25)	2008	Tipo 1 (n 46) Tipo 2 (n 25)	Medtronic Minimed CGMS	Il CGM durante la gravidanza migliorò la HbA1c nel 3° trimestre, ridusse il peso del neonato alla nascita e il rischio di macrosomia.
Voelme M (26)	2007	Tipo 1 (n 12)	Dexcom STS e Medtronic Paradigm	Il CGM real time durante la gravidanza migliorò la HbA1c e ridusse il peso del neonato alla nascita.
Stenninger E (27)	2008	Tipo 1 (n 15)	Medtronic CGMS	La glicemia 2 ore prima del parto correlava con la necessità di glucosio endovenoso nel neonato.
Iafusco D (28)	2008	Tipo 1 (n 18) Parto/Betametasona	Medtronic rt-CGMS	Il CGM permise di gestire meglio la terapia insulinica. Non vi furono ipoglicemie neonatali né distress respiratorio

Gli allarmi, vibratori e/o sonori, andranno personalizzati e tarati in base al controllo glicemico della paziente. È chiaro che nella donna gravida saranno settati a livello inferiore e con un range più stretto che nella donna non gravida.

In base al tipo di allarme la paziente potrà adottare il comportamento più idoneo. Per es. in caso di ipoglicemia, se l'allarme è di tipo "predittivo" la paziente potrà assumere una quota di carboidrati inferiore a quella che dovrebbe assumere in caso di allarme "soglia" e potrà ricorrere ad alimenti ad indice glicemico medio-alto, anziché ad alimenti con indice glicemico alto.

L'analisi dei grafici di trend glicemico presentato nell'arco di alcune ore può essere utilizzata dalla paziente per comprendere diversi fenomeni che interferiscono con la gestione del diabete. Per es. l'analisi delle ultime 2/3/4 ore permette di comprendere l'effetto sulla glicemia di diversi tipi di alimenti, l'effetto del bolo insulinico preprandiale sulla glicemia postprandiale o l'effetto a breve termine dell'esercizio fisico

L'analisi del profilo glicemico delle ultime 9 / 12 / 24 ore facilita le decisioni in merito alla basale, permette di valutare se vi sono dei particolari andamenti glicemici durante la

notte, permette di comprendere quando finisce l'azione del bolo, evidenzia l'effetto ritardato che i cibi ricchi di grassi o l'esercizio fisico possono avere sulla glicemia.

Che cosa si può imparare da un'analisi retrospettiva

I dati forniti dalla lettura retrospettiva di un monitoraggio in continuo della glicemia sono sostanzialmente di tre tipi:

1) *Grafici di profili glicemici*: sono grafici che mostrano il profilo glicemico misurato durante uno o più giorni di monitoraggio e sovrapposti in un unico grafico di 24 ore così che si può valutare l'andamento glicemico su molti giorni.

2) *Grafici a torta*: visualizzano la percentuale di tempo in cui la glicemia è stata sopra, sotto o nel target

3) *Tablelle con dati*: forniscono informazioni statistiche su diversi periodi della giornata (media glicemica, deviazione standard della glicemia, glicemia più elevata o più bassa, % di tempo sopra, sotto, nel target etc).

Va sottolineato che, per interpretare bene i risultati, è necessario che il paziente registri sul diario le glicemie misurate attraverso il SMBG, l'attività fisica svolta, gli alimenti assunti.

Un approccio stringato ma esauriente nell'interpretazione dei dati prevede di valutare:

- quante letture glicemiche sono state fatte per ogni giorno di monitoraggio (idealmente sono possibili 288 letture al giorno. Il test non è ottimale se per ciascun giorno sono disponibili meno del 50% dei dati possibili, tranne che per il primo e ultimo giorno che generalmente non sono completi);
- il numero di volte in cui un dato glicemico del sensore è sovrapponibile a quello del glucometro (≥ 3 è ottimo);
- la differenza media assoluta (MAD) tra la lettura glicemica del sensore e quella del glucometro, espressa in percentuale ($< 28\%$ è ideale);
- la % di glicemia sopra, sotto, entro il target;
- la presenza di eventuali pattern glicemici (valutare per primo l'andamento glicemico notturno, quindi quello preprandiale e poi postprandiale);
- il diario del paziente per cercare possibili relazioni tra particolari eventi, la dieta e i risultati glicemici registrati nei diversi momenti della giornata

Sulla base di queste valutazioni il curante sarà in grado di trarre una impressione generale e quindi di dare appropriate raccomandazioni.

Come ottimizzare la performance del sistema

Perché il CGM sia affidabile e funzioni al meglio bisogna prestare attenzione a come si calibra lo strumento, come si sceglie e si cura il sito di inserimento del sensore, come ottimizzare la ricezione del segnale.

Calibrazione

Il momento migliore per calibrare è quando la glicemia è stabile (non richiesto dal sistema Dexcom). Quindi è bene fare la calibrazione a digiuno e prima dei pasti, mentre conviene evitare di farla quando si prevede ci siano rapidi cambiamenti della glicemia (per es. nelle 2 ore che seguono al pasto, nel periodo che segue una correzione con cibo o insulina o durante l'esercizio fisico). Il dispositivo per CGM richiede di essere calibrato almeno ogni 12 ore, peraltro 3-4 volte al giorno è preferibile. È opportuno fare una calibrazione anche prima di coricarsi per evitare allarmi durante la notte.

Selezione/cura del sito

Il sito in cui inserire il sensore deve essere lontano almeno 7-8 cm dalla sede di infusione dell'insulina; vanno evitate le aree che possono essere "costrette" dagli indumenti, le cicatrici, i lividi, le aree lipoatrofiche. Il sito va ruotato ogni volta che si cambia il sensore. Se in sede di inserimento vi è profuso sanguinamento o se eventuali segni di irritazione (rossore, rigonfiamento) permangono per più di 1 ora il sensore va rimosso. Il sito in cui viene inserito il sensore e il trasmettitore vanno coperti con un cerotto adesivo (non quando si usa il sistema Dexcom)

Ricezione del segnale

Bisogna fare attenzione al raggio di trasmissione del

segnale che è pari a circa 150 cm per lo strumento Dexcom e circa 180 cm per i dispositivi della Medtronic. È opportuno tenere il ricevitore molto vicino durante la ricarica (questo vale per il sistema Dexcom).

Ricordare che il segnale non attraversa bene l'acqua.

Il monitoraggio in continuo della glicemia è utile in gravidanza?

Durante la gravidanza il CGM potrebbe risultare utile per 1) valutare la terapia in atto; 2) fare aggiustamenti terapeutici più appropriati e 3) migliorare gli outcomes della gravidanza (20).

Chen e al (21) dimostrarono che il CGM era più efficace per gli aggiustamenti terapeutici del semplice SMBG. Essi valutarono 47 donne israeliane con diabete gestazionale, 23 trattate con sola dieta e 24 con dieta più insulina, e retrospettivamente confrontarono il profilo glicemico ottenuto nell'arco di 72 ore di valutazione con CGM o SMBG. Durante l'uso del CGM le donne dovevano raccogliere anche il diario alimentare, le dosi di insulina somministrate e gli eventi ipoglicemici. Con il CGM per 72 ore furono ottenuti 763 ± 62 misurazioni glicemiche per ogni paziente (contro 18-24 ottenute con automonitoraggio tradizionale). L'analisi successiva dei dati permise di evidenziare 132 ± 31 min/die di iperglicemia (glicemia > 140 mg/dl) che non era altrimenti rilevabile con il SMBG. Similmente, il gruppo di donne trattato con dieta sperimentò 94 ± 23 min /die di iperglicemia altrimenti non rilevabile. 14 delle donne in terapia insulinica avevano avuto ipoglicemia notturna, che non era stata rilevata dal SMBG. Attraverso le informazioni supplementari ottenute con CGM, lo schema terapeutico veniva aggiustato per 36 delle 47 donne.

Ad una simile conclusione giunse il dottor McLachlan (22) che valutò con monitoraggio glicemico in continuo 55 donne gravide, di cui 37 con diabete gestazionale, 10 con diabete di tipo 2 e 8 con diabete di tipo 1. I dati rilevati al CGM permisero di aggiustare la terapia nel 62% dei casi. Lo studio valutò anche la tollerabilità e la fattibilità del CGMS. La maggior parte delle pazienti riportò che lo strumento per il CGM era facile da usare e che i benefici ottenuti dal monitoraggio in continuo della glicemia superavano di gran lunga i rischi. Anche la maggior parte dei clinici coinvolti nello studio riferì che le informazioni aggiuntive rilevabili dal CGM erano clinicamente utili e permettevano una gestione diversa del trattamento perché venivano rilevate ipoglicemia notturne (specie nel tipo 1) o iperglicemie altrimenti non rilevabili da un SMBG intermittente.

Yogev (23) provò invece a verificare se gli aggiustamenti terapeutici eseguiti sulla base del CGM fossero efficaci. A questo proposito studiò 8 donne diabetiche gravide: 6 con tipo 1 e due con diabete gestazionale. Il monitoraggio glicemico per 72 ore permise di evidenziare numerosi episodi di iperglicemia e di ipoglicemia notturna. Le modifiche terapeutiche eseguite sulla base

delle informazioni del CGM determinarono una riduzione del tempo trascorso in iper-ipoglicemia. Il CGM sembra essere quindi molto utile perché, da una parte permette di rilevare eventi ipo-iperipoglicemici altrimenti non rilevabili con il SMBG, dall'altra guida il curante a prescrivere un trattamento più efficace di quanto non farebbe sulla base del semplice SMBG.

Peraltro, due recenti trials, randomizzati, controllati, che hanno confrontato il CGM con SMBG non hanno riportato grossi benefici dall'uso del CGM. Nel primo studio, di Kestila e al. (24), furono valutate 73 donne con diabete gestazionale, 36 delle quali furono randomizzate ad usare il CGM e 37 a continuare con SMBG. Rispetto al SMBG, il CGM permise di identificare un maggior numero di donne che necessitavano di terapia ipoglicemizzante; infatti prima di fine gravidanza al 31% delle donne che usavano il CGM fu prescritta terapia con insulina, metformina o con entrambi i farmaci. Al contrario tale terapia fu prescritta solo all'8% delle donne che usavano il SMBG. Nonostante l'addizionale terapia fatta alle donne che usavano il CGM, non fu riscontrata nessuna differenza negli outcomes materno-fetali rispetto a quanto riscontrato nelle donne trattate con SMBG. In particolare non vi fu riduzione nella frequenza di parti cesarei, nella presenza di ipertensione, nel peso del neonato o nella frequenza di ipoglicemia neonatale.

Murphy e al (25) esaminarono l'effetto del CGM in donne gravide con diabete di tipo 1 (46) o con diabete di tipo 2 (25). Queste donne furono randomizzate ad usare CGM + SMBG (38 donne) o ad usare solo SMBG (33 donne). Nel gruppo CGM c'erano più donne con diabete di tipo 1 che 2 (74% vs 55%) e questo si tradusse in una maggior durata del diabete nelle donne in CGM. Il CGM migliorò la glicata materna nel terzo trimestre, ridusse il peso dei neonati alla nascita e ridusse il rischio di macrosomia. Non determinò peraltro differenza nella frequenza di parti cesarei, di preeclampsia, di neonati LGA o di altre misure di morbilità neonatale.

Voelme et al (26) dimostrarono invece, anche se in un piccolo numero di pazienti, che l'uso del monitoraggio in continuo real time della glicemia migliorava sia i livelli di emoglobina glicata che gli outcomes fetali.

Due studi hanno valutato l'effetto del CGM durante il parto. Stenniger e al (27) hanno valutato prospetticamente l'uso del CGM durante il parto in 15 donne con diabete insulino trattato. Gli autori riscontrarono che i livelli glicemici due ore prima del parto correlavano con la necessità di glucosio endovenoso nel neonato.

Iafusco (28) usò il CGM durante il travaglio e il parto e anche durante la somministrazione di betametasona nell'imminenza di un parto pretermine in 18 donne con diabete di tipo 1. Sulla base della valutazione glicemica fatta con CGM veniva gestita la terapia insulinica. Gli autori riportarono che dopo il parto non si verificarono casi di ipoglicemia neonatale né di distress respiratorio.

In conclusione, gli studi recenti suggeriscono che il CGM può essere utile in alcune donne con diabete

insulino-trattato, particolarmente se il diabete risulta di difficile controllo o se è presente ipoglicemia notturna. Peraltro l'uso di questa tecnologia richiede ulteriore valutazione prima di essere introdotto come pratica clinica routinaria.

Come avere successo con il CGM?

Per aver successo con il CGM la paziente deve essere disponibile a continuare a eseguire il SMBG con la stessa frequenza con cui lo eseguiva prima del CGM. Inoltre deve essere disponibile ad usare il CGM il più frequentemente possibile. Questo significa non solo portare lo strumento la maggior parte del tempo ma anche valutare frequentemente i dati forniti dal sensore piuttosto che semplicemente ignorare lo strumento finché non suona un allarme. Non ci sono dati che indicano quanto spesso è necessario guardare il display per trarne un beneficio, ma l'esperienza clinica suggerisce che è bene farlo 1-2 volte l'ora.

L'educazione della paziente è fondamentale per aver successo. La paziente deve capire come lavora lo strumento e in che cosa si differenzia dal SMBG, comprendere il concetto di trend glicemico e di lag time, capire come reagire alle informazioni fornite dal sensore, prendendo decisioni real time relativamente alla terapia insulinica, usare le informazioni retrospettive del sensore per imparare da errori precedenti, comprendere i punti di forza e di debolezza del sensore per decidere se o no e come usare i dati che esso fornisce.

BIBLIOGRAFIA

1. Temple R, Aldridge V, Greenwood R, Heyburn P, Sampson M, Stanley K. Association between outcome of pregnancy and glycaemic control in early pregnancy in type 1 diabetes: population based study. *BMJ* 2002; 325: 1275-1276.
2. Ray JG, O'Brien TE, Chan WS. Preconception care and the risk of congenital anomalies in the offspring of women with diabetes mellitus: a meta-analysis. *QJM* 2001; 94: 435-444.
3. Mello G, Parretti E, Mecacci F, La Torre P, Cioni R, Cianciulli D, Scarselli G. What degree of maternal metabolic control in women with type 1 diabetes is associated with normal body size and proportions in full-term infants? *Diabetes Care* 2000; 23: 1494-1498.
4. Associazioni Medici Diabetologi. Società Italiana di Diabetologia. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010. Edizioni Infomedica, 2010.
5. Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM, Catalano PM, Conway DL, Coustan DR, et al. Managing pre-existing diabetes and pregnancy. Summary of evidence and consensus recommendations for care. *Diabetes Care* 2008; 31: 1060-1079.
6. Bruttomesso D, Costa S, Baritussio A. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) 30 years later: still the best option for insulin therapy. *Diabetes Metab Res Rev* 2009; 25: 99-111.
7. Mukhopadhyay A, Farrel T, Fraser RB, Ola B. Continuous subcutaneous insulin infusion vs intensive conventional insulin therapy in pregnant diabetic women: a systematic review and metaanalysis of randomized, controlled trials.

- Am J Obstet Gynecol 2007; 197:447-456.
8. Hiéronimus S, Capelli C, Bongain A, Durand-Réville M, Berthier F, Fénichel P. Pregnancy in type 1 diabetes : insulin pump versus intensified conventional therapy. *Gynecol Obstet Fertil* 2005; 33: 389-394.
 9. Lapolla A, Dalfrà MG, Masin M, Bruttomesso D, Piva I, Crepaldi C, Tortul C, Dalla Barba B, Fedele D. Analysis of outcome of pregnancy in type 1 diabetics treated with insulin pump or conventional insulin therapy. *Acta Diabetol* 2003; 40: 143-149.
 10. Chen R, Ben-Haroush A, Weissman-Brenner A, Melamed N, Hod M, Yogev Y. Level of glycemic control and pregnancy outcome in type 1 diabetes: a comparison between multiple daily insulin injections and continuous subcutaneous insulin infusions. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 404.e1-404.e5.
 11. Gabbe SG, Holing E, Temple P, Brown ZA. Benefits, risks, costs, and patient satisfaction associated with insulin pump therapy for the pregnancy complicated by type 1 diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1283-1291.
 12. Giménez M, Conget I, Nicolau J, Pericot A, Levy I. Outcome of pregnancy in women with type 1 diabetes intensively treated with continuous subcutaneous insulin infusion or conventional therapy. A case-control study. *Acta Diabetol* 2007, 44:34-37, 2007.
 13. National Institute for Health and Clinical Excellence. Final appraisal determination. Continuous Subcutaneous Insulin Infusion for the treatment of diabetes mellitus. (Review of technology appraisal guidance 57). NICE technology; appraisal guidance 151. London, 2008. Available at: <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=byTopic&o=7239>, accessed on January 17, 2011.
 14. AADE Position Statement. Education for continuous subcutaneous insulin infusion pump users. *Diabetes Educ* 2003; 29: 97-98.
 15. Bruttomesso D. La terapia insulinica con microinfusore. Pag. 1-295. Eco Edizioni Internazionali, 2006.
 16. Lenhard MJ, Reeves GD. Continuous subcutaneous insulin infusion. A comprehensive review of insulin pump therapy. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2293-2300.
 17. Mazze RS, Shamoon H, Pasmantier R, Lucido D, Murphy J, Hartmann K, Kuykendall V, Lopatin W. Reliability of blood glucose monitoring by patients with diabetes mellitus. *Am J Med* 1984; 77: 211-217.
 18. Girardin CM, Huot C, Gonthier M, Delvin E. Continuous glucose monitoring: a review of biochemical perspectives and clinical use in type 1 diabetes. *Clinical Biochemistry* 2009; 42: 136-142.
 19. Blevins TC. Professional continuous glucose monitoring in clinical practice 2010. *J Diabetes Sci Technol* 2010; 4: 440-448.
 20. Chitayat L, Zisser H, Jovanovic L. Continuous glucose monitoring during pregnancy. *Diabetes Technol Ther* 2009; 11: 105-111.
 21. Chen R, Yogev Y, Ben-Haroush A, Jovanovic L, Hod M, Phillip M. Continuous glucose monitoring for the evaluation and improved control of gestational diabetes mellitus. *J Maternal Fetal Neonatal Med* 2003; 14: 256-260.
 22. McLachlan K, Jenkins A, O'Neal D. The role of continuous glucose monitoring in clinical decision-making in diabetes in pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2007; 47: 186-190.
 23. Yogev Y, Ben-Haroush A, Chen R, Kaplan B, Phillip M, Hod M. Continuous glucose monitoring for treatment adjustment in diabetic pregnancies- a pilot study. *Diabet Med* 2003; 20:558-562.
 24. Kestilä KK, Ekblad UU, Rönkä T. Continuous glucose monitoring versus self-monitoring of blood glucose in the treatment of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 77: 174-179.
 25. Murphy HR, Rayman G, Lewis K, Kelly S, Johal B, Duffield K, Fowler D, Campbell PJ, Temple RC. Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: randomized clinical trial. *BMJ* 2008; 337: 907-910.
 26. Voelme M, Gottlieb P, Ellis S, Wallace A, Gerard L. Fetal outcomes and improved A1c values in pregnant with type 1 diabetes using real-time continuous glucose sensors [Abstract]. *Diabetes* 2007; 56: A117.
 27. Stenniger E, Lindqvist A, Aman J, Östlund I, Schvarcz E. Continuous subcutaneous glucose monitoring system in diabetic mothers during labor and postnatal glucose adaptation of their infants. *Diabet Med* 2008; 25: 450-454.
 28. Iafusco D, Stoppoloni F, Salvia G, Vernetti G, Passaro P, Petrovski G, Prisco F. Use of real time continuous glucose monitoring and intravenous insulin in type 1 diabetic mothers to prevent respiratory distress and hypoglycaemia in infants. *BMC Pregnancy Childbirth* 2008; 8:23-27.



L'impatto della lesione ulcerosa agli arti inferiori nella regione Sardegna, negli anni 2001-2006

Maria Franca Mulas¹, Alessandro Gentilini¹, Gisella Meloni¹, Alessio Lai¹, Rosangela Pilosu¹, Maria Antonietta Zedda¹, Antonello Antonelli², Gruppo di Studio Piede Diabetico Regione Sardegna*
mariafranca.mulas@tiscali.it

¹ Direttivo Regionale Sardegna AMD 2006-2008,

² Osservatorio Epidemiologico Regione Sardegna

Parole chiave: amputazioni maggiori, rivascularizzazione, organizzazione di una assistenza pluridisciplinare

Key words: major amputations, revascularization, organization multidisciplinary care



Il Giornale di AMD, 2011;14:16-20

Riassunto

Scopo. Valutare l'impatto della lesione ulcerosa agli arti inferiori nei pazienti diabetici e nella popolazione generale sarda nei ricoveri ospedalieri (2001-2006) e il numero di amputazioni con codice DRG 113-114 negli stessi anni.

Metodi. I dati utilizzati sono stati ottenuti dalle schede di dimissione ospedaliera (SDO), utilizzando la banca dati dell'Osservatorio epidemiologico regionale, relativa ai ricoveri per gli anni disponibili al momento della richiesta (2001-2006) a carico di pazienti residenti in regione, ovunque ospedalizzati (in strutture regionali o extra regione). All'interno dei ricoveri così isolati si è specificatamente effettuata la distinzione tra ricoveri a carico di pazienti diabetici (presenza anche del codice ICD-9-CM 250.xx in qualunque posizione) e popolazione generale (senza indicazione nelle diagnosi del codice 250.xx).

Risultati. Sono stati isolati 6780 ricoveri, di cui il 36% dei pazienti riportava la diagnosi di diabete, con un trend in aumento nel periodo 2001-2006 dal 30% al 39%.

Il 6.1% dei ricoveri (n=413) è stato effettuato in strutture extra-regione. Riguardo le procedure, sono state riscontrate complessivamente

168 rivascularizzazioni endoluminali (1.7% nei non diabetici e 3.9% nei diabetici, con differenza statisticamente significativa $X^2 = 31.1014 p <= 0.001$) e 286 rivascularizzazioni chirurgiche (4.4% nei non diabetici e 3.8% nei diabetici, differenza non statisticamente significativa $X^2 = 1.3823 p = 0.240$).

Conclusioni. La rivascularizzazione (chirurgica o endoluminale) rispetto all'amputazione, presuppone un intervento in fase precoce da un punto di vista diagnostico ed è fondamentale monitorare l'andamento di tali procedure in quanto l'aumentato utilizzo è finalizzato alla diminuzione degli eventi di amputazione. Il tasso di amputazione nel periodo esaminato si attesta al 22.5% e quello della rivascularizzazione al 6.3%.

Summary

Object. Estimating the impact of the ulcerous lesions on the inferior limbs among diabetic patients and in the general sardinian population (2001-2006) and the number of amputations with the code DRG 113-114 during the same years.

Methods. The information about the files of the hospital dismissal (SDO), using the bank information of the regional epidemiological observatory, considering the hospital dismissal in these obtainable years on the moment of the request, among patients who are residents of the region, or hospitalized (in regional structures or extra regional structures). Among these patients, which were isolated, there was a specific distinction between diabetic patients (also the presence of the code ICD-9-CM 250.xx in any position) and the general population (without indication on the diagnosis of the code 250.xx).

Results. Number of hospitalized, isolated patients 6780, the 36% of the diabetic patients, tendency increase from 2001 (30%) till 2006 (39%). The 6.1% (n=413) was in the extra regional structures. In consideration of the procedures, there were found generally 168 endovascular revascularisation (1.7% in the non diabetic patients, and 3.9% in the diabetic patients, statistic indicative difference $\%2 = 31.1014 p <= 0.001$) e 286 surgical revascularization (4.4% in the non diabetic patients e 3.8% in the diabetic patients, without significant statistic difference $\%2 = 1.3823 p = 0.240$).

Conclusions. The revascularization (surgical or endovascular) presuppose an intervention in a early phase for the diagnosis point of view respect the amputation and it is essential to follow these procedures which determine the tendency of the decreasing the events of the amputation and increasing those of revascularisation: amputation which was evidenced in 22.5% of the cases and revascularisation in 6.3%.

* Componenti: Luciano Carboni (Cagliari), Letizia Carreras (San Gavino), Anna Maria Cicalò (Nuoro), Marina Cossu (Oristano), Pietro Deliperi Porto Torres), Fernando Farci (Quartu S. Elena), Pietro Fresu (Sassari), Salvatore Loddoni (Ozieri), Elena Loy (Cagliari), Francesco Mastinu (Oristano), Gisella Meloni (Lanusei), Maria Franca Mulas (Oristano), Rosangela Pilosu (Cagliari), Roberto Seguro (Cagliari)

Introduzione

È ormai consolidata nella cultura medica la necessità di conoscere dettagliatamente i bisogni insiti nella gestione della malattia e di misurare in quantità e qualità gli interventi posti in atto per soddisfare tali necessità.

Nella gestione della malattia diabetica sono stati individuati, da alcuni anni, degli indicatori grazie ai quali è stato possibile comprendere come viene erogata l'assistenza nei Centri di Diabetologia in Italia e, conseguentemente, elaborare le strategie per migliorare le cure prestate^(1,2).

Particolare attenzione è stata rivolta alle complicanze, che rappresentano esse stesse degli indicatori dell'efficacia dell'assistenza primaria e determinano una rilevante quota delle cure prestate, in particolare quelle erogate in regime di ricovero.

Tra le complicanze, il piede diabetico risulta essere quella con la minore quantità di interventi assistenziali, sia per la prevenzione che per la cura⁽¹⁾; questo determina e anche una bassa qualità ed efficacia dei risultati ottenuti dall'assistenza.

Il fatto che il principale indicatore di efficacia della cura del piede diabetico sia, tutt'ora, l'incidenza delle amputazioni agli arti inferiori è paradigmatico dei progressi necessari per giungere ad uno standard di cura ottimale.

Pertanto per poter elaborare le strategie e confrontare i risultati ottenuti con gli standard di riferimento è indispensabile conoscere l'entità di tale indicatore.

In Sardegna tra il 2005 ed il 2008 è stato svolto, nell'ambito del progetto Ichnos, un lavoro di revisione delle linee guida internazionali e nazionali, delle risorse disponibili nel territorio per la prevenzione e la cura della complicanza piede diabetico. Al termine del progetto sono state elaborate le linee guida applicabili nella realtà assistenziale delle diabetologie della Regione⁽³⁾.

Si è quindi avvertita la necessità di avere precisa conoscenza dello status quo riguardante l'incidenza e la prevalenza delle amputazioni agli arti inferiori eseguite nelle persone con diabete.

Per questo motivo il Consiglio Direttivo regionale AMD 2007-2009, in parallelo con il Gruppo di studio Nazionale sul Piede Diabetico, ha deliberato un progetto di ricerca allo scopo di valutare, per i pazienti con una lesione ulcerosa agli arti inferiori il ricorso a rivascolarizzazione e/o amputazione.

Tale progetto ha utilizzato i dati delle schede di dimissione ospedaliera (SDO).

La rivascolarizzazione (chirurgica o endoluminale) presuppone un intervento in fase precoce da un punto di vista diagnostico rispetto all'amputazione ed è fondamentale monitorare l'andamento di tali procedure che, in ultima analisi, sono anche il risultato di tutta l'attività assistenziale a livello territoriale, essendo l'evento di ricovero l'ultima frontiera per risolvere un problema oramai in fase avanzata.

Materiali e metodi

I dati utilizzati sono stati ricavati dalle SDO relative ai ricoveri effettuati dal 2001 al 2006, sia presso le strutture sanitarie pubbliche e private accreditate della regione Sardegna effettuati fuori regione.

I ricoveri sono stati isolati sulla base della presenza dei codici di diagnosi in uno dei campi disponibili nel tracciato SDO (1 principale + 6 secondarie) (Tabella 1).

Inoltre, all'interno dei ricoveri così isolati si è specificatamente effettuata la distinzione tra ricoveri a carico di pazienti diabetici (presenza anche del codice ICD-9-CM 250.xx in qualunque posizione) e popolazione generale (senza indicazione nelle diagnosi del codice 250.xx).

In tutti gli eventi di ricovero considerati, si sono identificati gli eventi di rivascolarizzazione (endoluminale o chirurgica) e/o le eventuali amputazioni effettuate (attribuzione al ricovero del DRG 113 e 114).

Tutti i pazienti sono stati identificati mediante un identificativo anonimo, che ha permesso di risalire ai diversi eventi di ricovero a carico dello stesso individuo e, conseguentemente stimare il carico di patologia

Tabella 1. Codici di diagnosi attraverso i quali sono stati individuati i ricoveri (in uno dei campi disponibili nel tracciato SDO 1 principale + 6 secondari).

707.10 – 707.19 Ulcera degli arti inferiori, eccetto ulcera da decubito;
681.1 Flemmone e ascesso delle dita dei piedi; 681.11 Onichia e paronichia delle dita del piede;
682.6 Altri flemmoni arto inferiore eccetto piede; 682.7 Altri flemmoni piede eccetto dita;
785.4 Gangrena;
440.22 Aterosclerosi delle arterie native degli arti con dolore a riposo; 440.23 Aterosclerosi delle arterie native degli arti con ulcerazioni; 440.24 Aterosclerosi delle arterie native degli arti con gangrena;
731.8 Altre complicazioni ossee in malattie classificate altrove
729.4 Fascite non specificata
730.06 Osteomielite acuta, tibia e perone; 730.07 Osteomielite acuta, ossa del piede.

nella popolazione residente. A tal riguardo, poiché non in tutti gli eventi di ricovero a carico dello stesso paziente risultava la diagnosi di diabete, si è attribuita la diagnosi qualora questa comparisse almeno in un evento nei sei anni di analisi.

La significatività statistica è stata indagata sulla differenza tra le percentuali riscontrate mediante test del X^2 .

Risultati

Complessivamente sono stati isolati 6780 eventi di ricovero (Tabella 2). La percentuale riscontrata a carico di pazienti diabetici è stata del 36% nei sei anni in

analisi, con un trend in aumento dal 2001 (30%) al 2006 (39%). Tale incremento sembra verosimilmente riconducibile ad una maggior attenzione nel codificare il diabete all'interno delle diagnosi secondarie, piuttosto che ad un reale aumento del fenomeno di ricovero in pazienti con ulcere o lesioni agli arti inferiori nella popolazione dei diabetici. Il 6.1% (n=413) di tutti i ricoveri così identificati è stato effettuato in strutture extra-regione.

La sottocodifica del diabete (fenomeno del *coding bias*, noto in letteratura) è stata verificata anche in Regione Sardegna in base ad uno studio preliminare precedente, effettuato a partire da un campione di ricoveri per l'anno 2005 in cui le informazioni ricavabili dalle SDO, selezionate per indicazione di amputazione agli arti inferiori, sono state confrontate con la corrispondente documentazione clinica, dopo revisione da parte di un clinico competente. L'analisi ha mostrato come la rilevazione della presenza di diabete dai dati SDO, abbia una sensibilità del 78% ed una specificità del 95%. Verosimilmente, nel corso degli ultimi anni la sensibilizzazione negli operatori ed una maggior qualità nella codifica sta tendendo a rendere questo fenomeno sempre meno rilevante.

Nei ricoveri individuati si è analizzata la composizione percentuale delle diagnosi riscontrate di lesione ulcerosa agli arti inferiori, indicando la distinzione tra

ricoveri con assenza/presenza di diagnosi di diabete (Tabella 3).

La quota maggiore è a carico delle diagnosi di aterosclerosi, ulcera e gangrena. Si noti come per la concomitante diagnosi di diabete vi sia una diagnosi di gangrena nel 37.5% vs il 19.6% in assenza di diabete stesso (differenza statisticamente significativa $X^2=260.9226$; $p<0.0001$).

Riguardo le procedure analizzate, sono state riscontrate complessivamente 168 rivascularizzazioni endoluminali (1.7% nei non diabetici e 3.9% nei diabetici, differenze statisticamente significative $X^2=31.1014$ $p<=0.001$) e 286 rivascularizzazioni chirurgiche (4.4% nei non diabetici e 3.8% nei diabetici; differenze non statisticamente significative $X^2=1.3823$ $p=0.240$).

Considerando i ricoveri con evento di amputazione distintamente da quelli con rivascularizzazione, complessivamente nel 24.8% dei ricoveri analizzati è presente l'indicazione di una procedura di questo tipo (18.9% amputazioni e 5.9% rivascularizzazioni) con trend temporali stabili (Tabella 4).

Conclusioni

L'analisi dei dati evidenzia come nei soggetti diabetici il rischio di amputazione è notevolmente supe-

Tabella 2. Eventi di ricovero isolati.

Asl di residenza	2001	2002	2003	2004	2005	2006	Totale
Ricoveri a carico di pazienti senza diagnosi di diabete							
Asl 1 SS	114	136	111	136	98	89	684
Asl 2 OT	41	44	46	50	46	48	275
Asl 3 NU	64	72	64	50	72	65	387
Asl 4 OG	11	20	19	23	14	18	105
Asl 5 OR	80	114	121	107	117	83	622
Asl 6 VS	31	57	36	66	58	49	297
Asl 7 CI	52	73	74	57	43	44	343
Asl 8 CA	270	259	282	295	262	249	1617
Totale	663	775	753	784	710	645	4330
Ricoveri a carico di pazienti con diagnosi di diabete							
Asl 1 SS	60	78	65	79	83	60	425
Asl 2 OT	19	25	32	25	32	32	165
Asl 3 NU	28	36	21	33	42	39	199
Asl 4 OG	3	6	15	11	10	12	57
Asl 5 OR	15	64	90	77	87	60	393
Asl 6 VS	18	22	39	24	24	28	155
Asl 7 CI	32	22	35	26	25	25	165
Asl 8 CA	104	134	158	178	153	164	891
Totale	279	387	455	453	456	420	2450

Tabella 3. Composizione percentuale per tutti i ricoveri delle diagnosi riscontrate di lesione ulcerosa agli arti inferiori, con assenza/presenza di diagnosi di diabete.

Diagnosi	No Diabete	Diabete
Aterosclerosi	35.5	38.4
Flemmone piede	10.8	3.4
Flemmone arto	10.6	5.6
Ulcera	24.5	21.3
Osteomielite	2.1	0.7
Altre complicazioni	0.1	0.5
Fascite	0.6	0.0
Gangrena	19.6	37.5

riore rispetto ai non diabetici. Dai nostri dati emerge negli anni una tendenza alla diminuzione degli eventi di amputazione ed un aumento di quelli di rivascularizzazione: amputazione che si attesta al 22.5% e

Tabella 4. Eventi di rivascularizzazione (endoluminale o chirurgica) e/o le eventuali amputazioni effettuate (attribuzione al ricovero del DRG 113 e 114) individuati in tutti gli eventi di ricovero considerati.

Procedura	2001	2002	2003	2004	2005	2006	Totale
No amputazione no rivascularizzazione	705	870	907	948	886	781	5097
Amputazione	197	235	223	219	210	197	1281
Rivascularizzazione	40	57	78	70	70	87	402
Totale	942	1162	1208	1237	1166	1065	6780

rivascularizzazione al 6.3% complessivamente. Si rileva l'aumento della diagnostica vascolare e delle rivascularizzazioni che probabilmente riduce il tasso di amputazione. Si noti come le amputazioni nei ricoveri a carico dei diabetici si mantengano pressoché costanti negli anni e siano in aumento le procedure di rivascularizzazione, mentre sono in diminuzione le amputazioni nei ricoveri a carico di non diabetici ed in aumento (seppur meno marcato) il ricorso a procedure di rivascularizzazione.

Considerazioni, che prescindono dagli obiettivi di tale analisi, andrebbero fatte in relazione a possibili distorsioni dovute alla misclassificazione di ricoveri a carico di pazienti diabetici (Fig 1).

Il 41% delle amputazioni effettuate in Italia è associato al diabete, dato confermato anche nella regione Sardegna; i dati raccolti dal gruppo di lavoro piede diabetico nel 2005 e confermati in questo lavoro, indicano la patologia vascolare come la causa principale dei ricoveri per lesione ulcerosa. Tali dati confermano quelli della letteratura(4), secondo cui la vasculopatia periferica nel diabetico rappresenta non solo un importante fattore di rischio di amputazione di arto, ma anche di morte per patologie cardio-vascolari o

cerebrovascolari concomitanti. Dallo studio SCAR la prevalenza media di PAD nelle diverse classi di diabete tipo 2 è risultata del 26%; per questo motivo la diagnostica vascolare e gli interventi di rivascularizzazione endovascolare e chirurgica hanno come obiettivi terapeutici quelli di rallentare la progressione dell'aterosclerosi, di arrestare l'evoluzione verso l'ischemia critica riportando pertanto l'arteriopatia ad una condizione di stabilità, e soprattutto di realizzare una rivascularizzazione chirurgica o endovascolare in elezione.

La rivascularizzazione (chirurgica o endoluminale) presuppone un intervento in fase precoce da un punto di vista diagnostico, rispetto l'amputazione, ed è un fondamentale indicatore per monitorare l'attività assistenziale.

Questi risultati possono essere migliorati, non solo attraverso l'implementazione della tecnica e dei materiali, ma anche e soprattutto tramite accurata pianificazione del percorso terapeutico che presuppone una gestione multidisciplinare, altamente qualificata e specialistica all'interno di strutture complesse dedicate.

La sovrapponibile frequenza di rivascularizzazione tra le popolazioni con presenza o meno del diabete e l'osservazione di quanto la rivascularizzazione sia determinante nell'evitare il ricorso all'amputazione, impone alcune riflessioni: 1) errori o stili e abitudini di codifica sottostimino le diagnosi di diabete; 2) è

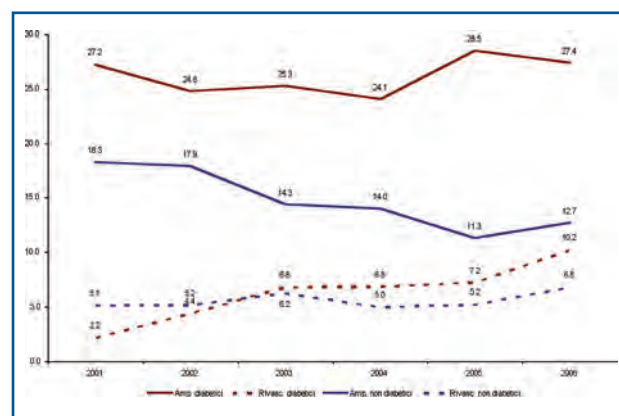


Figura 1. Andamento% amputazione/rivascularizzazione ricoveri pazienti diabetici e non, 2001-2006.

possibile che il paziente diabetico con lesioni ulcerose agli arti inferiori arrivi a valutazione clinica in uno stadio così avanzato da non permettere altre strategie se non il ricorso all'amputazione.

L'arteriopatia cronica ostruttiva è una grave complicanza cardiovascolare nel paziente diabetico e, rispetto ai non-diabetici, essa assume caratteristiche nosologiche specifiche e si associa ad un importante tasso di amputazione o di mortalità per cause cardiovascolari. Importantissimo è, perciò, l'inquadramento pluridisciplinare del paziente e la collaborazione tra le varie branche specialistiche al fine di sviluppare piani di prevenzione e di migliorare il trattamento di questa devastante complicanza della malattia diabetica.

BIBLIOGRAFIA

1. Cimino A, Giorda C, Meloncelli I, Nicolucci A, Pellegrini F, Rossi MC, Vespasiani G. Annali AMD 2006. Indicatori

di qualità dell'assistenza diabetologica in Italia, Stamperia Artistica Nazionale. Torino 2006.

2. Cimino A, de Bigontina G, Giorda C, Meloncelli I, Nicolucci A, Pellegrini F, Rossi MC, Vespasiani G. Annali AMD 2007. Indicatori di qualità dell'assistenza diabetologica in Italia, Stamperia Artistica Nazionale. Torino 2007.

3. Cimino A, de Bigontina G, Giorda C, Meloncelli I, Nicolucci A, Pellegrini F, Rossi MC, Vespasiani G. Annali AMD 2008. Indicatori di qualità dell'assistenza diabetologica in Italia, Stamperia Artistica Nazionale. Torino 2008

4. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010. Associazione Medici Diabetologi (AMD) - Società Italiana di Diabetologia (SID) Associazione Medici Diabetologi - Società Italiana di Diabetologia. Ed: Infomedica, Torino 2010

5. Pubblicazione Progetto Ichnos

6. Faglia E, Caravaggi C, Marchetti R, Mingardi R, Morabito A, Piaggese A, Uccioli L, Ceriello A. Screening for peripheral arterial disease by means of the ankle-brachial index in newly diagnosed Type 2 diabetic patients. SCAR (SCreening for ARterioPathy) Study Group. Diabet Med. 2005 Oct;22(10):1310-4.



Foto dei componenti del Gruppo di Studio sul Piede Diabetico "Progetto Ichnos".



Un momento dei lavori.

Principali differenze nell'utilizzo dell'analogo insulinico lispro rispetto all'insulina umana regolare nella terapia del diabete. Un'analisi della letteratura

Antonio Ceriello
aceriell@clinic.ub.es

Insititut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), and Centro de Investigacion Biomedica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabolicas Asociadis (CIBERDEM), Barcelona, Spain

Parole chiave: analoghi dell'insulina, insulina lispro, controllo glicemico, glicemia postprandiale, ipoglicemia.

Key words: type 2 diabetes mellitus, tailored therapy, therapeutic algorithm, self-monitoring blood glucose, hypoglycaemic drugs

Il Giornale di AMD, 2011;14:21-27



Riassunto

L'analogo insulinico lispro è stato sviluppato con l'intento di replicare il più fedelmente possibile il profilo fisiologico di secrezione insulinica, differenziandosi in tal senso rispetto all'insulina umana regolare, sia per le caratteristiche di comportamento farmacologico che per gli outcomes clinici derivanti dagli studi. Inoltre, la cristallizzazione di lispro con la protamina, prolungando la sua durata d'azione, ha portato alla formulazione dell'analogo basale ILPS, presente anche nelle miscele precostituite di lispro. Sulla base delle evidenze scientifiche, le principali linee-guida e consensus statement internazionali e nazionali raccomandano sempre più chiaramente l'uso degli analoghi insulinici, nei pazienti con diabete di tipo 2 che devono iniziare o intensificare la terapia insulinica, nelle pazienti con diabete gestazionale o pregestazionale, così come nei pazienti con diabete di tipo 1. L'evidenza scientifica su lispro proviene da oltre un centinaio di studi clinici e dall'esperienza di utilizzo nella pratica clinica corrente, basata su una casistica di circa 10 milioni di pazienti per anno.

Esiste un ampio numero di studi clinici di confronto diretto tra l'insulina lispro e l'insulina umana regolare in pazienti con diabete di tipo 1, che indicano come l'analogo lispro sia risultato in generale più efficace dell'insulina regolare. Considerati nel loro complesso, i risultati di questi studi quindi suggeriscono che l'insulina lispro è un trattamento da preferire, soprattutto per bambini e adolescenti, pazienti maggiormente a rischio in caso di episodi ipoglicemici, con orari di lavoro e pasti irregolari (lavoratori turnisti, impiegati rivolti a servizi per il pubblico), pazienti in trattamento con CSII. Nei pazienti con diabete di tipo 2 ci sono prove meno ampie a vantaggio di lispro nei confronti dell'insulina umana regolare, in primo luogo per il minor numero di studi di confronto diretto tra questi due tipi di insulina, e in secondo luogo perché i dati esistenti non parlano così chiaramente a favore di lispro come nel caso del diabete di tipo 1. Tuttavia, i risultati in generale dimostrano una compliance ed una aderenza al trattamento maggiore nei pazienti in terapia con insulina lispro rispetto all'insulina umana regolare, e suggeriscono in tal senso un beneficio clinico a lungo termine correlato alla possibilità di mantenere meglio il controllo glicemico raggiunto.

In generale i pazienti in buon controllo glicemico con il trattamento attuale non dovrebbero essere sottoposti a cambiamenti terapeutici senza valido motivo clinico. Tuttavia, anche nel caso di un compenso soddisfacente con insulina umana regolare e/o NPH, il passaggio a lispro e/o ILPS dovrebbe essere considerato alla luce dei dati di letteratura disponibili, che dimostrano un migliore controllo glicemico con minor tasso di ipoglicemie, migliore compliance e aderenza alla terapia. In alcuni piccoli sottogruppi di pazienti comunque l'uso dell'insulina umana potrebbe essere mantenuto: nei pazienti in precedente trattamento multiiniettivo che abbiano dimostrato un migliore controllo glicemico con insulina regolare rispetto all'analogo a breve durata d'azione, nei pazienti con controllo glicemico soddisfacente con NPH ed insulina umana regolare che potrebbero avere problemi di compliance nel passaggio a un nuovo trattamento, e nei rari pazienti con allergia all'insulina lispro.

Si deve infine considerare che il passaggio ad altri schemi terapeutici o tipi di insulina deve essere deciso sotto stretto controllo medico, il che non solo rappresenta un onere per i pazienti affetti, ma anche notevole costo supplementare per la

sanità pubblica. Per questi motivi, da un punto di vista di gestione clinica e sanitaria, l'accesso ed il rimborso per tutte le insuline commercializzate in Italia dovrebbe essere lasciato invariato.

Summary

Insulin analog lispro was developed with the intent to replicate as closely as possible the physiological pattern of insulin secretion, as opposed to human regular insulin, both for pharmacological activity and clinical outcomes resulting from main studies. In addition, the crystallization of lispro with protamine, prolonging the duration of action, led to the formulation of the basal analog ILPS, also present in the premix formulations of lispro. Based on scientific evidence, the main international and national guidelines and consensus statements recommend ever more clearly the use of insulin analogs in type 2 diabetic patients starting or intensifying insulin therapy, in patients with gestational diabetes or pregestational diabetes, as well as in patients with type 1 diabetes. Scientific evidence on lispro comes from more than one hundred clinical trials, and from current clinical practice based on a series of about 10 millions patient-years.

There's a large number of clinical studies directly comparing insulin lispro and regular human insulin in type 1 diabetic patients, indicating that lispro is generally more efficacious than human insulin. Taken together, these results suggest that insulin lispro is a preferable treatment, especially for childrens and adolescents, patients most at risk in case of hypoglycemia, with irregular working schedules ORARI and meals, or patients treated with CSII. IN type 2 diabetic patients there's less AMPIE data in favour of lispro respect to human insulin, in primo luogo for the per il minor number of studies directly comparing these 2 type of insulins, secondly because existing data less clearly speak in favour of lispro, as in type 1 diabetes. However, results shows in general better compliance and treatment adherence respect to human insulin, suggesting a long term clinical benefit related to the possibility to better maintain the glycaemic control achieved.

Generally speaking, patients in good glycaemic control on current therapy should not be subjected to any treatment change without a valid clinical reason. However, even in presence of a satisfactory control during treatment with human regular insulin, the switch to lispro analog should be considered in light of existing literature evidence, claiming for a better glycaemic control with less hypoglycaemias, better compliance and treatment adherence. In small subgroups of patients the utilization of human insulin could be maintained anyway, as in patients with previous treatment with multiple injections showing better results with human insulin, in patients with sufficient glycaemic control with human insulin who may experience compliance issues switching to a new therapy, and in those rare cases of allergy to insulin lispro.

Finally, it should be considered that the switching to other therapeutic regimens or insulin formulations has to be decided under close medical supervision, representing not only a burden for affected patients, but also significant additional costs to public health. For these reasons, from a clinical and health

management standpoint, the access and reimbursement for all kind of insulins marketed in Italy should remain unchanged.

L'analogo insulinico lispro è stato sviluppato con l'intento di replicare il più fedelmente possibile il profilo fisiologico di secrezione insulinica, differenziandosi in tal senso rispetto all'insulina umana regolare, con un inizio d'azione più rapido, un picco di massimo effetto farmacologico più precoce, ed una durata in circolo più breve. Nonostante che su base molare l'analogo lispro risulti equipotente all'insulina umana per capacità ipoglicemizzante, il diverso comportamento farmacocinetico delle 2 molecole si associa ad outcomes clinici diversificati di considerevole importanza. Inoltre, la cristallizzazione di lispro con la protamina, prolungando la sua durata d'azione, ha portato alla formulazione dell'insulina lispro-protamina (ILPS), presente come componente basale nelle miscele precostituite di lispro, e attualmente commercializzata assieme a glargine e detemir come analogo per la copertura basale del paziente diabetico.

I dati su lispro provengono da oltre un centinaio di studi clinici e dall'esperienza di utilizzo nella pratica clinica corrente, basata su una casistica di circa 10 milioni di pazienti per anno.

Sulla base delle evidenze della letteratura disponibili ad oggi, le principali linee-guida e consensus statement internazionali e nazionali raccomandano sempre più chiaramente l'uso degli analoghi insulinici, nei pazienti con diabete di tipo 2 che devono iniziare o intensificare la terapia insulinica, nelle pazienti con diabete gestazionale o pregestazionale, così come nei pazienti con diabete di tipo 1.

Nello specifico, per quanto riguarda l'analogo lispro possiamo considerare i seguenti dati risultanti dal confronto con l'insulina umana regolare in varie categorie di pazienti diabetici:

Diabete di tipo 1

Un trattamento efficace dei pazienti diabetico di tipo 1 richiede generalmente l'uso combinato di insuline a breve durata d'azione e ad azione prolungata, in un cosiddetto regime intensivo (ICT), nel quale entrambe le componenti sono variamente combinate ed aggiustate in maniera indipendente. Sia l'insulina umana che gli analoghi insulinici possono essere utilizzati come componenti ad azione rapida di questo regime.

Vi sono almeno 9 studi clinici controllati che hanno paragonato direttamente l'insulina lispro all'insulina umana regolare in pazienti con diabete di tipo 1. Il più piccolo di questi studi ha valutato 85 soggetti (Annuzzi et al. 2001) mentre il più ampio ne ha inclusi 1008 (Anderson et al. 1997a). Questi ed altri 5 studi presentano un disegno in cross-over (Gale et al. 2000, Heller et al. 1999, Holleman et al. 1997, Pfützner et al. 1996, Vigna-

ti et al. 1997), con periodi di trattamento che variano da 2 a 4 mesi, mentre gli ultimi 2 sono studi in parallelo (Anderson et al. 1997b, Valle et al. 2001). Solamente lo studio di Gale et al. era in doppio cieco.

Tutti gli studi eccetto uno (Anderson et al. 1997b) hanno dimostrato che l'insulina lispro era associata con glicemie postprandiali (misurate dopo 2 ore dal pasto) significativamente più basse rispetto all'insulina umana regolare. D'altra parte, nella maggioranza dei casi i livelli di glicemia a digiuno sono risultati sovrapponibili tra i 2 gruppi di trattamento, e solamente in 1 studio si sono registrate glicemie a digiuno più elevate con lispro (Gale et al. 2000). 2 studi (Anderson et al. 1997b, Annuzzi et al. 2001) hanno dimostrato lievi ma statisticamente significativi migliori risultati nei pazienti che utilizzavano lispro che mostravano una riduzione superiore dello 0.2% dell'HbA1c rispetto ai pazienti trattati con insulina umana. Altri studi hanno mostrato miglioramenti significativi nei livelli di HbA1c dei pazienti in terapia con Lispro rispetto al basale (Lalli et al. 1999, Howorka et al. 2000, Renner et al. 1999, Zinman et al. 1997).

Il tasso di ipoglicemia è stata ripetutamente riportato come inferiore con insulina lispro (Anderson et al. 1997a, Heller et al. 1999, Holleman et al. 1997, Pfützner et al. 1996, Melki et al. 1998, Tsui et al. 1998, Valle et al. 2001, Holcombe et al. 2002, Garg et al. 1996, Lalli et al. 1999), sovrapponibile all'insulina regolare in altri casi (Anderson et al. 1997b, Annuzzi et al. 2001, Gale et al. 2000, Vignati et al. 1997). Vari studi (Holleman et al. 1997, Rönnemaa e Viikari 1998, e Melki et al. 1998) hanno dimostrato una riduzione statisticamente significativa delle ipoglicemie gravi (definite come glicemia <2.5 o <2 mmol/l) e degli episodi di ipoglicemia notturna con lispro. Questo dato risulta della massima importanza per i pazienti con orari di lavoro flessibili o irregolari, che spesso hanno problemi con la terapia iniettiva in relazione a pasti e spuntini ed è particolarmente rilevante per i pazienti che devono gestire macchinari (conducenti, operai, ecc).

Grazie alla sua rapidità di azione, non c'è bisogno di attendere tra la somministrazione ed il pasto successivo: a differenza dell'insulina umana regolare, l'iniezione di insulina lispro può avvenire immediatamente prima, durante o anche dopo il pasto (Scherthaner et al. 1998, Stiller et al. 1997). La durata relativamente più breve dell'effetto ipoglicemizzante di lispro rispetto a quella dell'insulina umana regolare, può consentire la riduzione o l'eliminazione degli spuntini fra i pasti principali (Rönnemaa & Viikari 1999, Kong et al. 1999) e uno stile di vita più flessibile, anche in relazione a vari tipi di attività fisica, anche di tipo sportivo (Tuominen et al. 1996). In definitiva questa maggiore flessibilità è associata ad un miglioramento della qualità della vita dei pazienti in trattamento con insulina lispro (Kotsanos et al. 1997). In generale, la rapida insorgenza d'azione rende l'insulina lispro più compatibile con le esigenze di

bambini e adolescenti, che spesso necessitano più flessibilità e spontaneità nelle loro abitudini alimentari e nell'assunzione di carboidrati. In tal senso, è possibile iniettare una dose adeguata di insulina lispro dopo il pasto; Utilizzando insulina umana regolare in questa situazione, l'inizio dell'azione sarebbe troppo tardivo per prevenire iperglicemie post-prandiali significative. Sei studi randomizzati controllati hanno dimostrato la non-inferiorità di lispro rispetto all'insulina umana regolare nei bambini per quanto riguarda il controllo glicemico, consentendo nel contempo uno schema di dosaggio più flessibile (Deeb et al. 2001, Fairchild et al. 2000, Ford-Adams et al. 2003, Holcombe et al. 2002, Ruffi Tubiana et al. 2004, Tupola et al. 2001). Uno studio ha incluso anche adolescenti (Holcombe et al. 2002), mentre un'altro analogo studio è stato condotto esclusivamente su adolescenti (Garg et al. 1996), con risultati sovrapponibili.

Due studi (Umpierrez et al. 2004, Ersoz et al. 2006) hanno confrontato il trattamento per via sottocutanea con lispro rispetto al trattamento convenzionale per via endovenosa con insulina umana in pazienti con chetoacidosi lieve - moderata, non rilevando differenze nei risultati e nel tempo di normalizzazione del compenso. Uno di questi studi (Umpierrez et al. 2004) ha riportato un migliore rapporto costo-efficacia del trattamento con lispro, poiché questi pazienti non hanno richiesto il ricovero in unità di terapia intensiva.

L'uso di insulina lispro in microinfusore (CSII) è stato studiato da Renner et al. (1999) e Zinman e coll. (1997). Entrambi i gruppi hanno riportato un miglioramento significativo nel controllo glicemico, come misurato dalla HbA1c, negli studi in cross-over di confronto con l'insulina umana regolare; in questi studi il tasso di ipoglicemie è risultato simile con entrambi i trattamenti. In un altro studio, Melki et al. (1998) a parità di valori di HbA1c, ha riscontrato un tasso minore di ipoglicemia con l'insulina lispro.

Diabete di tipo 2

In pazienti in fallimento al trattamento orale che erano passati ad un regime multiniettivo con insulina rapida prandiale in associazione ad NPH, i profili glicemici erano migliorati con entrambi i regimi rispetto al basale, ma i livelli di glicemia postprandiale a 2 ore erano significativamente inferiori con l'insulina lispro che con l'insulina umana, e si è registrata una tendenza a un minor tasso di ipoglicemie notturne ($p = 0,057$) e un significativo miglioramento ($p < 0,05$) della qualità della vita (Ross et al. 2001). In un altro studio (Altuntas et al. 2003), la combinazione di insulina lispro + NPH si è associata con una HbA1c significativamente più bassa alla fine dello studio (6,7%) rispetto alla combinazione di insulina umana regolare + NPH (7,5%), anche se il tasso di ipoglicemia è risultato inferiore con insulina regolare (0,0009 vs 06%).

In 2 studi su pazienti che erano già in trattamento

insulinico da almeno 2 mesi prima di iniziare lo studio e che erano stati randomizzati a combinazioni di insulina NPH o con insulina umana regolare o con insulina lispro, iniettate 2 o 3 volte al giorno, entrambi i gruppi di trattamento sono migliorati con il regime iniettivo più intensivo, ma le escursioni delle glicemie postprandiali con insulina lispro sono state significativamente ridotte rispetto all'insulina umana regolare (Anderson et al. 1997b, Anderson et al. 1997c). In uno studio (Anderson et al. 1997c), i livelli glicemici a digiuno erano significativamente più alti con l'insulina lispro, ma il tasso di ipoglicemia è risultato inferiore del 36%, ed i valori di HbA1c sovrapponibili con entrambi i trattamenti. In altri 2 studi (Anderson et al. 1997b, Vignati et al. 1997), non vi era alcuna differenza statisticamente significativa per i livelli di HbA1c od il tasso di ipoglicemia.

In uno studio randomizzato in crossover (Velussi et al. 2002) sono stati valutati 30 pazienti con diabete di tipo 2 anziani già in trattamento insulinico intensivo con insulina umana e NPH, che hanno sostituito l'insulina prandiale con l'analogo lispro, e poi dopo 4 mesi sono ritornati al precedente trattamento. I pazienti nel periodo di trattamento con lispro hanno mostrato un miglioramento significativo dei livelli di HbA1c, dei profili glicemici medi giornalieri, dei trigliceridi, delle escursioni ipoglicemiche ed iperglicemiche. Nessuna differenza statisticamente significativa tra i periodi di trattamento è stata invece rilevata con l'insulina umana regolare.

Diabete gestazionale (GDM)

In uno studio condotto da Jovanovic et al, sono stati studiati 19 pazienti con GDM trattate con insulina lispro e 23 con insulina regolare: nelle pazienti in terapia con lispro, il numero di episodi di ipoglicemia prima di colazione era inferiore ($p < 0,02$), ed il numero di episodi di iperglicemia postprandiale (misurata 1 ora dopo il pasto) erano significativamente più bassi rispetto all'insulina regolare ($p < 0,01$). Inoltre, il trattamento con insulina lispro ha determinato una riduzione significativamente maggiore dei livelli di HbA1c al terzo trimestre (-5,6% contro -2,8%, $P < 0,001$). Questi risultati sono stati poi confermati in successive pubblicazioni (Ilic et al.; Bhattacharyya et al.), e le pazienti hanno inoltre segnalato una maggiore compliance e soddisfazione per la terapia con lispro rispetto all'insulina regolare. Più recentemente, Mecacci et al. hanno valutato gli effetti sulle glicemie materne e sugli outcomes neonatali in 49 donne con GDM randomizzate ad insulina regolare o lispro. Entrambi i gruppi hanno mostrato simile efficacia sui livelli di glicemia post-prandiale a 2 ore, ma i valori di glucosio 1 ora dopo il pasto erano significativamente più bassi nelle pazienti trattate con insulina lispro ($p < 0,002$). Non ci sono state differenze statisticamente significative tra i gruppi per quanto riguarda gli

esiti neonatali, anche se il numero di neonati con un rapporto di circonferenza cranio-toracica tra il 10° ed il 25° percentile è risultata significativamente più alta nel gruppo con insulina regolare rispetto a lispro. L'ultima esperienza pubblicata da Di Cianni et al. ha confrontato lispro verso aspart ed insulina umana regolare in donne con GDM, riportando dati antropometrici neonatali migliori nelle madri trattate con i due analoghi dell'insulina rispetto all'insulina umana, ma a causa della ridotta dimensione del campione questi dati non hanno raggiunto la significatività statistica. Per quanto riguarda gli esiti materni e fetali, non si sono evidenziate differenze nella frequenza dei parti cesarei, l'età gestazionale al momento del parto, l'incidenza di la pre-eclampsia o macrosomia nelle pazienti con GDM trattate con insulina lispro o con insulina umana regolare

Diabete pre-gestazionale

Gli studi riguardanti gli effetti del trattamento con insulina lispro in pazienti con diabete pre-gestazionale sono in gran parte retrospettivi. In 31 donne con diabete di tipo 1 in gravidanza trattate con lispro, Alawi ha riportato i livelli di HbA1c, glicemia (1 h post-prandiale) ed episodi ipoglicemici significativamente ridotti rispetto alle donne in terapia con insulina regolare ($n = 28$). Garg et al. Uno studio retrospettivo su 62 pazienti con diabete di tipo 1 ha riscontrato con lispro una riduzione dei livelli di HbA1c da $7 \pm 0,2\%$, al momento del concepimento, a $5,8 \pm 0,1\%$ al momento del parto ($P < 0,001$). Gli studi da parte di Bhattacharyya et al. Buchbinder et al. (12 pazienti con lispro, 42 con insulina umana regolare), e Persson et al. (16 pazienti con lispro, 17 con insulina regolare) non hanno evidenziato differenze significative nei valori di HbA1c tra i gruppi di trattamento. Il tasso di anomalie congenite nella progenie di madri trattate con lispro prima del concepimento e durante il primo trimestre di gravidanza è stata valutata retrospettivamente nello studio IONS (Wyatt JW, et al 2005), studio multicentrico e multinazionale che ha valutato 533 gravidanze in donne trattate almeno 1 mese prima della gravidanza e per tutto il primo trimestre di gravidanza, rilevando un tasso di anomalie congenite pari al 5,4% (i tassi attualmente pubblicati sulle anomalie maggiori nei bambini nati da madre diabetica insulino-trattata variano tra il 2,1% e il 10,9%). In una sottoanalisi italiana dei dati dello IONS (Lapolla et al, 2008), gli outcomes materni e neonatali sono stati confrontati con quelli delle gestanti trattate con insulina regolare, mostrando un miglioramento maggiore della HbA1c nel primo trimestre nel gruppo di trattamento con lispro e un tasso di anomalie congenite simile tra i due gruppi. Durnwald ha recentemente pubblicato il primo studio prospettico osservazionale su lispro in gravidanza (sia in donne con diabete di tipo 1 che di tipo 2), mettendo a confronto 58 gravidanze trattate con lispro con 49 trattate con insulina regolare. Il trattamento era

stato iniziato 3 anni prima della data della gravidanza, le caratteristiche basali dei due gruppi erano simili, a parte una maggiore durata del diabete per le donne trattate con lispro. Il fabbisogno insulinico totale è risultato inferiore nel gruppo di trattamento con lispro in tutti i trimestri (0,58 vs 0,67 U / kg, 0,75 vs 1,1 U / kg, 0,98 vs 1,25 U / kg, $p < 0,03$); il peso medio neonatale era maggiore nel gruppo con lispro, mentre il tasso di alto peso alla nascita ed indice ponderale sono risultati simili tra i gruppi, così come gli esiti perinatali ed il tasso di malformazioni. In conclusione, tutti gli studi clinici dimostrano che non ci sono differenze nelle frequenze di parto pretermine, pre-eclampsia o di altre patologie neonatali nelle gravidanze trattate con lispro rispetto alla insulina umana regolare.

Uso nelle miscele

Due importanti studi hanno direttamente confrontato gli effetti di insulina lispro mix 25:75 rispetto ad insulina umana 30/70: il primo di questi studi, randomizzato, open-label, su pazienti diabetici di tipo 2 (Roach et al. 1999), ha rilevato come il controllo della glicemia post-prandiale dopo i pasti del mattino e della sera erano più bassi nei pazienti trattati con insulina lispro premiscelata, mentre i valori di HbA1c ottenuti sono risultati simili nei due gruppi di trattamento.

Il secondo studio (Malone et al. 2000) era costituito da due sottostudi con protocollo identico ma diversa popolazione di pazienti (rispettivamente diabetici di tipo 1 e di tipo 2), con disegno in doppio cieco che prevedeva un meal-test 5 minuti dopo l'iniezione del farmaco in studio. I risultati relativi ad entrambe le sottopopolazioni di diabetici di tipo 1 e di tipo 2 hanno dimostrato come lispro mix 25:75 abbia comportato valori assoluti ed escursioni glicemiche post-prandiali significativamente più bassi.

L'uso di lispro ed ILPS è stato studiato in confronto all'insulina umana + NPH anche in miscelazione estemporanea (Roach P et al. Int J Clin Pract 2001). Lo studio ha coinvolto 102 pazienti con diabete di tipo 1 e 64 pazienti diabetici tipo 2, dimostrando profili glicemici e livelli di HbA1C all'endpoint inferiori con lispro + ILPS ($7,54 \pm 0,11\%$ vs $7,92 \pm 0,10\%$), senza differenze significative negli episodi ipoglicemici o nella formazione di anticorpi anti-insulina rispetto all'insulina umana + NPH.

Conclusioni e Raccomandazioni

Esiste un ampio numero di studi clinici di confronto diretto tra l'insulina lispro e l'insulina umana regolare in pazienti con diabete di tipo 1, che indicano come l'analogo lispro sia risultato in generale più efficace dell'insulina regolare. Considerati nel loro complesso, i risultati di questi studi quindi suggeriscono che

- l'insulina lispro, rispetto all'insulina umana regolare: è associata a un migliore controllo delle glicemie

post-prandiali, e con un minor numero di episodi ipoglicemici. Questi risultati hanno un rilevante interesse clinico, perché evidenze recenti della letteratura indicano come le ipoglicemie siano fortemente associate ad un aumentato rischio di eventi avversi clinici di vario tipo (Zoungas S, N Engl J Med. 2010).

- Non richiede spuntini fra i pasti principali per evitare ipoglicemie.
- Permette l'iniezione immediatamente prima o dopo i pasti, permettendo così al paziente di regolare la dose in relazione alla quantità di carboidrati effettivamente consumata.
- Migliora la qualità della vita correlata al trattamento.

Queste caratteristiche rendono l'insulina lispro un trattamento da preferire nei pazienti con diabete di tipo 1, soprattutto per: bambini e adolescenti, pazienti maggiormente a rischio in caso di episodi ipoglicemici (ad esempio i conducenti professionisti e lavoratori che maneggiano attrezzature tecniche potenzialmente pericolose), individui con orari di lavoro e pasti irregolari (lavoratori turnisti, impiegati rivolti a servizi per il pubblico), pazienti di tipo 1 in trattamento con CSII.

Nei pazienti con diabete di tipo 2 ci sono prove meno ampie a vantaggio di lispro nei confronti dell'insulina umana regolare, in primo luogo per il minor numero di studi di confronto diretto tra questi due tipi di insulina, e in secondo luogo perché i dati esistenti non parlano così chiaramente a favore di lispro come nel caso del diabete di tipo 1. Tuttavia, i risultati in generale dimostrano una compliance ed una aderenza al trattamento maggiore nei pazienti in terapia con insulina lispro rispetto all'insulina umana regolare, e suggeriscono in tal senso un beneficio clinico a lungo termine correlato alla possibilità di mantenere meglio il controllo glicemico raggiunto.

Molte linee-guida sul trattamento del diabete consigliano di iniziare una terapia insulinica con analoghi dell'insulina. Altre suggeriscono di iniziare con insulina umana e passare agli analoghi insulinici a breve durata d'azione, se non può essere raggiunto un buon controllo glicemico. Un razionale alla base di questa raccomandazione potrebbe essere rappresentato dalla teorica possibilità di una migliore tolleranza immunitaria con l'insulina umana, che è identica all'insulina endogena prodotta da β -cellule di soggetti sani. In realtà non è mai stato dimostrato un maggiore potenziale di allergia all'insulina con lispro negli studi clinici controllati, a causa della bassissima incidenza di tali eventi. Inoltre, in 2 studi a lungo termine su diabetici di tipo 1 e tipo 2, i livelli medi di anticorpi all'insulina umana regolare e di insulina lispro sono risultati simili (Garg et al. 1999, Roach et al 2001).

I pazienti in buon controllo glicemico con la loro attuale trattamento non dovrebbero essere sottoposti a cambiamenti di terapia senza valido motivo clinico. Tuttavia, anche nel caso di un compenso soddisfacente

con uno schema terapeutico a base di insulina umana regolare e/o NPH, il passaggio ad un trattamento con insulina lispro e/o ILPS dovrebbe essere considerato alla luce dei dati di letteratura disponibili che dimostrano un migliore controllo glicemico con basso tasso di ipoglicemie, e risultati migliori in termini di compliance e di aderenza alla terapia.

Pertanto, alla luce delle considerazioni fatte, possiamo trarre le seguenti conclusioni:

- Per la grande maggioranza dei pazienti diabetici che ricevono una terapia insulinica con una componente di breve durata d'azione, lispro rappresenta un'alternativa altrettanto valida quando non addirittura migliore rispetto all'insulina umana regolare.
- Alla luce dei recenti aggiornamenti della letteratura sui dati di PK e PD e sui dati clinici dell'insulina lispro protamina (ILPS), questa può essere considerata una valida scelta terapeutica per la copertura basale, rappresentando una alternativa migliore rispetto ad NPH.
- In alcuni piccoli sottogruppi di pazienti l'uso di insuline umane può essere mantenuta: è questo il caso (a) di tutti i pazienti in precedente trattamento multiinieiettivo che hanno dimostrato un migliore controllo glicemico con insulina regolare rispetto all'analogo a breve durata d'azione, (b) dei pazienti che mostrano un controllo glicemico soddisfacente con NPH ed insulina umana regolare, e che potrebbero avere problemi di compliance nel passaggio a un nuovo trattamento, e (c) dei rari pazienti con allergia all'insulina lispro.

Si deve infine considerare che il passaggio ad altre schemi terapeutici o tipi di insulina deve essere deciso sotto stretto controllo medico, il che non solo rappresenta un onere per i pazienti affetti, ma anche notevole costo supplementare per la sanità pubblica. Per questi motivi, da un punto di vista di gestione clinica e sanitaria, l'accesso ed il rimborso per tutte le insuline commercializzate in Italia dovrebbe essere lasciato invariato.

BIBLIOGRAFIA

1. AACE/ACE Consensus Statement 2009
2. ADA-EASD Consensus Statement 2006
3. ADA 2010 Clinical Practice Recommendations
4. IDF Global Guideline for Type 2 Diabetes, 2005
5. IDF Global Guideline on Pregnancy and Diabetes, 2009
6. Alawi H. Use of insulin lispro in pregnant women. *Diabetes* 50(Suppl 2):A381, 2001
7. Altuntas Y, Ozen B, Ozturk B et al. Comparison of additional metformin or NPH insulin to mealtime insulin lispro therapy with mealtime human insulin therapy in secondary OAD failure. *Diabetes Obes Metab* 2003; 5:371-378
8. Anderson JH Jr, Brunelle RL, Koivisto VA et al. Reduction of postprandial hyperglycemia and frequency of hypoglycemia in IDDM patients on insulin-analog treatment. *Diabetes* 1997;46:265-270
9. Anderson JH Jr, Brunelle RL, Koivisto VA et al. Improved mealtime treatment of diabetes mellitus using an insulin analogue. Multicenter Insulin Lispro Study Group. *Clin Ther* 19:62-72, 1997
10. Anderson JH Jr, Brunelle RL, Keohane P et al. Mealtime treatment with insulin analog improve postprandial hyperglycemia and hypoglycemia in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Multicenter Insulin Lispro Study Group. *Arch Intern Med* 157:1249-1255, 1997
11. Annuzzi G, Del Prato S, Arcari R, et al. Preprandial combination of lispro and NPH insulin improves overall blood glucose control in type 1 diabetic patients: a multicenter randomized crossover trial. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 11:168-175, 2001
12. Bhattacharyya A, Brown S, Huges S, Vice PA. Insulin lispro and regular insulin in pregnancy. *Q J Med* 94(5):255-260, 2001
13. Buchbinder A, Miodovnik M, McElvy S, Rosenn B, Kranias G, Khoury J, Siddiqi TA. Is insulin lispro associated with the development or progression of diabetic retinopathy during pregnancy? *Am J Obstet Gynecol* 183(5):1162-1165, 2000
14. Deeb LC, Holcombe JH, Brunelle R, et al. Insulin lispro lowers postprandial glucose in prepubertal children with diabetes. *Pediatrics* 108:1175-1179, 2001
15. Di Cianni G, Volpe L, Ghio A, Lencioni C, Cuccuru I, Benzi L, Del Prato S. Maternal metabolic control and perinatal outcome in women with gestational diabetes mellitus treated with lispro or aspart insulin: comparison with regular insulin. *Diabetes Care* 30(4):e11, 2007
16. Durnwald CP, Landon MB. A comparison of lispro and regular insulin for the management of type 1 and type 2 diabetes in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 21(5):309-313, 2008
17. Ersoz H, Ukinc K, Kose M et al. Subcutaneous lispro and intravenous regular insulin treatments are equally effective and safe for the treatment of mild and moderate diabetic ketoacidosis in adult patients. *Int J Clin Pract* 60:429-433, 2006
18. Fairchild JM, Ambler GR, Genoud-Lawton CH et al. Insulin lispro versus regular insulin in children with type 1 diabetes on twice daily insulin. *Pediatr Diabetes* 1:135-141, 2000
19. Ford-Adams ME, Murphy NP, Moore EJ, et al. Insulin lispro: a potential role in preventing nocturnal hypoglycaemia in young children with diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* 20:656-660, 2003
20. Gale EA. A randomized, controlled trial comparing insulin lispro with human soluble insulin in patients with Type 1 diabetes on intensified insulin therapy. The UK Trial Group. *Diabetic Medicine*; 17:209-214, 2000
21. Garg SK, Carmain JA, Braddy KC et al. Pre-meal insulin analogue insulin lispro vs Humulin R insulin treatment in young subjects with Type 1 diabetes. *Diabetic Medicine* 13:47-52, 1996
22. Garg SK, Frias JP, Anil S, Gottlieb PA, MacKenzie T, Jackson WE. Insulin lispro therapy in pregnancies complicated by type 1 diabetes: glycemic control and maternal and fetal outcomes. *Endocr Pract* 9(3):187-193, 2003
23. Heller SR, Amiel SA, Mansell P et al. Effect of the fast-acting insulin analog lispro on the risk of nocturnal hypoglycemia during intensified insulin therapy. *Diabetes Care* 22:1607-1611, 1999
24. Holcombe JH, Zalani S, Arora VK, Mast CJ, Lispro in Adolescents Study Group. Comparison of insulin lispro

- with regular human insulin for the treatment of type 1 diabetes in adolescents. *Clinical Therapeutics* 24:629-638, 2002
25. Holleman F, Schmitt H, Rottiers R et al. Reduced frequency of severe hypoglycemia and coma in well-controlled IDDM patients treated with insulin lispro. *Diabetes Care* 20:1827-1832, 1997
 26. Howorka K, Pumplrla J, Schlusche C et al. Dealing with ceiling baseline treatment satisfaction level in patients with diabetes under flexible, functional insulin treatment: Assessment of improvements in treatment satisfaction with a new insulin analogue. *Quality of Life Research* 9: 915-930, 2000
 27. Kong N, Ryder NEJ. What is the role of between meal snacks with intensive basal bolus regimens using preprandial lispro? *Diabetes Med* 16:325-331, 1999
 28. Kotsanos JG, Vignati L, Huster W et al. Health-related quality-of-life results from multinational clinical trials of insulin lispro: Assessing benefits of a new diabetes therapy. *Diabetes Care* 20:948-958, 1997
 29. Jovanovic L, Ilic S, Pettitt DJ, Hugo K, Gutierrez M, Bowsher RR, Bastyr EJ. Metabolic and immunological effects of insulin lispro in gestational diabetes. *Diabetes Care* 22:1422-1427, 1999
 30. Ilic S, Jovanovic L, Pettitt DJ, Ohanessian J, Bastyr EJ. Treatment satisfaction with insulin therapy contributes to glucose control in gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 48(Suppl 1):226, 1999
 31. Lalli C, Ciofetta M, Del Sindaco P et al. Long-term intensive treatment of type 1 diabetes with the short-acting insulin analog lispro in variable combination with NPH insulin at mealtime. *Diabetes Care* 22:468-477, 1999
 32. Lapolla A, Dalfra' MG, Spezia R, Anichini R, Bonomo M, Bruttomesso D, Di Cianni G, Franzetti I, Galluzzo A, Mello G, Menato G, Napoli A, Noacco G, Parretti E, Santini C, Scaldaferrri E, Scaldaferrri L, Songini M, Tonutti L, Torlone E, Gentilella R, Rossi A, Valle D. Outcome of pregnancy in type 1 diabetic patients treated with insulin lispro or regular insulin: an Italian experience. *Acta Diabetol* 45:61-66, 2008
 33. Malone JK, Yang H, Woodworth JR et al. Humalog Mix25 offers better mealtime glycemic control in patients with type 1 or type 2 diabetes. *Diabetes metab (France)* 26:481-487, 2000
 34. Mecacci F, Carignani L, Cioni R, Bartoli E, Parretti E, La Torre P, Scarselli G, Mello G. Maternal metabolic control and perinatal outcome in women with gestational diabetes treated with regular or lispro insulin: comparison with nondiabetic pregnant women. *Eur J Obstet Gynecol Rep Biol* 111:19-24, 2003
 35. Melki V, Renard E, Lassmann-Vague V et al. Improvement of HbA1c and blood glucose stability in IDDM patients treated with lispro insulin analog in external pumps. *Diabetes Care* 21: 977-982, 1998
 36. NICE Clinical Guideline - Diabetes in pregnancy, 2008
 37. Pfützner A, Küstner E, Forst T et al. Intensive insulin therapy with insulin lispro in patients with type 1 diabetes reduces the frequency of hypoglycemic episodes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 104:25-30, 1996
 38. Renner R, Pfützner A, Trautmann M et al. Use of insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion treatment. Results of a multicenter trial. German Humalog-CSII Study Group. *Diabetes Care* 22:784-788, 1999
 39. Roach P, Yue L, Arora V. Improved postprandial glycemic control during treatment with Humalog Mix25, a novel protamine-based insulin lispro formulation. *Diabetes Care* 22:1258-1261, 1999
 40. Roach P, Strack T, Arora V, Zhao Z. Improved glycaemic control with the use of self-prepared mixtures of insulin lispro and insulin lispro protamine suspension in patients with types 1 and 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 55(3):177-82, 2001
 41. Rönnemaa T, Viikari J. Reducing snacks when switching from conventional soluble to lispro insulin treatment: effects on glycaemic control and hypoglycaemia. *Diabetes Medicine* 15:601-607, 1998
 42. Ross SA, Zinman B, Campos RV et al. A comparative study of insulin lispro and regular human insulin in patients with type 2 diabetes mellitus and secondary failure of oral hypoglycemic agents. *Clin Invest Med* 24:292-298, 2001
 43. Scherthaner G. Postprandial insulin lispro. A new therapeutic option for type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 21:570-573, 1998
 44. Standard Italiani per la Terapia del Diabete Mellito SID-AMD 2010
 45. Stiller R, Gudat U, Pfützner A et al. Postprandial treatment with lispro insulin. *Diabetes Metab (Paris)* 23:228-229, 1997
 46. Tsui EY, Chiasson JL, Tildesley H et al. Counterregulatory hormone responses after long-term continuous subcutaneous insulin infusion with lispro insulin. *Diabetes Care* 21:93-96, 1998
 47. Tubiana Rufi N, Coutant R, Bloch J et al. Special management of insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion in young diabetic children: A randomized cross-over study. *Hormone Res* 62:265-271, 2004
 48. Tupola S, Komulainen J, Jaaskelainen J et al. Postprandial insulin lispro vs. human regular insulin in prepubertal children with Type 1 diabetes mellitus. *Diabetic Med* 18:654-658, 2001
 49. Umpierrez G, Latif K, Stoeber J et al. Efficacy of subcutaneous insulin lispro versus continuous intravenous regular insulin for the treatment of patients with diabetic ketoacidosis. *Am J Med* 117:291-296, 2004
 50. Valle D, Santoro D, Bates P, Scarpa L, Italian Multicentre Lispro Study Group. Italian multicentre study of intensive therapy with insulin lispro in 1184 patients with Type 1 diabetes. *Diabetes Nutr Metab* 14:126-132, 2001
 51. Velussi M. *Diabetes Nutr Metab*. 15(2):96-100, 2002
 52. Vignati L, Anderson JH Jr, Iversen PW. Efficacy of insulin lispro in combination with NPH human insulin twice per day in patients with insulin-dependent or non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Clinical Ther* 19: 1408-1421, 1997
 53. Wyatt JW, Frias JL, Hoyme HE, Jovanovic L, Kaaja R, Brown F, Garg S, Lee-Parrizt A, Seely EW, Kerr L, Mattoo V, Tan M, IONS study group. Congenital anomaly rate in offspring of mothers with diabetes treated with insulin lispro during pregnancy. *Diabet Med* 22(6):803-807, 2005
 54. Zinman B, Tildesley H, Chiasson J-L et al. Insulin lispro in CSII: results of a double-blind crossover study. *Diabetes* 46:440-443, 1997
 55. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, de Galan BE, Li Q, Billot L, Woodward M, Ninomiya T, Neal B, MacMahon S, Grobbee DE, Kengne AP, Marre M, Heller S; ADVANCE Collaborative Group. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med* 363(15):1410-8, 2010.

Risultati dell'audit "Subito! Autocontrollo": aumentare il confronto fra specialisti e istituzioni per omogeneizzare i percorsi assistenziali e la spesa sanitaria

Maria Chiara Rossi¹, Concetta Suraci², Antonino Di Benedetto³, Giuseppe Armentano⁴, Paolo Foglini⁵, Maria Franca Mulas⁶, Carlo B. Giorda⁷, Sandro Gentile⁸
mrossi@negrissud.it



Safe_Uniform_Behavioral_and_drug_Intensive_Treatment_for_Optimal_control

¹ Dip. Farmacologia Clinica ed Epidemiologia, Consorzio Mario Negri Sud, S. Maria Imbaro (CH); ² U.O.C. Dietologia, Diabetologia e Malattie Metaboliche, Ospedale Sandro Pertini, Roma; ³ U.O.C. Malattie Metaboliche, A.O.U. Policlinico G. Martino, Messina; ⁴ Centro Diabetologico DEA - ASP Cosenza; Rossano (CS); ⁵ U.O.S. di Diabetologia e Malattie del Metabolismo, Ospedale di Fermo, Fermo; ⁶ U.O. Diabetologia, Ospedale San Martino ASL 5 Oristano; Oristano; ⁷ Servizio Dipartimentale di Malattie Metaboliche e Diabetologia, ASL Torino 5, Chieri (TO); ⁸ Università Federico II, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Napoli.

Parole chiave: autocontrollo, prestazione educazione, opinione/attitudini dei medici, aderenza dei pazienti all'autocontrollo

Key words: self-monitoring blood glucose, education, opinion/attitude of physicians, patient compliance to self-monitoring blood glucose



Il Giornale di AMD, 2011;14:28-34

Riassunto

Mentre l'utilità dell'autocontrollo nel paziente con diabete di tipo 1 adulto è indiscussa, il suo utilizzo nel tipo 2 e nel diabete gestazionale è meno supportato dalle evidenze. AMD nell'ambito dell'iniziativa "SUBITO!" ha promosso una survey on-line con l'obiettivo di indagare la variabilità esistente nell'applicazione/utilizzazione dell'autocontrollo in diverse tipologie di pazienti, evidenziando le differenze nell'organizzazione/legislazione delle diverse regioni o aziende sanitarie, e testare le opinioni/attitudini dei diabetologi sulla formazione dei pazienti.

Complessivamente, sono stati compilati 160 questionari da diabetologi operanti in 18 diverse regioni e in strutture con diverso livello di complessità strutturale/organizzativa. Emerge un quadro che delinea una marcata variabilità nell'approccio verso regolamentazione e utilizzo dell'autocontrollo glicemico da parte delle istituzioni, dei medici e dei pazienti. Ad esempio, i dati evidenziano una marcata variabilità tra le regioni nei tetti massimi di prescrizione in categorie analoghe di pazienti; una difforme e per alcuni versi sub-ottimale modalità di gestione della formazione dei pazienti; eterogeneità nell'attitudine dei diabetologi alla prescrizione dell'autocontrollo in base ai profili clinici; una diversa aderenza dei pazienti all'autocontrollo.

Questa fotografia verrà utilizzata da AMD come base conoscitiva per promuovere attività di formazione e produzione di documenti di indirizzo in grado di supportare l'attività degli operatori dei servizi di diabetologia e di garantire un maggiore equità di accesso alle cure alle persone con diabete, a prescindere dal contesto assistenziale in cui sono seguiti.

Summary

While the role of self-monitoring blood glucose (SMBG) in adults with type 1 diabetes is uncontested, its use in type 2 and gestational diabetes is not supported by equally strong evidence. In the context of the larger "SUBITO!" initiative, the AMD scientific society promoted an on-line survey aiming to investigate the level of variability in the application/use of SMBG in several categories of patients, taking into consideration possible differences in the regional legislation or between-center organization and in the opinions/attitudes of physicians towards SMBG.

Overall, the questionnaire was filled in by 160 diabetologists working in 18 different Italian regions and in diabetes centers having different levels of structural/organization complexity. Results suggest the existence of a wide variability in terms of regulation, use of SMBG, attitudes of physicians, and skills of patients. A large geographic variability was found in the maximum number of SMBG strips allowed for reimbursement in a same category

of patients. Approaches to patient education and attitudes to prescribe SMBG on the basis of specific clinical profiles also showed a marked variation, such as the patient compliance.

These findings will be used by AMD to promote educational activities for healthcare operators and to produce new guidelines/documents to support clinical practice and policy making, in order to ensure equity of care, irrespectively of the healthcare context.

Premessa

Prosegue con successo la grande iniziativa SUBITO! AMD, finalizzata a migliorare il compenso metabolico alla diagnosi, esordio e presa in carico del paziente nel più breve tempo possibile al fine di ridurre le complicanze negli anni successivi.

In tale contesto, SUBITO! si sta avvalendo di una serie di questionari on-line finalizzati a conoscere le opinioni e le attitudini dei soci su specifici aspetti dell'assistenza.

La terza survey, disponibile sul sito dell'associazione nel periodo dicembre 2010 - febbraio 2011, era specificamente incentrata sulla problematica dell'autocontrollo glicemico. Infatti, mentre le linee-guida internazionali e italiane sanciscono l'utilità dell'autocontrollo nel diabete di tipo 1, le evidenze sulla sua efficacia nel diabete tipo 2 sono più controverse. Mentre l'utilizzo dell'autocontrollo paziente con diabete di tipo 1 adulto è indiscusso, è importante, in attesa di nuovi trial clinici che risolvano le controversie, omogeneizzare i comportamenti in quelle popolazioni (tipo 2 e gestazionale) in cui l'uso dell'auto-monitoraggio è meno supportato dalle evidenze.

Allo stato attuale, studi recenti e revisioni sistematiche dimostrano che, quando usato in modo opportuno per una modifica tempestiva della terapia, l'autocontrollo può produrre miglioramenti significativi sul controllo metabolico anche nel diabete di tipo 2 (1-6). Di contro, un uso sub-ottimale dell'autocontrollo, ovvero misurazioni glicemiche frequenti accompagnate da un'azione educativa inadeguata/incompleta o da un uso parziale o assente dei dati raccolti da parte del medico per modificare la terapia hanno un impatto negativo sulla qualità di vita del paziente e sui costi della terapia (7-8).

In questo contesto di incertezza sull'utilizzo dell'autocontrollo in specifiche tipologie di pazienti, di regionalizzazione dell'assistenza e di necessità di contenimento dei costi sanitari, questa survey aveva l'obiettivo di indagare le differenze esistenti nell'applicazione/utilizzazione dell'autocontrollo nei diversi centri italiani, evidenziare le differenze nell'organizzazione/normativa delle diverse regioni o aziende sanitarie, e testare le opinioni/attitudini dei diabetologi sull'autocontrollo e sulla formazione dei pazienti.

Materiali e metodi

Il questionario era compilabile on-line previa registrazione dell'utente. La scheda era suddivisa in 6 sezioni, riguardanti rispettivamente:

- dati dell'utente: nome, età, sesso, regione, centro di appartenenza, se apicale del servizio e specializzazione;
- dati sul centro di diabetologia: collocazione ospedalie-

ra, universitaria o territoriale del servizio, numero ore/settimana di attività ambulatoriale di medici, infermieri e dietisti, disponibilità di una cartella informatizzata, volume di pazienti con diabete di tipo 1, di tipo 2 e gestazionale visti nell'anno 2009;

- dati regionali sull'autocontrollo: esistenza di un regolamento regionale per la prescrizione di strisce, di un piano terapeutico per l'erogazione, retribuzione dell'attività educativa individuale e di gruppo, pagamento del ticket per le prestazioni educative, esistenza di una commissione diabetologica regionale sulla normativa per l'autocontrollo;
- dati sull'organizzazione delle strutture per le attività legate all'autocontrollo: esistenza di un regolamento interno per la prescrizione di strisce, figure deputate all'addestramento, tempi dedicati all'addestramento, attività formative di gruppo, verifiche delle abilità acquisite dal paziente, utilizzo della cartella informatizzata, utilizzo di materiale educativo, prescrizione di algoritmi per la gestione della terapia insulinica, tetto massimo di strisce prescrivibili in diverse tipologie di pazienti, norme per la prescrizione.
- opinione dei medici su: livello di conoscenza delle norme cui devono rispondere gli strumenti, utilità dell'autocontrollo in determinate tipologie di pazienti e per migliorare specifici aspetti della cura, approccio personale alla prescrizione di glucometri e strisce.
- dati sul comportamento dei pazienti avviati all'autocontrollo: livello di aderenza compliance e di empowerment.

I risultati dell'indagine sono espressi come percentuali, mediana e range oppure, per i dati più asimmetrici, come mediana e range oppure come mediana e range interquartile.

I risultati si riferiscono generalmente al totale degli intervistati. Nelle sezioni 'Caratteristiche dei centri' e Dati sull'organizzazione delle strutture per le attività legate all'autocontrollo' alcune analisi sull'organizzazione del sistema e delle normative sono state effettuate selezionando solo gli apicali dei servizi (N=53), per evitare la moltiplicazione delle risposte relative ad uno stesso centro.

Risultati

1. Caratteristiche degli utenti

Complessivamente, sono stati compilati 173 questionari, di cui 160 analizzabili. Il 59,7% dei responders aveva partecipato al precedente AUDIT SUBITO!; il 65,5% era di sesso maschile e l'età (mediana e range) era 52 (27-71) anni, con le donne mediamente più giovani dei maschi: 47 vs. 53 anni.

Il 39,7% dei partecipanti era rappresentato dagli apicali dei servizi, mentre, per quanto riguarda la distribuzione delle specializzazioni, il 64,2% era rappresentato da diabetologi, l'11,6% da internisti e il 5,8% da endocrinologi. Il 64,2% era impiegato strutture ospedaliere, il 29,8% in strutture universitarie e il 6,0% in strutture territoriali.

Tabella 1. Caratteristiche degli intervistati per regione.

	N totali	% apicali	% maschi	Età media (anni)
Abruzzo	9	67,7	33,3	55 (51 - 58)
Calabria	3	33,3	33,3	51 (51 - 51)
Campania	34	26,5	79,4	51 (32 - 71)
Emilia Romagna	10	63,6	60,0	58 (36 - 59)
Friuli Venezia Giulia	6	83,3	80,0	59 (49 - 70)
Lazio	14	35,7	57,1	56 (42 - 66)
Liguria	4	25,0	75,0	60 (45 - 62)
Lombardia	12	41,7	66,7	52 (40 - 64)
Marche	7	28,6	28,6	52 (43 - 58)
Molise	6	50,0	66,7	54 (42 - 60)
Piemonte	15	20,0	73,3	47 (33 - 59)
Puglia	6	50,0	66,7	48 (44 - 60)
Sardegna	7	14,3	57,1	47 (39 - 53)
Sicilia	15	26,7	73,3	52 (27 - 61)
Toscana	3	0,0	100,0	44 (42 - 46)
Trentino Alto Adige	1	0,0	100,0	Non disponibile
Umbria	3	33,3	66,7	49 (37 - 57)
Veneto	3	0,0	75,0	41 (38 - 44)

Con l'eccezione di Basilicata e Val D'Aosta, tutte le regioni italiane erano rappresentate. Il numero mediano di partecipanti per regione era di 7 con range da 1 (Trentino Alto Adige) a 34 (Campania). Le caratteristiche dei partecipanti sono riassunte in tabella 1.

2. Caratteristiche dei centri

Selezionando il sottogruppo degli apicali del servizio (N=53) per avere una sola risposta per centro, nei diversi servizi rappresentati, il volume di pazienti visti nell'anno 2009 era così distribuito (mediana e range):

- Diabete di tipo 1: 110 (3 - 1200) pazienti;
- Diabete di tipo 2: 2444 (180 - 8345) pazienti;
- Diabete gestazionale: 30 (0 - 350) pazienti;

Il numero di ore/settimana (mediana e range) di attività ambulatoriale del medico e dell'infermiere sono sovrapponibili ma con una variabilità maggiore per quest'ultimo: 35 (5-266) e 36 (0-114) ore, rispettivamente. Il numero di ore/settimana di attività ambulatoriale dei dietisti è invece pari a 6 (0-114) ore.

Il 79,6% dei responders ha dichiarato di utilizzare una cartella informatizzata nella propria struttura; questa nel 20,0% dei casi era rappresentata da una cartella aziendale e nell'80,0% dei casi da una cartella diversa, che nell'83,9% dei casi era rappresentata da Eurotouch-Lifescan SpA).

3. Dati regionali sull'autocontrollo:

Passando ai dati regionali, è emerso che l'esistenza

di un documento regionale per la prescrizione/erogazione delle strisce era nota dal 100% dei responders di Calabria, Friuli Venezia Giulia, Lazio, Marche, Piemonte, Toscana, Umbria e Veneto, mentre l'assenza di tale documento era segnalata dal 100% dei responders del Molise. Nelle altre regioni (Abruzzo, Emilia Romagna, Lombardia, Sardegna, Campania e Sicilia) l'esistenza del documento era nota alla maggioranza dei responders (dal 75% al 93,3%). Interessante è il dato della Puglia, l'unica regione con risposte molto disomogenee: per il 50% 'No', per il 33% 'Non so', per il 16% 'Sì'.

Alla domanda 'Per l'erogazione dei presidi (strisce) è previsto un piano terapeutico?', hanno risposto 'Sì' nel 100% dei casi nelle seguenti regioni: Calabria, Campania, Lazio, Liguria, Lombardia, Marche, Piemonte, Sardegna, Toscana, Trentino Alto Adige, Veneto. In Friuli Venezia Giulia si è registrata una netta prevalenza dei 'No' pari all'80% dei responders, mentre nelle altre regioni la prevalenza dei 'Sì' oscillava tra il 66,7 e il 93,3% dei casi.

Alla domanda 'Il paziente paga il ticket per le prestazioni di educazione terapeutica se non esente per reddito o per invalidità?', per alcune regioni il risultato è stato più netto, con una prevalenza di oltre il 60% dei 'Sì' in Abruzzo, Campania, Sicilia, Lombardia e Liguria e Trentino Alto Adige o una prevalenza del 'No' in Molise, Toscana, Emilia Romagna, Sardegna, Veneto, Piemonte e Marche. Di questo dato colpisce la elevata prevalenza dei 'Non so', tra il 25% e il 100%, in regioni come il Friuli Venezia Giulia, il Lazio, il Molise, la Toscana, l'Umbria, la Puglia e la Calabria.

Una certa variabilità tra le regioni nelle risposte è stata riscontrata anche per quanto riguarda la domanda 'Esiste una commissione diabetologica regionale che ha competenza sulla normativa per l'autocontrollo?'; infatti, una prevalenza di oltre il 60% dei 'Sì' è stata riscontrata in Toscana, Umbria, Campania, Marche e Piemonte contro una prevalenza di 'No' in Veneto, Abruzzo, Calabria, Liguria e Trentino Alto Adige. Di nuovo, colpisce l'entità della prevalenza dei 'Non so', tra il 30% e l'80% in diverse regioni quali Toscana, Umbria, Emilia Romagna, Veneto, Lombardia e Puglia.

La retribuzione per l'attività educativa è circa 1 euro/seduta per gli incontri di gruppo e circa 4,4 euro/seduta per gli incontri individuali in quasi tutte le regioni; solo in Friuli Venezia Giulia è lievemente più elevata (1,3 e 5,5 euro/seduta rispettivamente), mentre in Toscana la retribuzione è praticamente raddoppiata a 2,34 e 8,18 euro/seduta.

4. Dati sull'organizzazione delle strutture per le attività legate all'autocontrollo

Selezionando il sottogruppo degli apicali del servizio (N=53) per avere una sola risposta per centro, la percentuale (mediana e range interquartile) di pazienti con diabete di tipo 1 in autocontrollo nel 2009 nei diversi centri

Tabella 2. Tetto massimo mensile di strisce per l'autocontrollo prescrivibili ad alcune specifiche categorie di pazienti in condizioni di base (non in fase di scompenso) presso ciascuna struttura.

Categoria	% di centri in cui non è previsto l'autocontrollo per la specifica categoria di pazienti	% di centri in cui non è previsto tetto massimo mensile per la specifica categoria di pazienti	tetto massimo di strisce prescrivibili nelle diverse strutture in cui il dato è applicabile (mediana e range interquartile)
Donne con GDM in terapia dietetica	11,1	8,9	55 (27,5 - 100)
Donne con GDM in trattamento insulinico	2,2	6,5	137,5 (100 - 175)
Diabetiche in gravidanza	2,1	10,4	150 (120 - 175)
Pazienti con DMT2 in trattamento solo dietetico	55,1	2,0	13,75 (8 - 20)
Pazienti con DMT2 in trattamento con insulino-sensibilizzanti	25,5	2,1	15 (8 - 25)
Pazienti con DMT2 in trattamento con secretagoghi	4,2	4,2	25 (20 - 35)
Pazienti con DMT2 in trattamento con I-DPP4	22,9	2,1	25 (10 - 27,5)
Pazienti con DMT2 in trattamento con agonisti GLP-1	22,9	2,1	25 (16,5 - 30)
Pazienti con DMT2 in terapia combinata (1 insulina + ipo-orali)	4,2	2,1	50 (32 - 60)
Pazienti con DMT2 in terapia insulinica convenzionale (2 somministrazioni/die)	2,1	2,1	60 (50 - 90)
Pazienti adulti DMT1 o DMT2 in terapia insulinica intensiva (3 o 4 somministrazioni/ die)	2,1	2,1	120 (100 - 125)
Pazienti in terapia con microinfusore	10,6	6,4	150 (120 - 175)
Pazienti con DMT1 in età pediatrica	20,0	5,0	150 (120 - 180)

era pari al 100 (95-100)%, mentre per il tipo 2 la proporzione era pari al 70 (50-90)%.

Al quesito 'Presso la tua struttura, quale figura professionale si occupa dell'addestramento all'autocontrollo', nell'83,3% dei casi è stato risposto 'solo l'infermiere', nel 9,3% dei casi 'solo il medico', in nessun centro 'medico + infermiere', nel 7,4% dei casi 'Altro' (dietista, assistente sociale o nessuno).

Per quanto riguarda il tempo in cui viene effettuato l'addestramento dei pazienti all'autocontrollo, il 29,6% dei partecipanti ha risposto "Durante la visita", il 18,5% "In tempi dedicati" e la quota restante "In entrambe le situazioni".

Inoltre, i centri nei quali erano strutturati incontri di gruppo erano il 53,9%; 'Verifiche generiche' delle abilità acquisite dal paziente venivano effettuate dal 73,1% dei centri, mentre 'Verifiche con check-list specifiche' venivano effettuate dal 23,1%; di contro, il 3,9% dei centri dichiarava di non fare nessuna verifica. Nella maggioranza dei casi le verifiche venivano fatte dall'infermiere (87,7%), mentre venivano fatte dal medico nel 10,2% dei casi e da altre figure nel 3,5%; le informazioni per l'autogestione venivano date dall'infermiere nel 53,8% dei centri, dal medico nel 44,2%, da altre figure nell'1,9%.

La tabella 2 riporta informazioni sui tetti massimi mensili di strisce prescrivibili in condizioni di base (non in fase di scompenso) presso ciascuna struttura ad alcune specifiche categorie di pazienti.

Nel 42,9% dei centri nella prescrizione dell'autocontrollo l'indicazione del nome delle strisce è 'obbligatoria', nel 53,1% è opzionale, nel 4,1% è vietata.

Le stesse regole per la prescrizione dell'autocontrollo

applicate in ciascun centro valevano per l'intera ASL nel 76,9% dei casi e per l'intera regione nel 39,6% dei casi.

Considerando il campione totale di partecipanti, invece, è emerso che i medici soliti registrare le informazioni sull'attività educativa, i risultati e le verifiche sulla cartella clinica erano il 50,9%.

Materiale educativo veniva fornito regolarmente ai pazienti dal 76,6% dei medici, mentre non veniva fornito dal 22,1%; l'1,2% ha dichiarato di fornire solo "a volte" materiale educativo ai pazienti.

Algoritmi per l'autogestione della terapia venivano sistematicamente forniti ai pazienti dal 43% dei responders, non forniti dal 10,9% e forniti "solo ad alcuni pazienti" dal 46,1%.

Utilizzavano lo scarico dei dati dal glucometro sul computer complessivamente il 67,7% degli intervistati e la percentuale media dei pazienti coinvolti nello scarico era pari al 20% con range 0-100%.

Alla domanda 'Esiste un documento/regolamento per la prescrizione dell'autocontrollo presso la struttura ove operi?', il 67,3% ha risposto 'Sì', il 28,6% ha risposto 'No', il 4,1% ha risposto 'Non so'.

5. Opinione dei medici su alcuni aspetti dell'autocontrollo

Questa sezione del questionario è stata utilizzata per chiedere ai medici alcuni pareri sui glucometri oggi disponibili in Italia e sull'approccio al loro utilizzo. In particolare:

- al quesito 'Conosco le norme alle quali devono rispondere gli strumenti in commercio in Italia?' il 55,6% ha risposto 'Sì' e il 44,4% 'No';
- al quesito 'Per immettere sul mercato uno strumento per l'automonitoraggio glicemico è sufficiente che il produttore dichiari che lo strumento è confor-

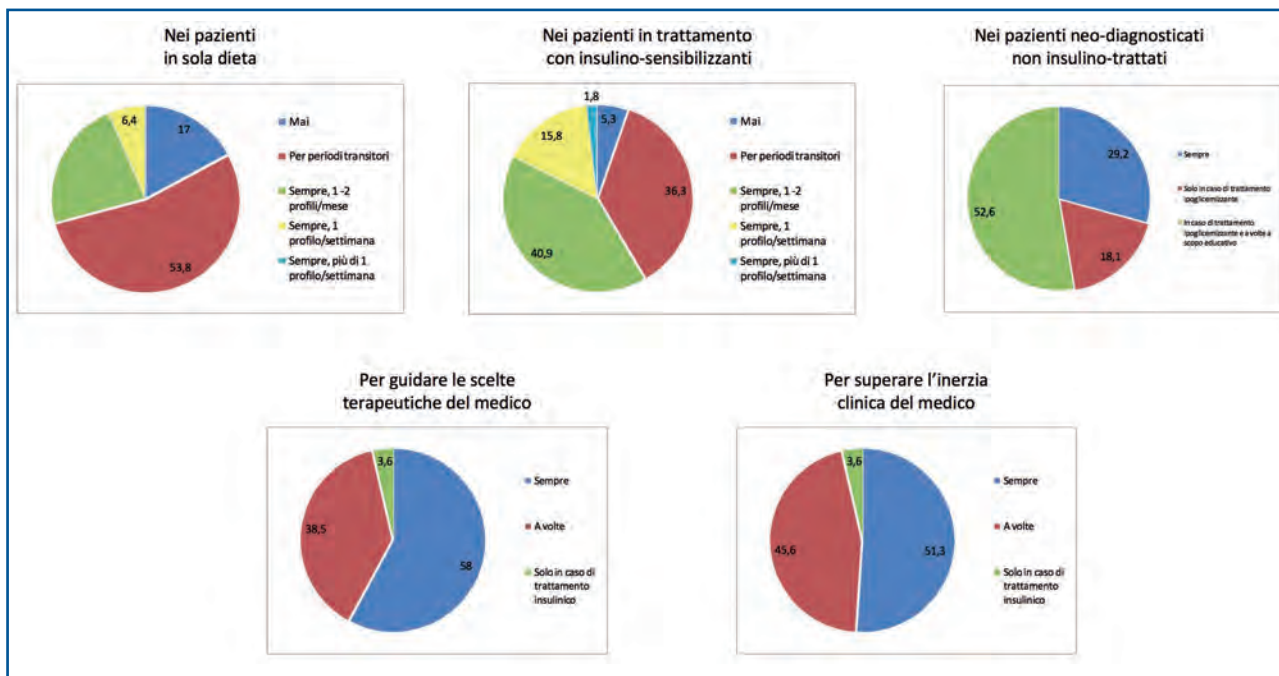


Figura 1. Opinione dei medici: nel diabete di tipo 2, l'autocontrollo è utile ?

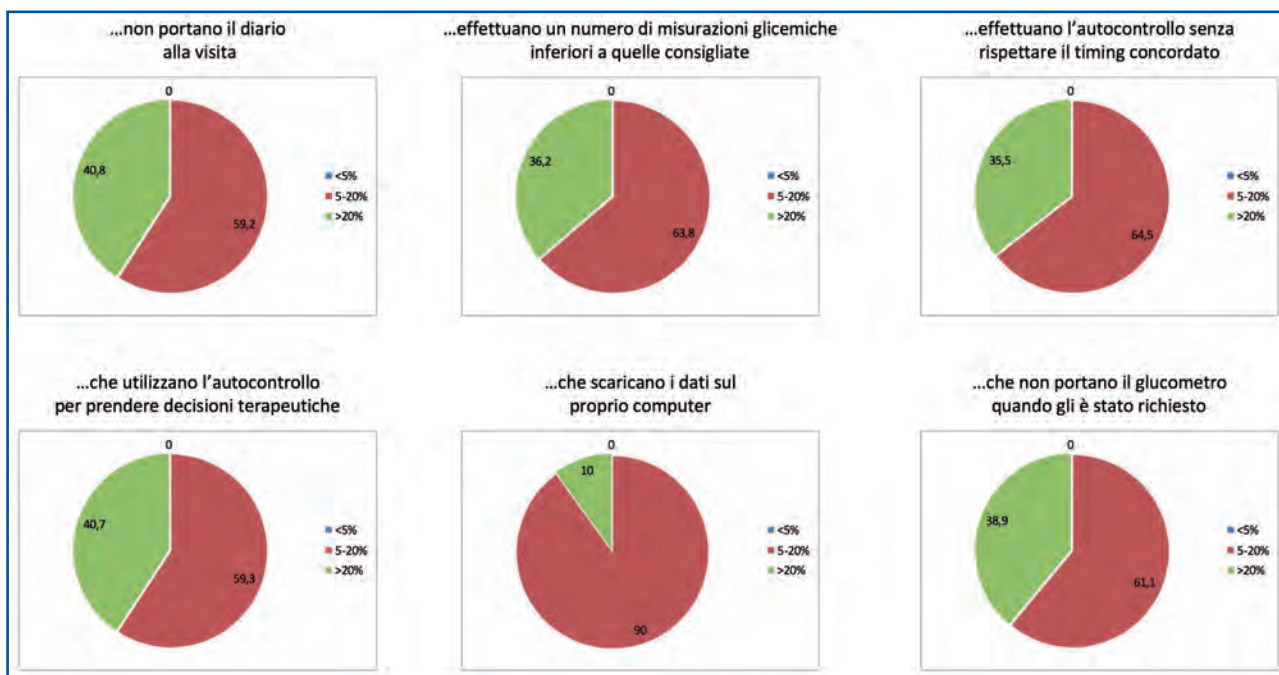


Figura 2. Comportamento dei pazienti avviati all'autocontrollo. Percentuale di pazienti che...?

me alle norme ISO in relazione all'accuratezza della misurazione del valore della glicemia?' il 36,8% ha risposto 'Sì', il 24,0% 'No' e il 39,2 'Non so';

- al quesito 'Eseguo un test di accuratezza versus dato di laboratorio prima di utilizzare un nuovo strumento?' 23,8% ha risposto 'Sì', il 32,9% 'No', il 43,9% 'A volte'.

Poi, è stata verificata l'opinione dei partecipanti sull'utilità dell'autocontrollo in specifiche tipologie di

pazienti con diabete di tipo 2 (trattati con sola dieta, trattati con insulino-sensibilizzanti, neo-diagnosticati che non necessitano di insulina) oppure per guidare le scelte terapeutiche e per superare l'inerzia clinica del medico (Figura 1).

Inoltre, al quesito 'Ritengo utile la prescrizione autonoma da parte del medico di medicina generale dell'autocontrollo?' il 15,2% ha risposto 'Sì', il 38,4% 'No' e

il 46,3% 'Solo in casi particolari'; al quesito 'Ritengo utile il coinvolgimento di parenti o caregivers nella gestione dell'autocontrollo?' il 15,2% ha risposto 'Sì, ma solo con persone non autosufficienti', il 38,4% 'Sì, l'autocontrollo serve anche a sensibilizzare la famiglia al problema del diabete' e il 46,3% 'Quasi mai'; al quesito 'Ritengo che un eccesso di attenzione all'autocontrollo nei pazienti non insulino-trattati può distogliere il paziente da altri fattori (peso, pressione, lipidi)?' il 23,9% ha risposto 'Sì', il 46,6% 'No' e il 29,9% 'Molto raramente'; per il quesito 'Ritengo sostanziali alcune caratteristiche specifiche dei diversi tipi di glucometri in commercio?', la distribuzione delle risposte è stata 'Sì': 56,9%, 'No': 7,8%, 'Solo per patologie particolari di pazienti': 35,3%; infine per il quesito 'Ritengo importante indicare nelle prescrizioni il nome commerciale delle strisce?', le risposte sono state 'Sì' nel 72,4% dei casi, 'No' nel 22,7%, 'Non so' nel 4,9%.

6. Comportamento dei pazienti avviati all'autocontrollo

Le informazioni sull'atteggiamento dei pazienti in termini di aderenza al trattamento e di capacità di utilizzare i valori misurati per modificare stile di vita e terapia sono riassunte in figura 2.

Conclusioni

In attesa di poter implementare le linee-guida sulla base di nuove evidenze cliniche, questa survey offre importanti spunti di riflessione. Innanzitutto, l'indagine è riuscita a mappare piuttosto bene le diverse realtà assistenziali presenti in Italia. Si evidenzia, quindi, che non solo le caratteristiche strutturali/organizzative dei singoli centri possono differire in misura marcata in termini di collocazione, ore di attività ambulatoriali, volume di pazienti e disponibilità di personale, ma che anche le normative o i regolamenti differiscono in maniera sostanziale da regione a regione, se non tra singole ASL. D'altra parte, nella maggioranza delle regioni non è attiva una Commissione regionale per il Diabete.

Inoltre, è degno di nota come le prestazioni educative vengano retribuite in maniera difforme in alcune realtà e, in ogni caso, probabilmente con tariffe che non ne riflettono la reale rilevanza assistenziale; tuttavia in Piemonte attualmente si è in attesa della applicazione del nuovo tariffario che prevede un costo di 11 euro a seduta.

Inoltre, è possibile osservare come in alcuni casi, ma non in altri, siano previsti il ticket, i tetti massimi per la prescrizione o l'indicazione del nome specifico delle strisce nella prescrizione.

Emerge in aggiunta come ogni singolo centro organizzi l'attività di formazione del paziente, la verifica delle abilità acquisite e la revisione dei dati dell'autocontrollo in modo autonomo, sulla base delle attitudini personali e delle risorse informatiche e professionali di cui dispone. Emerge, inoltre, un quadro piuttosto etero-

geneo sulle opinioni di utilità dell'autocontrollo nei pazienti neo-diagnosticati non trattati con insulina ed in quelli in sola dieta o trattati con insulino-sensibilizzanti, nei quali la prescrizione dell'autocontrollo è sostanzialmente guidata dall'opinione del singolo medico.

D'altra parte, come ricaduta, i quesiti che riassumono l'aderenza del paziente verso l'autocontrollo mostrano come, in presenza di programmi educativi e di strumenti di verifica del livello di consapevolezza raggiunto non pienamente standardizzati e intensivi, le potenzialità dell'autocontrollo non siano del tutto comprese o sfruttate; tuttavia, in questo ambito, colpisce positivamente la quota di pazienti in grado di utilizzare l'autocontrollo per prendere decisioni terapeutiche.

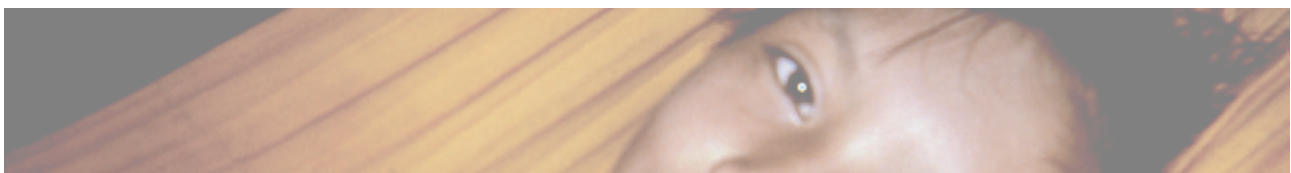
Questa fotografia verrà utilizzata da AMD come base conoscitiva per promuovere attività di formazione e produzione di documenti di indirizzo in grado di guidare le azioni dei diabetologi e del team multidisciplinare operante nei servizi; lo scopo primario sarà ridurre la variabilità esistente nell'approccio all'autocontrollo glicemico da parte delle istituzioni, dei medici e dei pazienti, per garantire un maggiore equità di accesso alle cure e una piena efficacia degli strumenti terapeutici a disposizione a tutti le persone con diabete, a prescindere dal contesto assistenziale nel quale vengano seguite.

BIBLIOGRAFIA

1. Franciosi M, Lucisano G, Pellegrini F, Cantarello A, Consoli A, Cucco L, Ghidelli R, Sartore G, Scianguola L, Nicolucci A; on behalf of the ROSES Study Group. ROSES: role of self-monitoring of blood glucose and intensive education in patients with Type 2 diabetes not receiving insulin. A pilot randomized clinical trial. *Diabet Med* 2011; [in press]
2. Welschen LM, Bloemendal E, Nijpels G, Dekker JM, Heine RJ, Stalman WA et al. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes who are not using insulin: a systematic review. *Diabetes Care* 2005; 28: 1510-1517.
3. Sarol JN Jr, Nicodemus NA Jr, Tan KM, Grava MB. Self-monitoring of blood glucose as part of a multi-component therapy among non-insulin-requiring type 2 diabetes patients: a meta-analysis (1966-2004). *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 173-184.
4. Clar C, Barnard K, Cummins E, Royle P, Waugh N. Aberdeen Health Technology Assessment Group. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: systematic review. *Health Technol Assess* 2010; 14: 1-140.
5. Poolsup N, Suksomboon N, Jiamsathit W. Systematic review of the benefit of selfmonitoring of blood glucose on glycemic control in type 2 diabetes patients. *Diabetes Technol Ther* 2008; 10: S51-S66.
6. Bergenstal RM, Gavin JR 3rd. Global Consensus Conference on Glucose Monitoring Panel. The role of self-monitoring of blood glucose in the care of people with diabetes: report of a global consensus conference. *Am J Med* 2005; 118: 15-6S.
7. Franciosi M, Pellegrini F, De Berardis G, Belfiglio M, Cavaliere D, Di Nardo B et al. The impact of blood glucose self-monitoring on metabolic control and quality of life in type 2 diabetic patients: an urgent need for better educational strategies. *Diabetes Care* 2001; 24: 1870-1877.
8. Davidson MB. Counterpoint: self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetic patients not receiving insulin: a waste of money. *Diabetes Care* 2005; 28: 1531-1533.

Lista dei diabetologi partecipanti
(in ordine alfabetico per regione)

ABRUZZO: Daniela Antenucci, Paolo Di Berardino, Ercole D'Ugo, Juliette Grosso, Rossella Iannarelli, Giuliana La Penna, Vincenzo Paciotti, Giulietta Vetrini, Ester Vitacolonna; **CALABRIA:** Mariantonella Ferraro, Achirpita Pucci, Gaudenzio Stagno; **CAMPANIA:** Mariano Agrusta, Bruno Angiulli, Maria Caterina Barone, Emilio Bellinfante, Giuseppe Capobianco, Gelsomina Capuano, Francesco Carlino, Miryam Ciotola, Angelo Cocca, Gerardo Corigliano, Andrea Del Buono, Giuseppina De Simone, Andrea Del Buono, Oreste Egione, Pasquale Federico, Iole Gaeta, Sandro Gentile, Giuseppina Guarino, Luciano Improta, Claudio Lambiase, Antonio Lampitella, Mario Laudato, Antonio Luciano, Ada Maffettone, Stefano Masi, Sabato Mignano, Iazzetta Nicolangelo, Mario Parillo, Dionisio Pascucci, Andrea Perrelli, Ettore Petraroli, Giuseppe Pozzuoli, Michele Riccio, Giuseppe Rota, Luigi Sardelli; **EMILIA ROMAGNA:** Silvia Acquati, Adolfo Ciavarella, Maria Cristina Cimicchi, Valeria Manicardi, Piero Melandri, Marcello Monesi, Dario Pelizzola, Antonio Pezzarossa, Emilio Rastelli, Donatella Zavaroni; **FRIULI VENEZIA GIULIA:** Riccardo Candido, Giuseppe Felace, Stefano Parini, Claudio Taboga, Carla Tortul, Mario Velussi; **LAZIO:** Rocco Bulzomi, Francesco Chiamonte, Gennaro Clemente, Sergio Di Pietro, Lucia Fontana, Sergio Leotta, Angela Napoli, Maria Rosaria Nardone, Grazia Pia Ricciardi, Angela Sabbatini, Graziano Santantonio, Enrico Santilli, Felice Strollo, Concetta Suraci; **LIGURIA:** Alberto De Micheli, Andrea Corsi, Luca Lione, Paola Ponzani; **LOMBARDIA:** Anna Burattin, Antonio Conti, Olga Eugenia Disoteo, Linneo Enzo Mantovani, Giuseppe Marelli, Paolo Marengo, Cinzia Massafra, Giancarlo Pascal, Gianluigi Pizzi, Donata Richini, Alberto Rocca, Luigi Sciangula; **MARCHE:** Lina Clementi, Luisella Cotti, Marianna Galetta, Gabriella Garrapa, Illidio Meloncelli, Elena Tortato, Giacomo Vespasiani; **MOLISE:** Antonio Antonelli, Bartolomeo Cantelmo, Mariarosaria Cristofaro, Giovanni Amedeo Di Nucci, Simonetta Di Vincenzo, Marco Tagliaferri; **PIEMONTE:** Giovanna Bendinelli, Alberto Blatto, Anna Rosa Bogazzi, Franco Cavalot, Marco Comoglio, Riccardo Fornengo, Emanuele Fraticelli, Marco Gallo, Carlo Bruno Giorda, Giampaolo Magro, Roberta Manti, Alessandro Ozzello, Maria Chantal Ponziani, Francesco Romeo, Giuseppe Saglietti; **PUGLIA:** Angelo Michele Carella, Lorenzo De Candia, Salvatore Lorusso, Giuseppina Palamà, Daniele Pantaleo, Maria Isabella Ramunni; **SARDEGNA:** Raffaella Derai, Alessandro Gentilini, Alessio Lai, Gianfranco Madau, Maria Franca Mulas, Paola Pisanu, Giancarlo Tonolo; **SICILIA:** Gioacchino Allotta, Vincenzo Arlotta, Antonino Di Benedetto, Maurizio Di Mauro, Giacomina Di Vieste, Marco Giordano, Giovanni Galluzzo, Domenico Greco, Antonino Lo Presti, Francesca Novara, Giovanni Ridola, Mario Rizzo, Giovanni Saitta, Antonietta Maria Scarpitta, Maria Vaccaro; **TOSCANA:** Fabio Baccetti, Andrea Marcocci, Giovanni Notario; **TRENTINO ALTO ADIGE:** Paolo Emilio Marchetto; **UMBRIA:** Palo Bottini, Natalia Busciantella Ricci, Sergio Pocciati; **VENETO:** Andrea Nogara, Massimo Orrasch, Antonella Senesi.



La personalizzazione della terapia: innovazione nella gestione del paziente con diabete di tipo 2

Antonio Ceriello¹, Vincenzo Armentano², Alberto De Micheli³, Marco Gallo⁴, Gabriella Perriello⁵, Sandro Gentile⁶.

aceriell@clinic.ub.es

¹ IDIBAPS e CIBERDEM, Barcelona, Spain; ² U.O. Complessa di Diabetologia e Malattie Metaboliche ASL Napoli 1; ³ Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino di Genova; ⁴ Ospedale Universitario Molinette S. Giovanni Battista di Torino; ⁵ Università degli Studi di Perugia; ⁶ Seconda Università degli Studi di Napoli

Parole chiave: diabete mellito di tipo 2, terapia personalizzata, algoritmo terapeutico, automonitoraggio glicemico, farmaci ipoglicemizzanti

Key words: type 2 diabetes mellitus, tailored therapy, therapeutic algorithm, self-monitoring blood glucose, hypoglycaemic drugs

Il Giornale di AMD, 2011;14:35-45



Introduzione

Il diabete di tipo 2 è una malattia multifattoriale complessa la cui incidenza e prevalenza è in costante crescita, come confermato da numerosi studi epidemiologici che lo collocano tra le emergenze sanitarie del prossimo decennio.

Studi longitudinali hanno chiaramente dimostrato come vi sia una stretta correlazione tra un migliore controllo glicemico, ottenuto sin dalle prime fasi della malattia, e una riduzione delle complicanze, l'aspetto più temibile per l'impatto clinico-psicologico e socio-economico del diabete di tipo 2. Da qui la necessità di attuare interventi terapeutici di comprovata efficacia il più tempestivamente possibile, al fine di raggiungere i livelli glicemici target identificati come ottimali in termini di prevenzione.

Seppur nella comunità scientifica vi sia unanime consenso nel riconoscere l'importanza di una strategia di intervento mirata a contrastare i meccanismi fisiopatologici della malattia, tuttavia ancora oggi un discreto numero di pazienti non raggiunge i parametri indicatori di un buon controllo, rimanendo così a rischio di complicanze sia micro- che macrovascolari.

Le principali ragioni di questo mancato traguardo sono – da un lato – l'impossibilità delle attuali terapie di agire sui tutti i meccanismi fisiopatologici che sottendono la malattia, rallentando così il progressivo e inevitabile deterioramento della funzione beta cellulare, dall'altro la durata di efficacia nel tempo dei farmaci disponibili.

A queste spiegazioni, si aggiungano le caratteristiche del singolo paziente che hanno un ruolo importante nel conseguimento o meno, degli obiettivi di cura fissati.

Ciascun paziente ha un suo profilo e una sua storia clinica che dovrebbero implicare scelte terapeutiche atte a stabilire un equilibrio ottimale e il più parafisiologico possibile per il singolo caso.

È, infatti, importante sottolineare che uno stretto controllo glicometabolico ottenuto con la terapia, non necessariamente si traduce per tutti i pazienti, in un vantaggio in termini di prevenzione delle complicanze e della mortalità.

A questo proposito è fondamentale la lezione dei grandi trial ACCORD, ADVANCE e VADT che hanno dimostrato i rischi del perseguimento di un compenso glicemico troppo stretto e in tempi rapidi, nei soggetti d'età avanzata e con complicanze cardiovascolari note o sospette. In altri termini, gli interventi mirati a riportare nella norma la glicemia con target di controllo troppo stretti, possono offrire margini incerti di sicurezza se applicati indistintamente a tutti i pazienti affetti da diabete di tipo 2.

Da qui la necessità, sempre più avvertita dalla comunità scientifica, di sviluppare percorsi di intervento personalizzato che, partendo dalla medicina delle evidenze e tenendo conto del profilo del singolo paziente, possano indirizzare – da un lato – a obiettivi di controllo glicometabolico possibili e sicuri, dall'altro a scelte terapeutiche ottimali che siano il miglior compromesso tra efficacia, sicurezza e aderenza terapeutica.

Sulla scorta di queste considerazioni anche l'Associazione Medici Diabetologi (AMD) ha dunque sentito di offrire una propria risposta, elaborando il presente documento che si propone di soddisfare un'esigenza pratico-clinica secondo un taglio innovativo per la realtà nazionale.

Metodologia

Nel settembre 2010, il consiglio direttivo dell'Associazione Medici Diabetologi (AMD) ha deliberato la costituzione di un gruppo di lavoro sulla terapia personalizzata nel diabete mellito di tipo 2 coordinato da Antonio Ceriello, che ha iden-

tificato un panel di diabetologi con esperienza in materia. Questo gruppo di lavoro ha collaborato attraverso riunioni, audio-conferenze e corrispondenza elettronica, rispettando le dead-line prestabilite per l'esecuzione del mandato.

Le proposte contenute nel documento riflettono le opinioni degli autori, basate sull'esperienza clinica e temperate alla luce della revisione della letteratura disponibile, con l'obiettivo finale di fornire le indicazioni di intervento atte a ridurre al minimo le complicanze croniche del diabete, senza andare a scapito della sicurezza del paziente. Come tali, sono complessivamente classificabili con un livello di prova VI secondo quanto previsto dal Piano Nazionale delle Linee-Guida (www.pnlg.it).

Per l'elaborazione del presente algoritmo, il cui contenuto è rivolto unicamente all'ottimizzazione del compenso glicemico nelle persone con diabete mellito di tipo 2 non in gravidanza, gli autori si sono ispirati ad alcuni degli algoritmi esistenti relativi alla personalizzazione della terapia nei soggetti con diabete di tipo 2 e, in particolar modo, alle linee guida finlandesi di recente pubblicate per la gestione del diabete. Quest'ultima risorsa è stata adottata come piattaforma principale in quanto attuale e rispondente alle esigenze di adeguare il percorso terapeutico nazionale sulla base delle più aggiornate conoscenze e opzioni d'intervento.

Ulteriore precisazione relativa ai contenuti qui proposti è che non viene affrontato il percorso per l'ottimizzazione dell'intervento atto a conseguire gli obiettivi non glicemici (per es.: compenso pressorio, profilo lipidico, cessazione del fumo), benché se ne riconosca l'indiscusso valore ai fini di prevenzione delle complicanze micro e macrovascolari.

Relativamente all'utilizzo dell'automonitoraggio glicemico quale strumento di controllo per la scelta delle strategie da impiegare al fine di ottimizzarne la gestione e/o per le eventuali variazioni terapeutiche, si è fatto riferimento alle raccomandazioni contenute nelle linee guida dell'*International Diabetes Federation (IDF 2008)*, lasciando alla discrezione del medico la scelta dello schema ritenuto più adeguato per i propri pazienti. Quest'ultima possibilità risponde appunto al principio dell'intero documento volto alla personalizzazione del trattamento, sulla base delle caratteristiche individuali e alle preferenze del curante. L'utilizzo degli schemi proposti è da intendersi per periodi limitati (per es., la settimana a ridosso della visita di controllo), al fine di inquadrare correttamente e in modo standardizzato il paziente. In breve, vengono consigliati tre possibili schemi standardizzati:

1. Automonitoraggio "intensivo", a 7 punti (controllo della glicemia prima e 2 ore dopo i tre pasti principali e al momento di coricarsi, per tre giorni consecutivi). Questo schema, pur rappresentando la scelta auspicabile (in quanto rappresentativa di un arco temporale di osservazione più lungo, offrendo una fotografia esaustiva del profilo glicometabolico), non risulta facilmente proponibile per le persone con diabete di tipo 2 in terapia orale, anche in relazione alle limitazioni imposte dai rimborsi dei vari sistemi sanitari o assicurativi; inoltre, può risultare non facilmente accettabile dal paziente, e difficilmente sostenibile come opzione da parte dello stesso specialista in quanto ritenuta eccessivamente impegnativa.

2. Automonitoraggio a schema "sfalsato" (controllo della glicemia prima e 2 ore dopo la colazione il primo, quarto e settimo giorno di una settimana; prima e 2 ore dopo il pranzo il secondo e il quinto giorno di quella stessa settimana; prima e 2 ore dopo la cena del terzo e del sesto giorno). Questo schema è caratterizzato da un maggior grado di flessibilità per

il paziente, risultando più agevolmente tollerato e accettato, con una conseguente maggiore aderenza all'indicazione a seguirlo. È l'opzione più facilmente sostenuta dallo specialista.

3. Automonitoraggio a 5 punti (controllo della glicemia prima della colazione e della cena, e 2 ore dopo i tre pasti principali, per tre giorni consecutivi). Questo schema rappresenta un buon compromesso tra lo schema intensivo e quello sfalsato, offrendo l'efficacia del monitoraggio associata alla praticità d'impiego. Risulta pertanto facilmente accettato dallo specialista e dal paziente, ed è economicamente accettabile.

Per quanto riguarda le opzioni di terapia anti-diabetica e le loro associazioni, le evidenze in letteratura che pongano direttamente a confronto schemi terapeutici differenti sono piuttosto scarse. Nel presente documento la scelta di una molecola o di un'associazione di farmaci rispetto ad altre è stata guidata, non solo dall'efficacia nel ridurre la glicemia o dalla durata nel tempo di tale effetto ("durability"), ma anche dagli effetti extraglicemici complessivi (effetto sul peso corporeo, sensibilità all'insulina, rischio cardiovascolare), nonché dalla comodità d'impiego, dalla sicurezza, dalla tollerabilità e dai costi, tenendo comunque presente gli effetti sinergici e le interazioni derivanti dalle specifiche combinazioni.

Parametri per la caratterizzazione del Paziente

Considerando fondamentale un'accurata caratterizzazione del paziente ai fini della definizione del rischio individuale di ciascun soggetto di sviluppare complicanze croniche e, quindi, della strategia terapeutica più opportuna, nel presente algoritmo sono utilizzati l'età e la presenza di complicanze micro- e/o macrovascolari note. Per quanto riguarda l'età, in accordo con la definizione proposta dalle linee guida europee per la gestione del soggetto anziano con diabete, sono state arbitrariamente identificate le tre seguenti fasce: giovani adulti (età < 45 anni); adulti (età compresa tra ≥ 45 e < 70 anni); e anziani (≥ 70 anni). Aldilà dell'età anagrafica, l'algoritmo prevede comunque che venga presa in considerazione quella biologica del paziente, esistendo ampie differenze nei processi d'invecchiamento tra i vari individui (Fig. 1).

Sulla base della negatività o della positività anamnestica per complicanze micro- e/o macrovascolari, sono stati identificati target differenti di emoglobina glicata (HbA1c), raccomandando, in particolare, per gli adulti e per gli anziani con complicanze note, rispettivamente un target di 6,5-7% e di 7-8%. Questi valori proposti sono comunque da intendersi come obiettivi da perseguire in sicurezza, limitando al massimo il rischio di ipoglicemie. Nei soggetti anziani viene raccomandato di porre particolare attenzione alla funzionalità renale (in termini di filtrato glomerulare [GFR] in ml/min rapportato a una superficie corporea di 1,73 m²) e al conseguente rischio di ipoglicemie indotte soprattutto da sulfoniluree e glinidi, nonché all'assetto nutrizionale.

Condizioni quali la presenza di obesità (BMI ≥ 30), lo svolgimento di professioni correlate a possibili ipoglicemie (autisti, piloti, gruisti, lavoratori su impalcature, ecc.), e la coesistenza d'insufficienza renale cronica (IRC; considerata grave con un GFR di 15-29 ml/min per 1,73 m²) hanno rappresentato ulteriori elementi per lo sviluppo del processo decisionale strutturato. Nella categoria dei soggetti professionalmente esposti a più gravi conseguenze derivanti da possibili ipoglicemie (specie se inavvertite) possono comunque essere

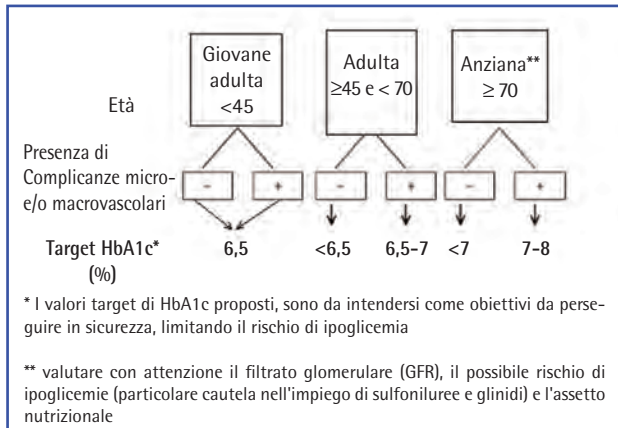


Figura 1. Parametri per la caratterizzazione del paziente con diabete di tipo 2.

assimilabili anche tutti quegli individui con variazioni glicemiche particolarmente spiccate, cardiopatie severe o precedenti eventi ipoglicemici gravi.

Nella logica della semplificazione che ha ispirato il presente documento, si è ritenuto che età e presenza di complicanze potessero essere parametri esaustivi per la caratterizzazione della persona con diabete di tipo 2, non inserendo il dato relativo alla durata di malattia. Questo dato, per quanto utile, è tuttavia spesso poco attendibile; inoltre, corrispondendo al momento della diagnosi clinica, non tiene conto della lunga fase prodromica di pre-diabete che ha rilevanza fisiopatologica sul potenziale sviluppo di complicanze.

Obiettivi Glicemici

Oltre all'HbA1c, per la valutazione del compenso glicemico e della necessità di apportare modificazioni allo schema terapeutico in atto, i pazienti sono "fenotipizzati" in base alla tipologia e alla prevalenza delle varie glicemie quotidiane, utilizzando i livelli di glicemia a digiuno/pre-prandiale e quelli 2 ore dopo i pasti principali, sulla base delle valutazioni effettuate mediante automonitoraggio. Adottando le raccomandazioni contenute negli *Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito AMD/SID*, nonché quelle dell'algoritmo di consenso ADA (*American Diabetes Association*)/EASD (*European Association for the Study of Diabetes*), vengono fissati come target valori compresi tra 70-130 mg/dl per la glicemia a digiuno/pre-prandiale, e < 180 mg/dl per quella post-prandiale. Sulla base dell'analisi delle misurazioni effettuate con l'autocontrollo, vengono identificate le seguenti condizioni:

- *iperglicemia prevalentemente a digiuno/pre-prandiale*: quando vi sia una proporzione di valori di iperglicemia > 60% del totale delle misurazioni effettuate a digiuno o prima del pasto (ad es.: 3 valori su 5 sono > 130 mg/dl)
- *Iperglicemia prevalentemente post-prandiale*: quando vi sia una proporzione di valori di iperglicemia > 60% del totale delle misurazioni effettuate dopo 2 ore dai pasti (ad es.: 3 valori su 5 sono > 180 mg/dl).

In funzione delle caratteristiche del paziente con diabete di tipo 2, l'algoritmo propone cinque diversi quadri:

1. paziente con diabete di tipo 2, non in terapia antidiabetica e iperglicemia severa HbA1c ≥9%, in assenza o in presenza di sintomatologia (Algoritmo A);

2. paziente con diabete di tipo 2 normopeso o sovrappeso (BMI < 30 kg/m²) e iperglicemia lieve/moderata (HbA1c 6,5 - <9%) (Algoritmo B)
3. paziente con diabete di tipo 2 - obesità (BMI ≥ 30 kg/m²) e iperglicemia lieve/moderata (HbA1c 6,5 - <9%) (Algoritmo C)
4. paziente con diabete di tipo 2 e presenza di rischio professionale correlato a possibili ipoglicemie e iperglicemia lieve/moderata (HbA1c 6,5 - <9%) (Algoritmo D)
5. paziente con diabete di tipo 2 - insufficienza renale cronica (IRC) e iperglicemia lieve/moderata (HbA1c tra 6,5 e < 9%) (Algoritmo E)

In tutte le flowchart d'intervento, valgono le seguenti note di specifica:

- a) i valori target di HbA1c proposti sono da intendersi come obiettivi da perseguire in sicurezza, limitando il rischio di ipoglicemie;
- b) in ogni fase è sempre possibile avviare, anche temporaneamente, un trattamento insulinico, ponendo comunque particolare cautela in caso di rischio di ipoglicemie e valutando attentamente il rapporto costo/beneficio nei soggetti affetti da obesità;
- c) l'intervallo/durata di trattamento suggerito nei vari passaggi è variabile in funzione dell'effettivo o mancato conseguimento dei valori target di buon controllo glicometabolico (i.e.: 3-6 mesi se il soggetto è a target; 3 mesi se non è target)
- d) i suggerimenti per l'utilizzo dei vari farmaci e delle loro associazioni sono da intendersi secondo le indicazioni, controindicazioni e autorizzazioni riportate nelle rispettive schede tecniche

Conclusioni

Il diabete tipo 2 è una malattia eterogenea. Nel 1978 Stefan S Fajans scriveva che è una sindrome, costituita da diverse malattie tutte caratterizzate da iperglicemia e danni tissutali, risultanti da fattori eziologici e patogenetici eterogenei.

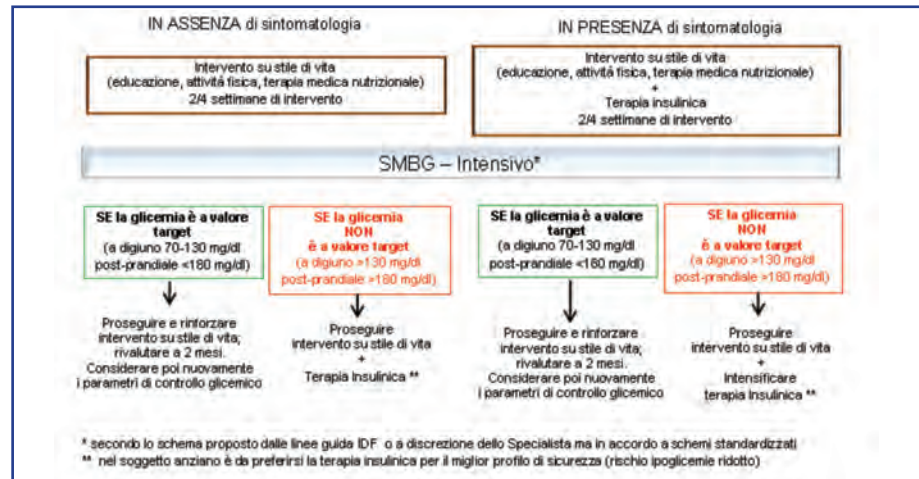
Oggi gli elementi determinanti l'iperglicemia nei singoli quadri clinici possibili, sono meglio definiti: alla classica triade- ridotta secrezione insulinica, insulinoresistenza a livello epatico e muscolare- si sono aggiunti il ridotto effetto incretinico, l'aumentata lipolisi, l'aumentato riassorbimento renale del glucosio, le alterazioni dei neurotrasmettitori, nonché l'aumentata secrezione di glucagone.

La base genetica del diabete, ancora largamente da esplorare, aggiunge ulteriori elementi di eterogeneità e complessità.

Per certi aspetti, ancora maggiore è l'eterogeneità fenotipica della malattia, di facile riscontro nella pratica quotidiana. Infatti, oltre alla eterogeneità legata alla età e alle comorbidità, possiamo osservare: diabete a rapida o lenta progressione, diabete associato a normopeso, sovrappeso o obesità, forme con iperglicemia prevalente a digiuno, postprandiale o entrambe, diabete con tendenza o meno alla chetosi, diabete che richiede o non richiede terapia insulinica, diabete con alta o bassa secrezione insulinica o, ancora, forme con aumentata o ridotta sensibilità all'insulina, diabete rispondente o meno a farmaci orali (o a particolari classi di questi), diabete in pazienti di etnia a basso o alto rischio genetico o culturale, diabete associato a comportamenti ad alto o basso rischio, o ancora forme con presenza o meno di ulteriori fattori di rischio cardiovascolare.

ALGORITMO A

Paziente con Diabete di Tipo 2, non in terapia antidiabetica e iperglicemia severa HbA1c ≥9%

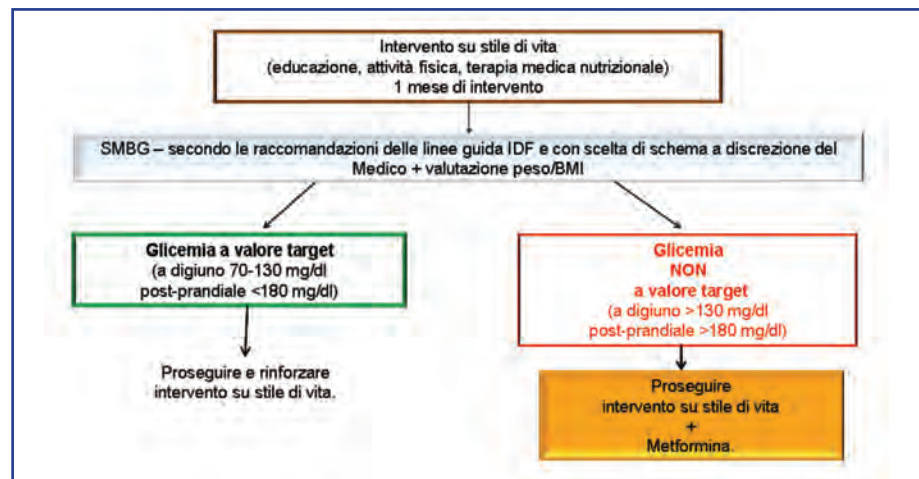


Algoritmo A

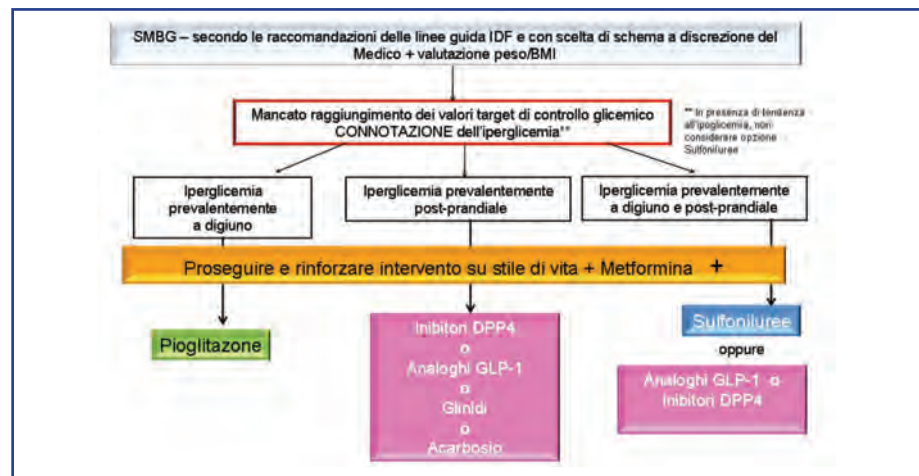
Paziente con Diabete di Tipo 2, non in terapia antidiabetica e iperglicemia severa HbA1c ≥9%.

ALGORITMO B

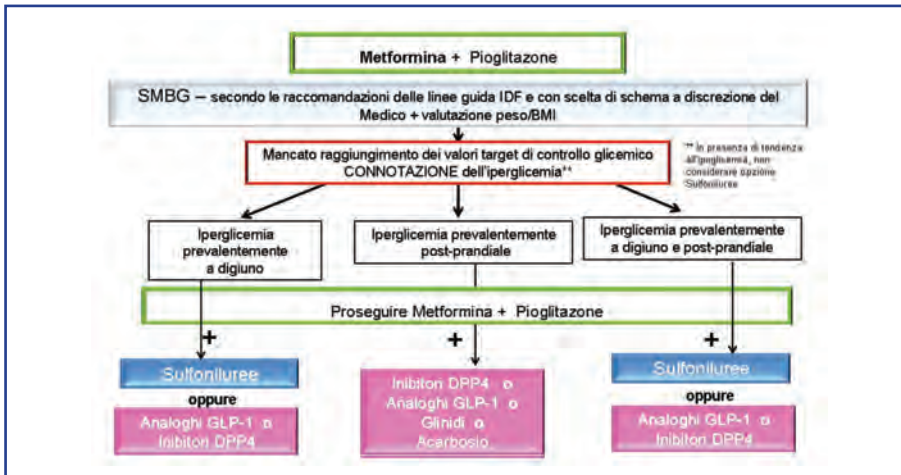
Riguarda il paziente con Diabete di Tipo 2, normopeso o sovrappeso (BMI<30 kg/m2) e iperglicemia lieve/moderata (HbA1c 6,5 - <9%) ed è caratterizzato da 3 differenti Flowchart



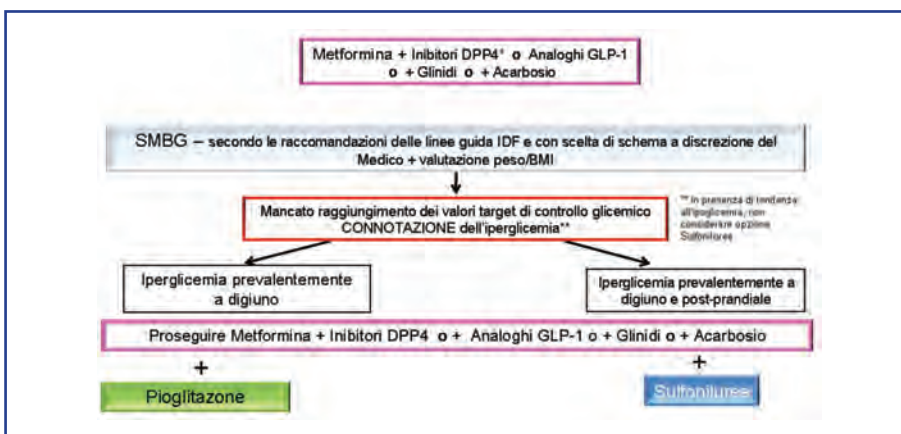
Algoritmo B: Flowchart B1
Primo gradino terapeutico.



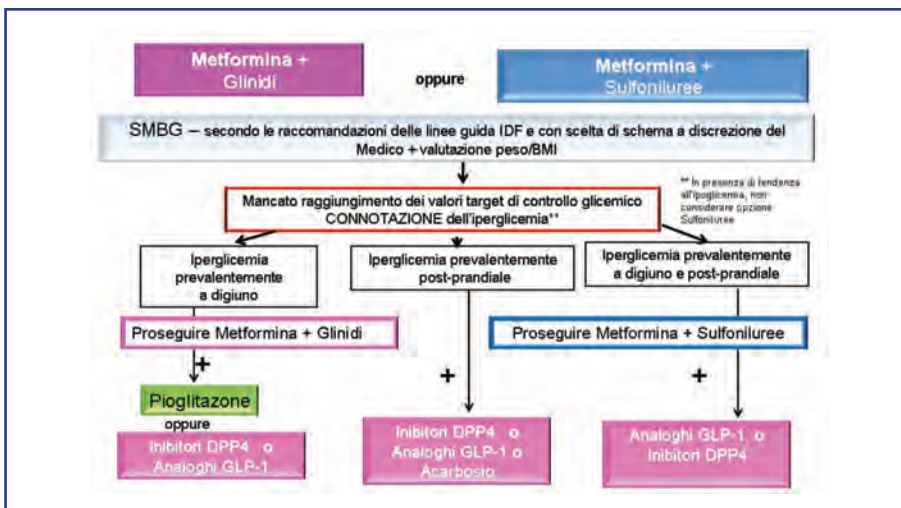
Algoritmo B: Flowchart B2
Secondo gradino terapeutico.



Algoritmo B: Flowchart B3a
Terzo gradino terapeutico.



Algoritmo B: Flowchart B3b
Terzo gradino terapeutico.



Algoritmo B: Flowchart B3c
Terzo gradino terapeutico.

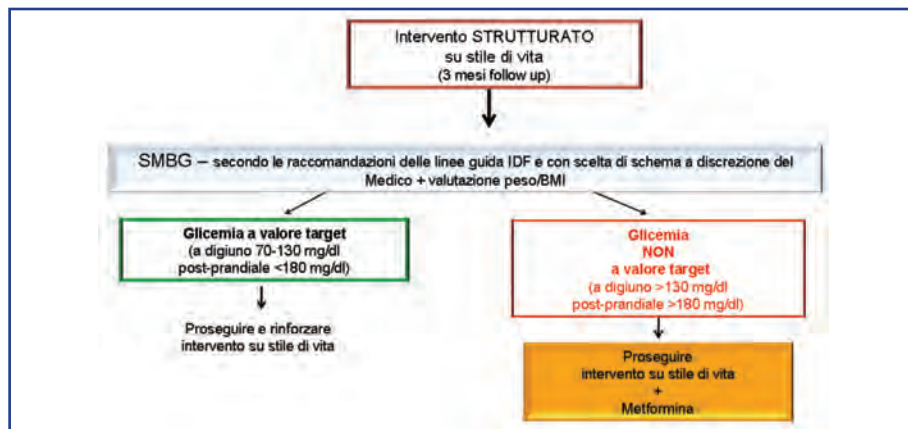
L'associazione di un terzo farmaco alla terapia antidiabetica può essere sostituita dall'avvio della terapia insulinica.

La scelta di quale schema di terapia insulinica utilizzare, va fatta in considerazione del profilo glicemico del singolo paziente, ossia se prevale l'iperglicemia a digiuno o quella post-prandiale. La terapia con metformina va comunque mantenuta, salvo controindicazioni.

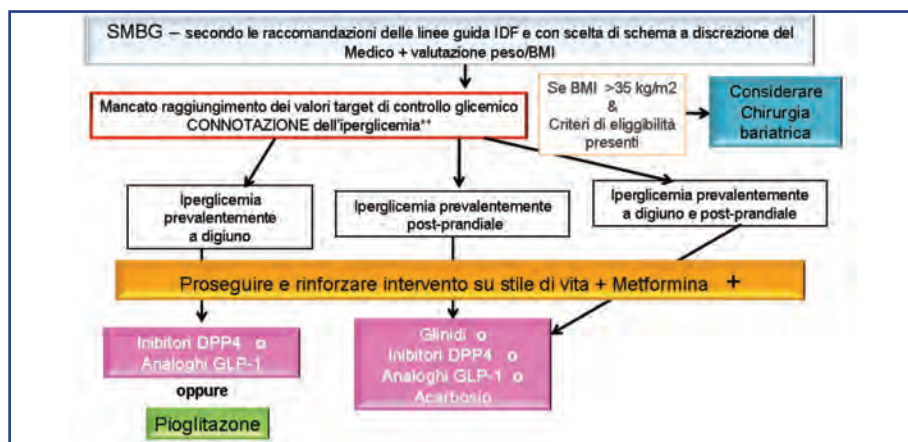
Algoritmo B: Flowchart B3d
Terzo gradino terapeutico.

ALGORITMO C

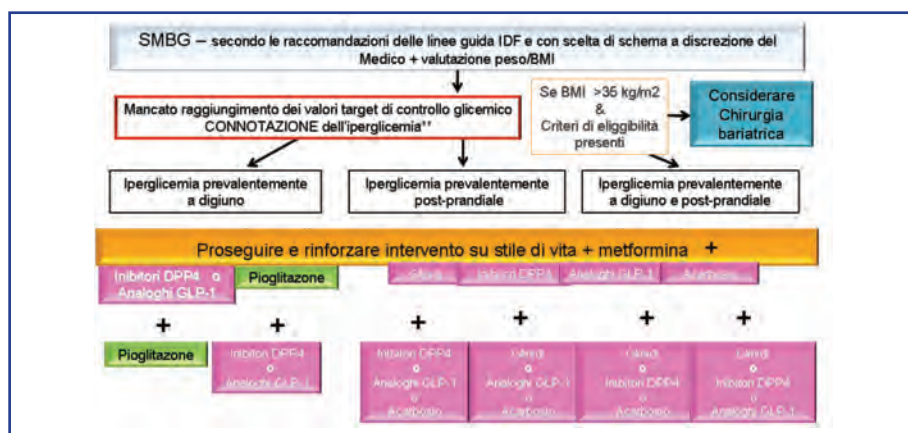
Riguarda il paziente con Diabete di Tipo 2 – Obesità (BMI=30 kg/m2) e iperglicemia lieve/moderata (HbA1c 6,5- <9%) ed è caratterizzato da 3 differenti Flowchart.



Algoritmo C: Flowchart C1
Primo gradino terapeutico.



Algoritmo C: Flowchart C2
Secondo gradino terapeutico.



Algoritmo C: Flowchart C3a
Terzo gradino terapeutico.

L'associazione di un terzo farmaco alla terapia antidiabetica può essere sostituita dall'avvio della terapia insulinica.

Se HbA1c non a target → Terapia insulinica Intensiva

La scelta di quale schema di terapia insulinica utilizzare, va fatta in considerazione del profilo glicemico del singolo paziente, ossia se prevale l'iperglicemia a digiuno o quella post-prandiale. La terapia con metformina va comunque mantenuta, salvo controindicazioni.

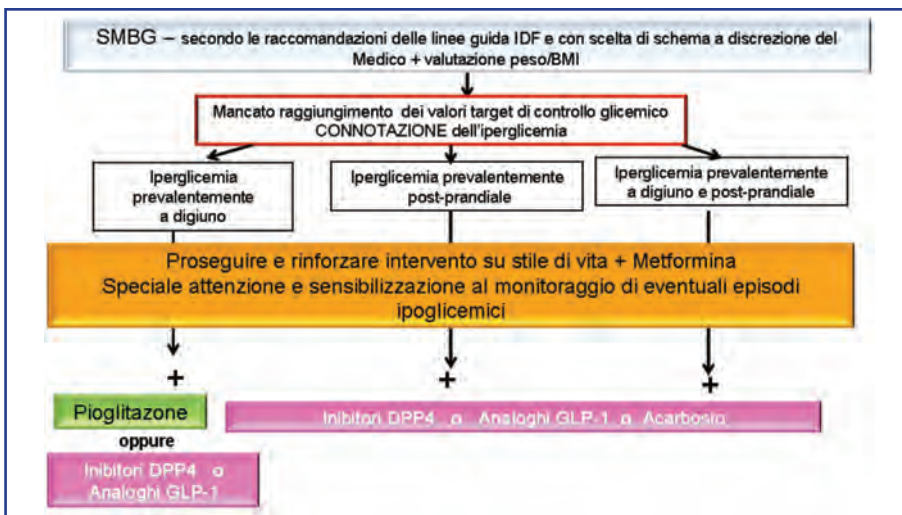
Algoritmo C: Flowchart C3b
Terzo gradino terapeutico.

ALGORITMO D

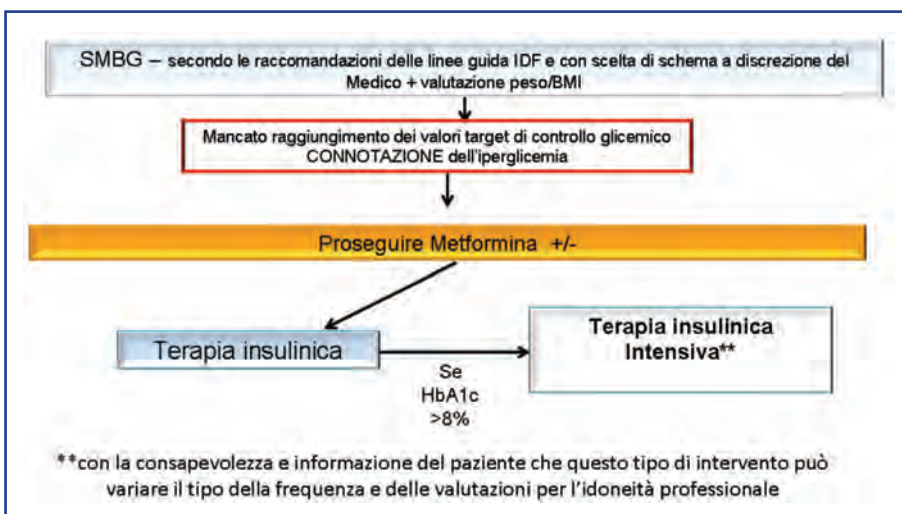
Riguarda il paziente con Diabete di Tipo 2 e presenza di rischio professionale correlato a possibili ipoglicemie e iperglicemia lieve/moderata (HbA1c 6,5- <9%) ed è caratterizzato da 3 differenti Flowchart.



Algoritmo D: Flowchart D1
Primo gradino terapeutico.



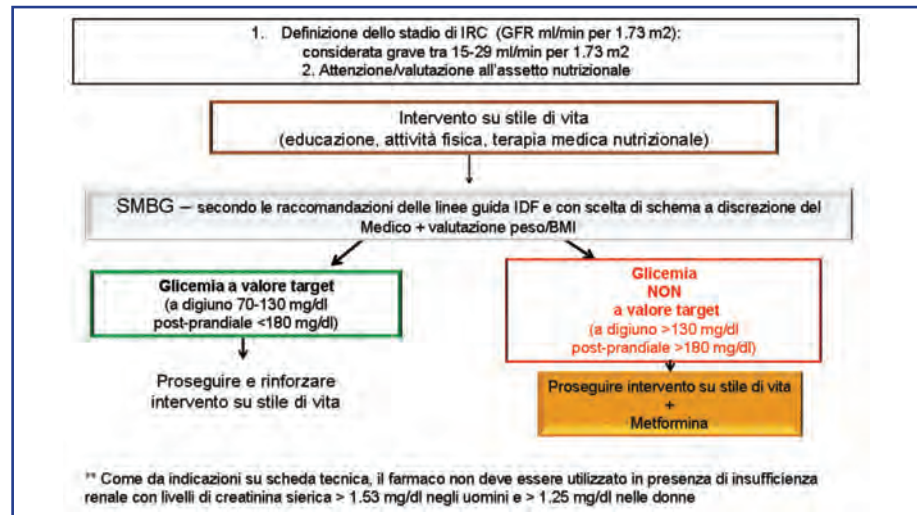
Algoritmo D: Flowchart D2
Secondo gradino terapeutico.



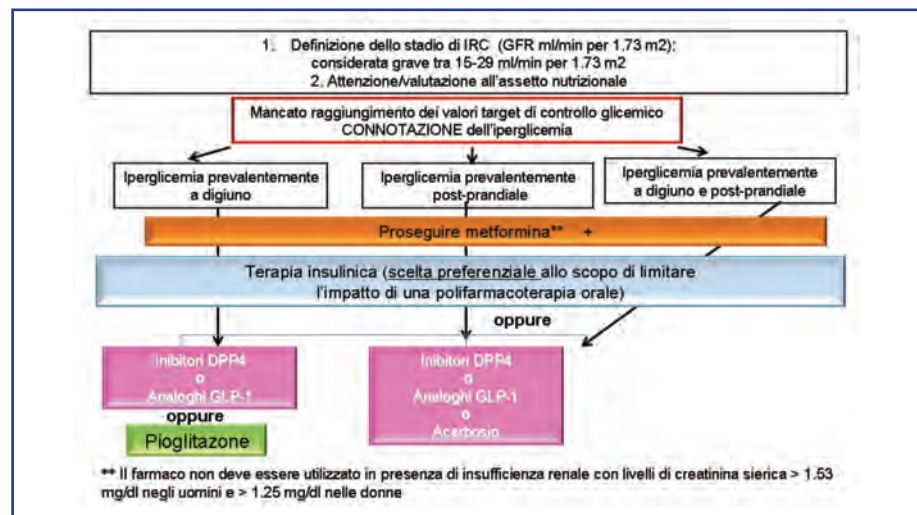
Algoritmo D: Flowchart D3
Terzo gradino terapeutico.

ALGORITMO E

Riguarda il paziente con Diabete di Tipo 2 – insufficienza renale cronica (IRC) e iperglicemia lieve/moderata (HbA1c 6,5- <9%) ed è caratterizzato da 2 differenti Flowchart.



Algoritmo E: Flowchart E1
Primo gradino terapeutico.



Algoritmo E: Flowchart E2
Secondo gradino terapeutico.

I recenti grandi trials clinici (UKPDS e relativo studio osservazionale in follow up, ACCORD, ADVANCE, VADT) hanno essenzialmente dimostrato che l'intervento mirato al controllo dell'iperglicemia per essere efficace, deve essere precoce e condotto in sicurezza per evitare effetti collaterali, primo fra tutti l'ipoglicemia, che potrebbero invece costituire un rischio aggiuntivo per il paziente. Da qui il messaggio conclusivo che suggerisce come il tipo di intervento effettuato, debba rispondere a obiettivi specifici mirati e il più possibile individualizzati per i singoli pazienti.

Negli anni recenti la disponibilità di farmaci per il trattamento del diabete tipo 2 si è molto ampliata grazie all'introduzione di farmaci con meccanismi di azione nuovi e peculiari. In questa prospettiva la fenotipizzazione fisiopatologica, clinica e sociale dei singoli pazienti rappresenta il prerequisito che permette scelte terapeutiche razionali, motivate e aventi un adeguato rapporto costo/efficacia. Seppur vi sia crescente consenso su questo atteggiamento nel percorso decisionale-terapeutico, tuttavia l'EBM fornisce indicazioni con elevato grado di evidenza sostanzialmente solo sugli obiettivi glicemici, mentre le scelte terapeutiche individuali sono spesso il risultato di un uso ragionevole di informazioni con diversi gradi di evidenza.

La presente Expert Opinion propone algoritmi terapeutici personalizzati per alcuni fenotipi frequenti di diabete tipo 2, con un particolare riguardo, rispetto ad altre proposte, per la valorizzazione delle informazioni fornite da un uso razionale dell'autocontrollo glicemico domiciliare.

Il limite metodologico delle Expert Opinion, con l'ampio spazio dato alla soggettività dell'opinione degli autori è chiaro e noto, tuttavia, nella stesura della proposta, ci si è ispirati a una visione attuale dell'EBM, strettamente paziente-orientata. L'idea è stata quindi quella di integrare le migliori prove di efficacia clinica con l'esperienza e l'abilità del medico e i valori e le aspettative del paziente, ovvero esercitare un uso cosciente, esplicito e giudizioso delle migliori prove di efficacia biomediche al momento disponibili, al fine di prendere le decisioni più idonee all'assistenza del singolo paziente.

Ringraziamenti

Un ringraziamento per il supporto dato nella stesura del documento è dovuto a Simona Braghi¹.

Il documento è stato realizzato grazie ad un contributo educativo non condizionante di Roche Diagnostics SpA e Boehringer Ingelheim SpA.

BIBLIOGRAFIA

1. Adler AI, Shaw EJ, Stokes T, Ruiz F. Guideline Development Group. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: summary of NICE guidance. *BMJ* 338: b1668. doi: 10.1136/bmj.b1668,2009.
2. Ahren B, Gomis R, Standl E, Mills D, Schweizer A. Twelve and 52 week efficacy of the dipeptidyl peptidase IV inhibitor LAF237 in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* ;12: 2874-80, 2004.
3. AMD-SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010. Editore Infomedica, Torino. Disponibile http://www.infodiabetes.it/standard_di_cura/2010_linee_guida.pdf;

4. http://www.siditalia.it/documenti/2010_linee_guida.pdf. Bonomo K, De Salve A, Fiore E, Mularoni E, Massucco P, Poy P, Pomero A, Cavalot F, Anfossi G, Trovati M. Evaluation of a simple policy for pre- and post-prandial blood glucose self-monitoring in people with type 2 diabetes not on insulin. *Diabetes Res Clin Pract.* 87: 246-51, 2010.
5. Bosi E, Camisasca RP, Collober C, Rochotte E, Garber AJ. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Care* 4: 890-95, 2007.6. Brazg R, Xu L, Dalla Man C, Cobelli C, Thomas K, Stein PP. Effect of adding sitagliptin, a dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, to metformin on 24h glycaemic control and b-cell function in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obesity and Metabolism* 2: 186-93, 2007.
7. Bretzel RG, Nuber U, Landgraf W, Owens DR, Bradley C, Linn T. Once-daily basal insulin glargine versus thrice-daily prandial insulin lispro in people with type 2 diabetes on oral hypoglycaemic agents (APOLLO): an open randomised controlled trial. *Lancet* 371: 1073-84, 2008.
8. Buckwald H, Estok R, Fahrback K, Banel D, Jensen MD, Pories BJ, Bantle JP, Sledge I. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *AM J Med* 122: 248-56, 2009.
9. Campbell IW and Howlett HCS. Worldwide experience of metformin as an effective glucose lowering agent: a metanalysis. *Diabetes Metab Rev* 11(Supply 1): S57-S62, 1995.
10. Chan NN, Brain HP, Feher MD, Metformin-associated lactic acidosis: a rare or very rare clinical entity? *Diabet Med* 4: 273-81, 1999.
11. Charbonnel B, Karasik A, Liu J, Wu M, Meininger G; Sitagliptin Study 020 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care* 2: 2638-43, 2006.
12. DeFronzo RA. Banting Lecture: from the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 58: 773-95, 2009.
13. DeFronzo RA, Hissa MN, Garber AJ, Luiz Gross J, Yuyan Duan R, Ravichandran S, Chen RS. Saxagliptin 014 Study Group. The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin alone. *Diabetes Care* 32: 1649-55, 2009.
14. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin 4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 5: 1092-100, 2005.
15. Del Prato S. Megatrials in type 2 diabetes. From excitement to frustration? *Diabetologia* 52: 1219-1226, 2009.
16. Del Prato S, LaSalle J, Matthaes S, Bailey CJ. Global Partnership for Effective Diabetes Management. Tailoring treatment to the individual in type 2 diabetes practical guidance from the Global Partnership for Effective Diabetes Management. *Int J Clin Pract.* 64(3): 295-304, 2010.
17. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD. VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 360(2): 129-39, 2009.
18. Durán A, Martín P, Runkle I, Pérez N, Abad R, Fernández M, Del Valle L, Sanz MF, Calle-Pascual AL. Benefits of self-monitoring blood glucose in the management of new-onset Type 2 diabetes mellitus: the St Carlos Study, a prospective randomized clinic-based interventional study with parallel groups. *J Diabetes* 2(3): 203-11, 2010.
19. Eldor R, Raz I. The Individualized Target HbA1c: A New

¹ Università Vita-Salute San Raffaele Milano

- Method for Improving Macrovascular Risk and Glycemia Without Hypoglycemia and Weight Gain. *Rev Diabet Stud.* 6(1): 6-12, 2009.
20. Einhorn D, Rendell M, Rosenzweig J, Egan JW, Mathisen AL, Schneider RL. Pioglitazone hydrochloride in combination with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. The Pioglitazone 027 Study Group. *Clin Ther* 12: 1395-409, 2000.
 21. European Diabetes Working Party for Older People 2001–2004: Clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus [article on-line]. Available from www.eugms.org.
 22. Fajans SS, Cloutier MC, Crowther RL. The Banting Memorial Lecture 1978. Clinical and etiologic heterogeneity of idiopathic diabetes mellitus. *Diabetes* 27: 1112–25.
 23. Fineman MS, Bicsak TA, Shen LZ, Taylor K, Gaines E, Varns A, Kim D, Baron AD. Effect on glycemic control of exenatide (synthetic exendin 4) additive to existing metformin and/or sulfonylurea treatment in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 8: 2370-77, 2003.
 24. Fonseca VA. Incretin-Based Therapies in Complex Patients: Practical Implications and Opportunities for Maximizing Clinical Outcomes: A Discussion with Dr. Vivian A. Fonseca. *The American Journal of Medicine* 124: 1S, 2011.
 25. Garber AJ, Schweizer A, Baron MA, Rochotte E, Dejager S. Vildagliptin in combination with pioglitazone improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes failing thiazolidinedione monotherapy: a randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab.* 2: 166-74, 2007.
 26. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 358(24): 2545-59, 2008.
 27. Goldstein BJ, Feinglos MN, Lunceford JK, Johnson J, Williams-Herman DE; Sitagliptin 036 Study Group. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 8: 1979-87, 2007.
 28. Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, Davies MJ, Keenan JF, Paul S, Levy JC; 4-T Study Group. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 357(17): 1716-30, 2007.
 29. Hermann LS, Schersten B, and Melander A. Antihyperglycaemic efficacy, response prediction and dose-response relations of treatment with metformin and sulphonylurea, alone and in primary combination. *Diabetic Medicine* 11: 953-60, 1994.
 30. Hermansen K, Kipnes M, Luo E, Fanurik D, Khatami H, Stein P. Sitagliptin Study 035 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. *Diabetes Obesity and Metabolism* 5: 733-45, 2007.
 31. Hernandez-Jimenez S, Aguilar-Salinas CA, Mehta R, Rull JA, Gómez-Pérez FJ. Management of Type 2 Diabetes: More Evidence is Required to Address the Clinical and Contextual Facets *Curr Diabetes Rev.* 7(2): 99-105, 2011.
 32. International Diabetes Federation. Global Guideline for Type 2 Diabetes. Available from <http://www.idf.org>.
 33. Inzucchi SE, McGuire DK. New drugs for the treatment of diabetes: part II: Incretin-based therapy and beyond. *Circulation* 117: 574-84, 2008.
 34. Jadzinsky M, Pfützner A, Paz-Pacheco E, Xu Z, Allen E, Chen R; CV181-039 Investigators. Saxagliptin given in combination with metformin as initial therapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes compared with either monotherapy: a randomized controlled trial. *Diabetes Obesity and Metabolism* 11: 611-22, 2009.
 35. Jain R, Allen E, Wahl T, et al. Efficacy of biphasic insulin aspart 70/30 in patients with T2DM not achieving glycemic targets on OADS with/without basal insulin therapy. *Diabetes* 54: A69, 2005.
 36. Jenkins N, Hallowell N, Farmer AJ, Holman RR, Lawton J. Initiating insulin as part of the Treating To Target in Type 2 Diabetes (4-T) trial: an interview study of patients' and health professionals' experiences. *Diabetes Care* 33(10): 2178-80, 2010.
 37. Jianping Weng, Yanbing Li, Wen Xu, Lixin Shi, Qiao Zhang, Dalong Zhu, Yun Hu, Zhiguang Zhou, Xiang Yan, Haoming Tian, Xingwu Ran, Zuojie Luo, Jing Xian, Li Yan, Fangping Li, Longyi Zeng, Yanming Chen, Liyong Yang, Sunjie Yan, Juan Liu, Ming Li, Zuzhi Fu, Hua Cheng. Effect of intensive insulin therapy on β -cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. *Lancet* 371: 1753–60, 2008.
 38. Johansen K. Efficacy of metformin in the treatment of NIDDM. *Metanalysis.* *Diabetes Care* 22(1): 33-37, 1999.
 39. Kipnes MS, Krosnick A, Rendell MS, Egan JW, Mathisen AL, Schneider RL. Pioglitazone hydrochloride in combination with sulfonylurea therapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Med* 1: 10-17, 2001.
 40. Kooy A, de Jager J, Leher P, Bets D, Wulffele' MG, Donker AJM, Stehouwer CDA Long-term Effects of Metformin on Metabolism and Microvascular and Macrovascular Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Arch Intern Med* 6: 616-25, 2009.
 41. Lasserson DS, Glasziou P, Perera R, Holman RR, Farmer AJ. Optimal insulin regimens in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *Diabetologia* 52(10): 1990-2000, 2009.
 42. Melchior WR, Jaber LA. Metformin: an antihyperglycemic agent for treatment of type II diabetes. *Ann Pharmacother* 30: 158-64, 1996.
 43. Moses R, Slobodniuk R, Boyages S, Colagiuri S, Kidson W, Carter J, Donnelly T, Moffitt P, Hopkins H. Effect of repaglinide addition to metformin monotherapy on glycemic control in patients with Type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1: 119-24, 1999.
 44. Monnier L, Colette C, Lapinski H, Boniface H. Self-monitoring of blood glucose in diabetic patients: from the least common denominator to the greatest common multiple. *Diabetes Metab* 30(2): 113-9, 2004.
 45. Nathan DM. Thiazolidinediones for initial treatment of type 2 diabetes?. *N Engl J Med* 23: 2477-80, 2006.
 46. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B; American Diabetes Association. European Association for Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 32(1): 193-203, 2009.
 47. O'Keefe JH, Abuannadi M, Lavie CJ, Bell DS. Strategies for optimizing glycemic control and cardiovascular prognosis in patients with type 2 diabetes mellitus. *Mayo Clin Proceeding* 86(2): 128-38, Epub 2011.
 48. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompont S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular

- outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358(24): 2560-72, 2008.
49. Patwardhan R, Salzman A. Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 283: 1695-702, 2000.
 50. Pinelli NR, Moore CL, and Tomasello S. Incretin-based Therapy in Chronic Kidney Disease. *Advances in Chronic Kidney Disease* 17: 439-49, 2010.
 51. Polonsky WH, Fisher L, Schikman CH, Hinnen DA, Parkin CG, Jelsovsky Z, Petersen B, Schweitzer M, Wagner RS. Structured self-monitoring of blood glucose significantly reduces A1C levels in poorly controlled, noninsulin-treated type 2 diabetes: results from the Structured Testing Program study. *Diabetes Care* 34(2): 262-67, 2011.
 52. Pozzilli P, Leslie RD, Chan J, De Fronzo R, Monnier L, Raz I, Del Prato S. The A1C and ABCD of glycaemia management in type 2 diabetes: a physician's personalized approach. *Diabetes Metab Res Rev* ;26(4): 239-44, 2010.
 53. Raskin P, Allen E, Hollander P, et al. Initiating insulin therapy in type 2 Diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs. *Diabetes Care* 28: 260-65, 2006.
 54. Raskin P, Gylvin T, Weng W, Chaykin L. Comparison of insulin detemir and insulin glargine using a basal-bolus regimen in a randomized, controlled clinical study in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 25: 542-48, 2009.
 55. Redmon JB, Bertoni AG, Connelly S, Feeney PA, Glasser SP, Glick H, Greenway F, Hesson LA, Lawlor MS, Montez M, Montgomery B; Look AHEAD Research Group. Effect of the look AHEAD study intervention on medication use and related cost to treat cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 33(6): 1153-58, 2010.
 56. Ratner RE, Maggs D, Nielsen LL, Stonehouse AH, Poon T, Zhang B, Bicsak TA, Brodows RG, Kim DD. Long-term effects of exenatide therapy over 82 weeks on glycaemic control and weight in over-weight metformin-treated patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 4: 419-428, 2006.
 57. Raz I, Chen Y, Wu M, Hussain S, Kaufman KD, Amatruda JM, Langdon RB, Stein PP, Alba M. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2: 537-50, 2008.
 58. Raz I, Wilson PW, Strojek K, Kowalska I, Bozikov V, Gitt AK, Jermendy G, Campaigne BN, Kerr L, Milicevic Z, Jacober SJ. Effects of prandial versus fasting glycemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the HEART2D trial. *Diabetes Care* 32: 381-86, 2009.
 59. Redmon JB, Bertoni AG, Connelly S, Feeney PA, Glasser SP, Glick H, Greenway F, Hesson LA, Lawlor MS, Montez M, Montgomery B. Look AHEAD Research Group. Effect of the look AHEAD study intervention on medication use and related cost to treat cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 33: 1153-58, 2010.
 60. Rosenstock J, Brazg R, Andryuk PJ, Lu K, Stein P; Sitagliptin Study 019 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24 week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther* 10: 1556-68, 2006.
 61. Rosenstock J, Brown A, Fischer J, Jain A, Littlejohn T, Nadeau D, Sussman A, Taylor T, Krol A, Magner J. Efficacy and safety of acarbose in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 21: 2050-55, 1998.
 62. Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, Fritsche A, Lin Z, Salzman A. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine. A meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28: 950-55, 2005.
 63. Rosenstock J, Kim SW, Baron MA, Camisasca RP, Cressier F, Couturier A, Dejager S. Efficacy and tolerability of initial combination therapy with vildagliptin and pioglitazone compared with component monotherapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* ;2: 175-85, 2007.
 64. Sackett D. et al. Evidence- Based Medicine. How to Practice and Teach EBM, Churcill Livingstone, New York 2000.
 65. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE, Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus: systematic review and metanalysis. *Arch Intern Med* 21: 2594-602, 2003.
 66. Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 357: 741-52, 2007.
 67. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EA, Howard BV, Kirkman MS, Kosiborod M, Reaven P, Sherwin RS; American Diabetes Association; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care* 32(1): 187-92, 2009.
 68. Smith RJ, Nathan DM, Arslanian SA, Groop L, Rizza RA, Rotter JJ. Individualizing therapies in type 2 diabetes mellitus based on patient characteristics: what we know and what we need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 95(4): 1566-74, 2010.
 69. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA* 281: 2005-12, 1999.
 70. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complication in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 352(9131): 854-65, 1998.
 71. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 352: 837-53, 1998.
 72. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. UKPDS 28: A randomised trial of efficacy of early addition of metformin in sulfonylurea treated type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1: 87-92, 1998.
 73. Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, Rutten GE, Van Weel C. Alpha glucosidase inhibitors for patients with type 2 diabetes: results from a Cochrane systematic review and metaanalysis. *Diabetes Care* 1: 154-63, 2005.
 74. Van Gaal LF, Jones NP. Addition of rosiglitazone to metformin is most effective in obese, insulin-resistant patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obesity and Metabolism* 5: 163-70, 2003.
 75. Vetter ML, Cardillo S, Rickels MR, Iqbal N. Narrative review: Effect of bariatric surgery on type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 150: 94-103, 2009.
 76. Waugh N, Cummins E, Royle P, Clar C, Marien M, Richter B, Philip S. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 14(36): 1-248. 2010.

Alterazioni della funzionalità renale e dislipidemia nei pazienti con diabete: gli Annali AMD

Sandro Gentile¹, Maria Chiara Rossi², Antonio Nicolucci², Antonino Cimino³, Danila Fava⁴, Carlo B. Giorda⁵, Illidio Meloncelli⁶, Fabio Pellegrini², Giuseppe Lucisano², Salvatore Turco¹, Giacomo Vespasiani⁶ a nome del Gruppo di Studio ANNALI AMD*
mrossi@negrisud.it

¹ Seconda Università di Napoli, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Napoli; ² Dipartimento di Farmacologia Clinica ed Epidemiologica, Consorzio Mario Negri Sud, Santa Maria Imbaro (CH); ³ Spedali Civili, U. O. Diabetologia, Brescia; ⁴ Azienda Ospedaliera San Giovanni Addolorata, U.O.S.D. di Malattie Metaboliche e Diabetologia, Roma; ⁵ ASL TO5 Ospedale Maggiore, Centro di Diabetologia, Chieri (TO); ⁶ Ospedale "Madonna del Soccorso", U. O. Diabetologia, San Benedetto del Tronto (AP).

Parole chiave: diabete di tipo 1, diabete di tipo 2, filtrato glomerulare, dislipidemia
Key words: Type 1 diabetes, type 2 diabetes, glomerular filtration rate, dyslipidemia

Il Giornale di AMD, 2011;14:46-51



Riassunto

La malattia cardiovascolare è una delle principali cause di morbilità e mortalità connesse con il diabete. Quando il diabete si associa alla presenza simultanea di disfunzione renale cronica il rischio di morbilità e mortalità aumenta in misura sostanziale.

Dopo l'esperienza dello studio AMD-DEMAND, l'ampio database degli Annali AMD ha permesso di valutare l'entità della disfunzione renale nella popolazione italiana con diabete di tipo 1 (DM1) e tipo 2 (DM2) e il livello di associazione tra filtrato glomerulare (GFR) e fattori di rischio cardiovascolare.

Il GFR, calcolato utilizzando l'equazione "Modification of Diet in Renal Disease", era disponibile per 16.328 (66,8% del campione totale) soggetti con DM1 e per 286.749 (69,0%) soggetti con DM2.

La popolazione è stata quindi divisa per tipo di diabete e per 4

classi di GFR (<30, 30-60, 60-90, >90 ml/min) e sono state descritte le caratteristiche dei pazienti in relazione alle quattro classi di GFR.

Quest'analisi ha permesso di documentare come 1/5 dei pazienti con DM2 e 1/10 dei pazienti con DM1 presentino riduzioni significative del filtrato glomerulare, non sempre associato alla concomitante presenza di microalbuminuria. Tra i fattori di rischio cardiovascolare, elevati livelli di trigliceridi (da 91 a 151 mg/dl nelle 4 classi di GFR nel DM1 e da 145 a 179 mg/dl nel DM2) e bassi livelli di colesterolo HDL (da 59 a 51 mg/dl nel DM1 e da 49 a 44 mg/dl nel DM2) rappresentano le caratteristiche più consistentemente associate alla riduzione del GFR in entrambi i tipi di diabete.

Comprendere a fondo i meccanismi che legano diabete, dislipidemia e disfunzione renale è fondamentale per identificare le categorie di pazienti più a rischio e per delineare dei percorsi di cura efficaci in grado di ridurre morbilità e mortalità renale e cardiovascolare.

Abstract

Cardiovascular disease is a major cause of diabetes-related morbidity and mortality. When diabetes and impaired renal function coexist the risk of morbidity and mortality is markedly increased.

After the results obtained in the AMD-DEMAND study, the wide database of the AMD Annals has allowed to evaluate the burden of renal impairment in the Italian population with type 1 and type 2 diabetes and the relationship between glomerular filtration rate (GFR) and cardiovascular risk factors.

Data on GFR were calculated with the "Modification of Diet in Renal Disease" formula; they were available for 16.328 (66,8% of the whole sample) individuals with type 1 diabetes and for 286.749 (69,0%) individuals with type 2 diabetes.

Population has been classified according to 4 GFR classes (<30, 30-60, 60-90, >90 ml/min) and patient characteristics have been described in each class.

Analysis documented that 1/5 of patients with type 1 diabetes and 1/10 of patients with type 2 diabetes have a significant reduction in GFR, i.e. <60 mg/min, not always in association with the presence of microalbuminuria.

Among cardiovascular risk factors, elevated levels of triglycerides (from 91 to 151 mg/dl across the four GFR classes in type 1 diabetes and from 145 to 179 mg/dl in type 2 diabetes) and reduced levels of HDL cholesterol (from 59 to 51 mg/dl in type 1 diabetes and from 49 to 44 mg/dl in type 2 diabetes) are the factors more consistently linked to the GFR reduction in both types of diabetes.

A deeper understanding of the interplay between diabetes, dyslipidemia, and impaired renal function is important to identify patients at a higher risk of major renal and cardiovascular outcomes and to develop new therapeutic strategies to reduce this risk.

* La lista completa dei componenti del Gruppo di Studio Annali AMD è consultabile in: M.C. Rossi e Gruppo di Studio Annali AMD. La grande iniziativa Annali AMD: dal 2006 ad oggi, bilanci e prospettive. *Il Giornale di AMD*, 2010;13:169-175

Introduzione

La malattia cardiovascolare è una delle principali cause di morbilità e mortalità connesse con il diabete (1). Parallelamente, l'“end-stage renal disease” si associa ad un rischio di mortalità per cause cardiovascolari da 10 a 20 volte maggiore rispetto alla popolazione generale (2). Quando diabete e disfunzione renale cronica sono presenti simultaneamente il rischio di morbilità e mortalità aumenta in misura sostanziale. Esistono evidenze per cui il rischio di mortalità cardiovascolare è molto più elevato se il diabete si associa a microalbuminuria (3-7) ed esso aumenta in misura marcata quando le alterazioni della funzionalità renale prediscono ad albuminuria conclamata e riduzione del filtrato glomerulare (7-8). Quando nei soggetti con “end-stage renal disease” è presente anche il diabete il tasso annuale di mortalità aumenta del 40% rispetto ai soggetti senza diabete (9,10).

Recentemente, diversi studi epidemiologici hanno chiaramente indicato che sia l'obesità che la sindrome metabolica sono fattori indipendenti per la disfunzione renale cronica e che queste associazioni sono in parte indipendenti dal diabete e dell'ipertensione, anche se i meccanismi non sono stati ancora del tutto compresi (11,12).

Dopo l'esperienza dello studio DEMAND (13,14), AMD conferma il suo interesse verso le problematiche nefrologiche connesse con il diabete attraverso un'analisi ad hoc basata sull'utilizzo dell'ampio database degli Annali AMD 2010 (13). L'obiettivo specifico dell'indagine era valutare l'entità della disfunzione renale nella popolazione diabetica italiana e descrivere i profili clinici e il rischio cardiovascolare dei pazienti in relazione ai livelli di filtrato glomerulare.

Materiali e metodi

Gli Annali AMD rappresentano una pubblicazione periodica che ha permesso dal 2006 ad oggi di valutare periodicamente i profili assistenziali delle persone con diabete di tipo 1 (DM1) e diabete di tipo 2 (DM2) seguiti presso i servizi di diabetologia italiana (15-17).

Più in dettaglio, un ampio network di servizi di diabetologia dotati di una cartella clinica informatizzata usata per la normale gestione dei pazienti in carico dispone di un software fornito da AMD che permette l'estrazione di un set standardizzato di informazioni cliniche (File Dati AMD). Il database ottenuto è utilizzato per il calcolo periodico degli indicatori di qualità della cura sia a livello centralizzato sia a livello locale. In questo modo viene attivata un'attività di benchmarking basata sul confronto della propria performance con quella registrata a livello nazionale (approccio “best performers”) (17).

È stato più volte sottolineato come il database Annali non rappresenti una fonte di dati epidemiologici ma bensì la base per il monitoraggio e miglioramento continuo della qualità dell'assistenza, in cui anche il dato mancante rappresenta un indice di qualità.

Tuttavia non può considerarsi irrilevante che il database Annali estratto per le elaborazioni 2010-2011 del volume contenga informazioni relative ad oltre 450.000 persone con diabete. Inoltre, il calcolo degli indicatori ed il confronto con i risultati degli anni precedenti ha dimostrato una grande robustezza dei dati, mostrando solo minime variazioni nella maggioranza degli indicatori nonostante il raddoppio del campione. Infine, i criteri di bontà del dato classicamente utilizzati nell'ambito degli Annali (livelli minimi di completezza su dati chiave) sono stati raggiunti negli anni da un numero crescente di centri, passando dal 39% al 55% del totale dei centri partecipanti all'iniziativa.

Con queste premesse, il database di quest'anno può essere a tutti gli effetti considerato una fonte preziosa di dati di ricerca osservazionale oltre che di valutazioni di qualità della cura.

Uno degli aspetti valutati ha riguardato l'analisi delle alterazioni della funzionalità renale nei pazienti con diabete e i fattori di rischio cardiovascolare ad essi correlati. In particolare, l'analisi è stata condotta sulla selezione di soggetti in cui era possibile calcolare il Glomerular Filtration Rate (GFR) utilizzando l'equazione “Modification of Diet in Renal Disease” (18). La popolazione è stata quindi divisa per tipo di diabete e per 4 classi di GFR (<30, 30-60, 60-90, >90 ml/min) e sono state descritte le caratteristiche dei pazienti, divisi per tipo di diabete, in relazione alle quattro classi di GFR.

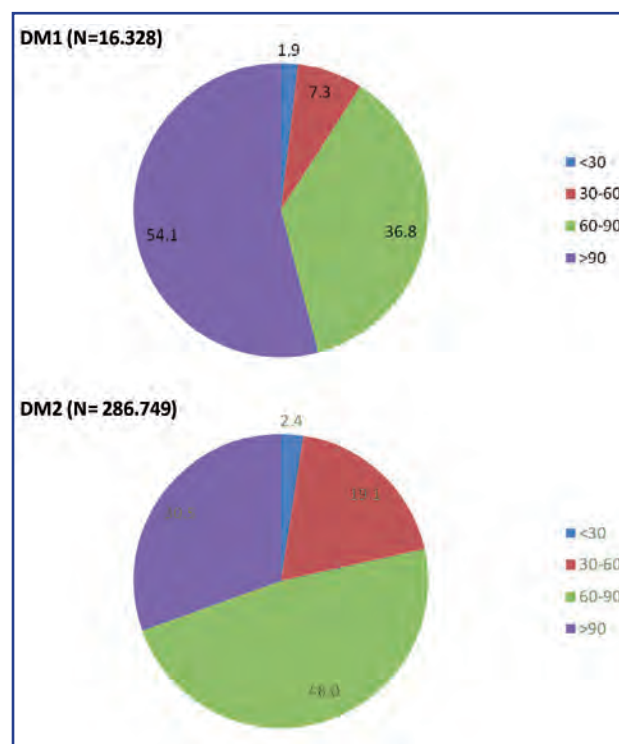


Figura 1. Distribuzione della popolazione per 4 classi di GFR (ml/min).

Risultati

Il database conteneva i dati di 24.428 soggetti con DM1 e 415.320 soggetti con DM2 visti da 236 servizi di diabetologia nel corso dell'anno 2009. Il GFR era disponibile per 16.328 (66,8%) soggetti con DM1 e per 286.749 (69,0%) soggetti con DM2. La distribuzione delle due popolazioni tra le 4 classi di GFR è rappresentata in **figura 1**. La proporzione di soggetti con microalbuminuria nelle 4 classi di GFR era rispettivamente: 19,8%, 23,2%, 62,2% e 90,4% nel DM1 e 30,2%, 32,5%, 49,8% e 78,4% nel DM2.

Per quanto riguarda il DM1, la **tabella 1** mostra le caratteristiche della popolazione nelle 4 classi di GFR.

In generale si osserva come la riduzione dei livelli di GFR si associ ad una maggiore durata del diabete, da 16 a 27 anni nelle quattro classi; inoltre, nelle 4 classi non si evidenziano differenze sostanziali nei livelli di HbA1c, colesterolo totale e colesterolo LDL, mentre, oltre ad un peggior controllo pressorio sistolico (da 142 a 125 mmHg), al diminuire della classe di GFR aumentano progressivamente i livelli medi di trigliceridi (da 91 a 151 mg/dl) e si riducono quelli di colesterolo HDL (da 59 a 51 mg/dl). Inoltre, è molto evidente come le due fette di popolazione con GFR<60 mg/min presentino valori molto più elevati di BMI rispetto alle classi con valori di GFR nel range di normalità.

Tabella 1. La tabella seguente riporta delle caratteristiche della popolazione con DM1 in accordo alla classe di GFR (ml/min).

GFR in classi	<30	30-60	60-90	>90	
N	304	1184	6012	8828	
GFR (ml/min)	18.4 (7.8)	48.8 (8.5)	77.7 (8.1)	113.0 (27.6)	
Creatinina	4.1 (2.2)	1.4 (0.3)	1.0 (0.1)	0.8 (0.1)	
% pz con microalbuminuria	90.4	62.2	23.2	19.8	
Maschi (%)	57.6	42.6	47.5	61.1	
Età media (aa)	56.0 (16.2)	61.7 (14.9)	50.7 (14.8)	40.3 (14.1)	
BMI (Kg/m ²)	26.1 (5.3)	26.4 (4.7)	24.9 (3.8)	24.4 (3.7)	
Fumatori (%)	21.2	21.9	24.4	30	
Durata del diabete (anni)	26.6 (14.3)	26.0 (14.4)	20.5 (13.5)	15.7 (11.8)	
HbA1c (%)					
	<=7%	23.6	18.9	23.1	24.5
	7-8%	29.8	27.7	31.7	30.5
	>8%	46.6	53.4	45.3	44.9
HbA1c media (%)	8.0 (1.5)	8.3 (1.5)	8.0 (1.4)	8.1 (1.7)	
PAS (mmHg)	142.2 (21.6)	138.4 (21.3)	130.5 (18.7)	125.1 (17.1)	
PAD (mmHg)	77.0 (10.3)	77.4 (10.1)	76.1 (9.5)	75.3 (9.2)	
% pz con PA<=130/80 mmHg	17.2	19.1	31.6	40	
% pz con PA>=140/90 mmHg	61.5	54.3	37.1	25.6	
% pz trattati con farmaci antiipertensivi	75	72.9	36.4	20.1	
% pz trattati con ACE-I e/o ARBs	58.6	63.9	32.7	18	
Colesterolo totale (mg/dl)	189.0 (51.0)	193.2 (41.6)	194.6 (36.1)	188.1 (36.3)	
Colesterolo LDL (mg/dl)	106.9 (40.3)	109.6 (32.7)	112.7 (30.1)	109.7 (30.5)	
Colesterolo HDL (mg/dl)	51.2 (15.8)	58.5 (18.2)	62.9 (16.4)	59.8 (16.0)	
Trigliceridi (mg/dl)	151.4 (91.6)	127.3 (130.7)	92.4 (63.0)	90.6 (91.1)	
% pz con LDL-C<100 mg/dl	43.9	41.3	34.9	38.8	
% pz con LDL-C>=130 mg/dl	25.3	24.5	26.6	23.1	
% pz trattati con farmaci ipolipemizzanti	46.4	45.7	31.9	18.8	

I risultati sono espressi come frequenze (%) o media (ds).

Tabella 2. La tabella seguente riporta delle caratteristiche della popolazione con DM2 in accordo alla classe di GFR (ml/min).

GFR in classi	<30	30-60	60-90	>90	
N	6969	54813	137584	87383	
GFR (ml/min)	21.3 (7.0)	49.0 (8.0)	75.7 (8.4)	108.3 (23.1)	
Creatinina	3.2 (1.7)	1.3 (0.3)	0.9 (0.1)	0.7 (0.1)	
% pz con microalbuminuria	78.4	49.8	32.5	30.2	
Maschi (%)	49.6	45	55	63.4	
Età media (aa)	73.9 (9.3)	73.7 (8.6)	68.0 (10.0)	61.3 (11.4)	
BMI (Kg/m ²)	29.9 (5.5)	29.9 (5.2)	29.5 (5.1)	29.7 (5.4)	
Fumatori (%)	10.2	10.4	15.3	23.4	
Durata del diabete (anni)	16.0 (11.2)	13.4 (10.5)	10.5 (9.3)	8.7 (8.2)	
HbA1c (%)					
	<=7%	45.8	40	43.8	42.4
	7-8%	28.2	29.2	29.1	27.3
	>8%	26	30.2	27.1	30.3
HbA1c media (%)	7.4 (1.5)	7.6 (1.5)	7.5 (1.5)	7.6 (1.6)	
Treatmento per il diabete (%)					
	Solo dieta	5.4	5.7	7.6	6.7
	Iporali	15.2	47.1	64.2	67
	Insulina	72.8	31.4	13.1	11.1
	Iporali+Insulina	6.5	15.8	15.2	15.2
PAS (mmHg)	141.0 (21.1)	141.1 (19.8)	140.0 (18.8)	137.7 (18.4)	
PAD (mmHg)	76.8 (10.3)	78.1 (9.9)	79.5 (9.6)	79.9 (9.7)	
% pz con PA<=130/80 mmHg	17.1	14.6	14	15.5	
% pz con PA>=140/90 mmHg	59.7	60.4	58.7	54.6	
% pz trattati con farmaci antiipertensivi	76.4	75.4	62.9	52.6	
% pz trattati con ACE-I e/o ARBs	54.3	64	53.5	44.5	
Colesterolo totale (mg/dl)	181.0 (45.8)	185.8 (42.1)	187.8 (40.7)	187.9 (41.4)	
Colesterolo LDL (mg/dl)	102.3 (36.3)	106.1 (34.7)	109.3 (34.1)	110.2 (34.5)	
Colesterolo HDL (mg/dl)	44.4 (13.6)	48.3 (13.8)	49.9 (13.5)	49.3 (13.7)	
Trigliceridi (mg/dl)	178.7 (132.3)	158.8 (96.5)	144.0 (97.7)	145.4 (126.9)	
% pz con LDL-C<100 mg/dl	51.5	45.9	41.6	40.6	
% pz con LDL-C>=130 mg/dl	21.4	23.1	25.9	27	
% pz trattati con farmaci ipolipemizzanti	46.8	48.7	45.9	41.4	

I risultati sono espressi come frequenze (%) o media (ds).

Nel DM2 (**tabella 2**), non si evidenziano sostanziali differenze nei livelli medi di HbA1c, pressione arteriosa e BMI nelle 4 classi di GFR nonostante le diverse durate medie del diabete (da 9 a 16 anni nei quattro gruppi), mentre le differenze sono marcate nei livelli medi di trigliceridi (da 145 a 179 mg/dl nei 4 gruppi) e moderate nei livelli di colesterolo HDL (da 49 a 44 mg/dl), minime nei livelli di colesterolo totale e LDL.

Conclusioni

L'ampia casistica degli Annali AMD mostra come una quota rilevante di soggetti con diabete, pari a 1/5 dei pazienti con DM2 e a 1/10 dei pazienti con DM1, presenti riduzioni significative del filtrato glomerulare. Inoltre, i dati evidenziano come nel diabete di tipo 1 e in maniera ancora più marcata nel diabete di tipo 2 la

riduzione del filtrato non risulti necessariamente associato alla concomitante presenza di microalbuminuria.

Nella storia naturale della nefropatia, la microalbuminuria è il primo segno di danno renale; essa può progredire a macroalbuminuria che, a sua volta, predice il successivo declino del filtrato glomerulare (19). Tuttavia, è stato visto anche in altri contesti assistenziali come sia frequente in soggetti diabetici normoalbuminurici presentare riduzione del GFR (20-22).

Inoltre, per quanto riguarda gli altri fattori di rischio cardiovascolare, i nostri dati evidenziano come elevati livelli di trigliceridi e bassi livelli di colesterolo HDL rappresentino le caratteristiche più consistentemente associate alla riduzione del GFR, in entrambi i tipi di diabete. Tali alterazioni sembrano essere associate sia alla presenza di disfunzione renale cronica che alla presenza di diabete, probabilmente mediate da una riduzione dell'attività della lipoproteina-lipasi (23,24). In particolare, l'analisi dei pazienti del Pravastatin Pooling Project ha dimostrato un chiaro trend di variazione del profilo lipidico in associazione alla presenza di diabete/difunzione renale: infatti, dividendo i pazienti in 4 gruppi (no diabete-no disfunzione renale, no diabete-difunzione renale, diabete-no disfunzione renale, diabete-difunzione renale), i livelli di trigliceridi erano rispettivamente pari a 158.0, 160.9, 175.7, and 181.1 mg/dl e quelli di colesterolo HDL pari a 40.5, 38.4, 36.4, and 36.3 mg/dl (24,25).

Per quanto riguarda il BMI, lo studio DEMAND (14) aveva dimostrato l'esistenza di una relazione tra diabete, obesità addominale e aumentato rischio di progressione della microalbuminuria nel diabete di tipo 2. I dati degli Annali AMD evidenziano l'esistenza di una associazione tra BMI e riduzione del filtrato glomerulare, particolarmente evidente nel diabete di tipo 1.

Di fronte a questi dati, la ricaduta più importante per la pratica clinica riguarda la necessità, anche in considerazione del diverso valore prognostico delle due forme di alterazione della funzionalità renale (26), di introdurre nel follow-up regolare del paziente con diabete non solo la valutazione annuale della microalbuminuria ma anche del GFR.

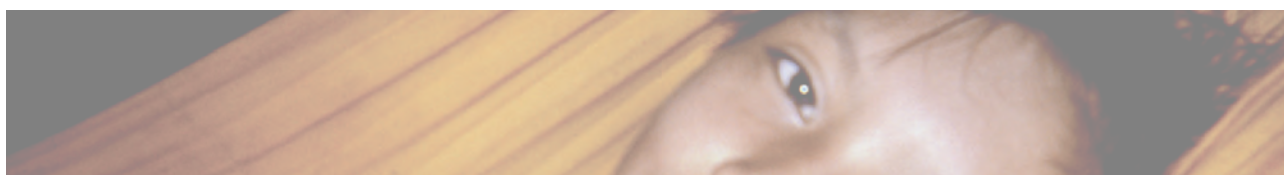
Queste evidenze hanno anche importanti implicazioni per la ricerca, soprattutto per quanto concerne la necessità di studiare a fondo i meccanismi sottesi alle interazioni tra diabete, dislipidemia, obesità e disfunzione renale. Queste acquisizioni aiuteranno il processo di identificazione delle categorie di pazienti più a rischio e la definizione di percorsi di cura ottimali ed efficaci in grado di ridurre morbilità e mortalità per cause renali e cardiovascolari dei pazienti con diabete.

BIBLIOGRAFIA

1. Preis SR, Hwang SJ, Coady S, Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, Savage PJ, Levy D, Fox CS. Trends in all-cause and cardiovascular disease mortality among women and men

- with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study, 1950 to 2005. *Circulation* 2009;119:1728-35
2. Meyer KB, Levey AS: Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: Report from the National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *J Am Soc Nephrol* 1998;9[Suppl] :S31- S42
3. Borch-Johnsen K, Andersen PK, Deckert T: The effect of proteinuria on relative mortality in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1985;28 :590- 596
4. Jensen T, Borch-Johnsen K, Kofoed-Enevoldsen A, Deckert T: Coronary heart disease in young type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with and without diabetic nephropathy: Incidence and risk factors. *Diabetologia* 1987;30 :144- 148
5. Dinneen SF, Gerstein HC: The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A systematic overview of the literature. *Arch Intern Med* 1997;157:1413- 1418
6. Valmadrid CT, Klein R, Moss SE, Klein BEK: The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2000;160 :1093- 1100
7. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Homan RR; for the UKPDS Group: Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003;63 :225- 232
8. Tonelli M, Keech A, Shepherd J, Sacks F, Tonkin A, Packard C, Pfeffer M, Simes J, Isles C, Furberg C, West M, Craven T, Curhan G: Effect of pravastatin in people with diabetes and chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3748- 3754
9. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ: Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9[Suppl] :S16- S23
10. Foley RN, Murray AM, Li S, Herzog CA, McBean AM, Eggers PW, Collins A: Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population, 1998 to 1999. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:489- 495
11. Guarnieri G, Zanetti M, Vinci P, Cattin MR, Pirulli A, Barazzoni R. Metabolic syndrome and chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2010;20(5 Suppl):S19-23.
12. Wahba IM, Mak RH. Obesity and obesity-initiated metabolic syndrome: mechanistic links to chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:550-62.
13. Rossi MC, Nicolucci A, Pellegrini F, Comaschi M, Ceriello A, Cucinotta D, Giorda C, Valentini U, Vespasiani G, De Cosmo S. Identifying patients with type 2 diabetes at high risk of microalbuminuria: results of the DEMAND (Developing Education on Microalbuminuria for Awareness of reNal and cardiovascular risk in Diabetes) Study. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1278-84
14. Rossi MC, Nicolucci A, Pellegrini F, Comaschi M, Ceriello A, Cucinotta D, Giorda C, Pomili B, Valentini U, Vespasiani G, De Cosmo S. Obesity and changes in urine albumin/creatinine ratio in patients with type 2 diabetes: the DEMAND study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010;20:110-6
15. Cimino A, de Bigontina G, Fava D, Giorda CB, Meloncelli I, Nicolucci A, Pellegrini F, Rossi MC, Turco S, Vespasiani G. Annali AMD 2010 – Indicatori di qualità dell'assistenza diabetologica in Italia. Torino, Kino, 2010. Accessibile al sito web http://www.infodiabetes.it/pages/annali_amd/
16. Rossi MC, Nicolucci A, Arcangeli A, Cimino A, De Bigontina G, Giorda C, et al. Associazione Medici Diabetologi Annals Study Group. Baseline quality-of-care data from

- a quality-improvement program implemented by a network of diabetes outpatient clinics. *Diabetes Care* 2008; 31: 2166-2168.
17. Nicolucci A, Rossi MC, Arcangeli A, Cimino A, de Bigontina G, Fava D, Gentile S, Giorda C, Meloncelli I, Pellegrini F, Valentini U, Vespasiani G; AMD-Annals Study Group. Four-year impact of a continuous quality improvement effort implemented by a network of diabetes outpatient clinics: the AMD-Annals initiative. *Diabet Med* 2010;27:1041-8.
 18. Rigalleau V, Lasseur Catherin, Perlemoine C et al. Cockcroft-Gault is biased by body weigh in diabetic patients with renal impairment. *Metabolism Clinical and Experimental* 2005; 55: 108 -112
 19. Krolewski AS, Warram JH, Christlieb AR, Busick EJ, Kahn CR. The changing natural history of nephropathy in type I diabetes. *Am J Med* 1985; 78:785-794
 20. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. Low glomerular filtration rate in normoalbuminuric type 1 diabetic patients: an indicator of more advanced glomerular lesions. *Diabetes* 2003; 52:1036-1040
 21. MacIsaac RJ, Tsalamandris C, Panagiotopoulos S, Smith TJ, McNeil KJ, Jerums G. Nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:195-200
 22. Kramer HJ, Nguyen QD, Curhan G, Hsu CY. Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2003; 289:3273-3277
 23. Mark E. Molitch. Management of Dyslipidemias in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:1090-1099
 24. Farbakhsh K, Kasiske BL: Dyslipidemias in patients who have chronic kidney disease. *Med Clin N Am* 2005;89:689- 699
 25. Tonelli M, Keech A, Shepherd J, Sacks F, Tonkin A, Packard C, Pfeffer M, Simes J, Isles C, Furberg C, West M, Craven T, Curhan G: Effect of pravastatin in people with diabetes and chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 :3748- 3754
 26. de Boer IH, Steffes MW. Glomerular filtration rate and albuminuria: twin manifestations of nephropathy in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:1036-1037.



XXIII Convegno Regionale AMD Piemonte - Valle d'Aosta

LE RETI - Connessioni umane e tecnologiche in diabetologia
Pollenzo (Cuneo), 10-11 dicembre 2010

Presentazione del Convegno

La Sezione Piemonte e Valle d'Aosta di AMD ha una lunga tradizione e un'autonomia culturale che le ha permesso di raggiungere questo XXIII Congresso regionale. Negli ultimi anni la scelta di fondo è stata quella di coniugare cultura scientifica e cultura umanistica attraverso l'identificazione di un tema che fosse il filo conduttore dell'intero Congresso e che venisse approcciato con sensibilità e culture diverse. Cito i recenti *Gen-etica* nel 2008 che ha trattato del ruolo dell'ambiente e dei nostri comportamenti di fronte all'epidemia di diabete, *E pur si muove. Dialogo tra scienza, conoscenza e libertà* nel 2009 che ha affrontato il tema della libertà di pensiero e di scelta per sottolineare come la medicina debba avere sempre al centro e come fine l'uomo. Il Congresso 2010 ha avuto come titolo: *LE RETI. Connessioni umane e tecnologiche in diabetologia*. Ci siamo proposti di riflettere sulla "complessità organizzata" che viviamo quotidianamente e sull'importanza della rete come modello per affrontarla e come schema per le relazioni. Il pensare "sistemico" in termini di "relazioni, schemi e contesto" ha ispirato molte delle scelte della nostra Associazione, come ad esempio quelle legate alla qualità (il File Dati/Indicatori e gli Annali), alla comunicazione (la rete Internet e AMDcomunicAzione) o all'organizzazione della cura (la rete dei servizi diabetologici, la Gestione Integrata). Nel nostro incontro abbiamo, infatti, cercato di analizzare le varie declinazioni della rete nel mondo diabetologico, dalle connessioni informatiche all'organizzazione della cura. Dopo il simposio satellite dedicato al rapporto tra la crescente tecnologia e la cura del diabete, ove sono state analizzate le problematiche pratiche legate all'apprendimento e ai problemi di ordine psicologico ed emotivo delle persone con diabete nell'approccio agli strumenti tecnologici di uso quotidiano, nel venerdì pomeriggio, parte centrale del congresso, abbiamo proposto alcuni aspetti del "nostro" operare in rete, esplorando i modelli per la valutazione della qualità dell'assistenza diabetologica proposti da AMD alla comunità internazionale e le possibilità della telemedicina in diabetologia. Gli argomenti sono stati affrontati dagli intensi interventi, di cui vi proponiamo gli abstract, di due amici e protagonisti in diabetologia: Antonio Nicolucci dell'Istituto Mario Negri Sud e Giacomo Vespasiani, Past-President AMD ed esperto in telemedicina. A questi interventi è seguito un vivace e inedito dialogo con Derrick de Kerckhove, sociologo canadese di fama internazionale, sul valore aggiunto della rete partendo dal concetto di "intelligenza connettiva", concetto che ha ispirato alcune delle scelte di AMDcomunicAzione nel progressivo passaggio da una fase "classica" dell'utilizzo della rete Internet, quella basata sulla condivisione di informazioni e di documenti, ad una fase di evoluta interazione che è tipicamente quella del WEB2.0. Marco Comoglio ha raccolto in

un'intervista, qui presentata, alcuni interessanti pensieri di de Kerckhove sui concetti di interconnessione e relazione tra le persone, la rete e il suo utilizzo.

Nel tardo pomeriggio sono stati presentati i risultati degli Annali AMD Piemonte 2010 e, nel Laboratorio Diabetologico Piemontese, alcune originali iniziative regionali il cui contenuto potrete leggere negli abstract. Il sabato mattina, onorati dalla moderazione del Presidente e del Vice-Presidente nazionale, ha avuto luogo il Simposio Subito! che ha affrontato alcuni temi di aggiornamento sulle strategie terapeutiche in diabetologia, e di cui Marco Gallo ha realizzato una chiara sintesi. Il Congresso ha quindi dedicato uno spazio all'evoluzione della rete diabetologica regionale e alle sue reali e potenziali connettività con una tavola rotonda che ha visto la partecipazione di persone con diabete, medici di famiglia, universitari, amministratori, diabetologi e infermieri di diabetologia. Un intervento finale è stato dedicato all'evento Terra Madre 2010 organizzato a Torino da SlowFood.

Luca Monge, *Presidente*
Marco Comoglio, *VicePresidente*
Anna Bogazzi, *Consigliere*
Riccardo Fornengo, *Consigliere*
Marco Gallo, *Consigliere*
Marilena Lanero, *Consigliere*
Maria Chantal Ponziani, *Consigliere*
Alessandra Clerico, *Segretario*

Relazioni

Indicatori per la qualità della cura del diabete

Antonio Nicolucci

Laboratorio di Epidemiologia Clinica
del Diabete e delle Malattie Croniche
dell'Istituto Mario Negri Sud



In un'epoca di forti spinte alla razionalizzazione e al contenimento dei costi sanitari, è fondamentale garantire un'assistenza di qualità adeguata e che consenta equità di accesso alle cure. A questo fine, in numerosi Paesi sono stati sviluppati strumenti di monitoraggio e miglioramento continuo della qualità. Tali strumenti prevedono l'utilizzo di specifici indica-

tori di processo e di risultato, che consentano di valutare la distanza fra la pratica quotidiana e le raccomandazioni emanate dalle società scientifiche e di ridurre quindi la variabilità nelle cure più volte documentata. In Italia l'Associazione Medici Diabetologi (AMD) ha sviluppato da anni una lista di indicatori che vengono annualmente utilizzati per fotografare l'assistenza specialistica erogata da una rete di oltre 250 servizi di diabetologia che condividono le stesse modalità di estrazione dei dati dalle proprie cartelle informatizzate (Annali AMD). La produzione degli indicatori permette il confronto con i "best performers", fornendo ai partecipanti una indicazione del margine reale di miglioramento ottenibile, perché basato non su standard teorici, ma su quanto già ottenuto in altri centri che operano in condizioni analoghe. Questo tipo di approccio ha già prodotto miglioramenti tangibili nella qualità dell'assistenza dei centri partecipanti. L'iniziativa Annali AMD ha ottenuto ampi riconoscimenti a livello nazionale ed internazionale, come testimoniato dall'adozione da parte dell'International Diabetes Federation degli indicatori sviluppati da AMD. La rilevanza degli indicatori utilizzati è inoltre stata chiaramente documentata dai risultati dello studio QUASAR: uno score complessivo di qualità, basato su indicatori di processo e di risultato, si è dimostrato in grado di predire l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori. La prossima sfida, lanciata per rispondere alle esigenze di una medicina centrata sull'individuo, sarà quella di affiancare agli indicatori clinici anche indicatori di qualità di vita e di soddisfazione degli utenti. Lo studio BENCH-D, appena lanciato da AMD, si propone di affrontare proprio queste tematiche.

Telemedicina in Diabetologia

Giacomo Vespasiani

UO Diabetologia e Malattie del Ricambio,
San Benedetto del Tronto



La telemedicina rappresenta una scienza intorno alla quale tanto si è parlato ma il cui campo di azione è ad oggi limitato alle condizioni di isolamento geografico o in guerra. Queste utilizzazioni estreme, senza alternative hanno messo in secondo piano i costi delle attrezzature necessarie alla realizzazione tecnica ma anche la qualità del risultato. Oggi la telemedicina può affrontare non solo il problema della distanza tra medico e paziente ma anche quello della frequenza e periodicità di controllo. Nelle malattie croniche sempre più il risultato è funzione del numero dei contatti oltre che della qualità di questi. La telemedicina che di per se potrebbe impegnare un tempo relativamente breve, potrebbe ovviare a questo problema, lasciando al contatto personale gli aspetti più complessi e non trasmissibili a distanza. In pratica con la telemedicina si possono affrontare, anche a distanza minima tutte le malattie croniche dal diabete alla obesità. Quello che però va valorizzato, essendo ormai la distanza e la comunicazione alla portata di tutti, è il paragone con la prestazione classica o parte di questa, che deve avere lo stesso risultato di quella telematica. In altre parole per essere accettata dalla massa, prima bisogna che la telemedicina risolva i problemi quotidiani del medico e del paziente nulla riducendo in qualità del risultato. L'obesità ed il diabete possono rappresentare un modello in questo senso.

Quale ruolo per l'insulina alla luce dei nuovi ipoglicemizzanti?

Alberto De Micheli

Ospedale San Martino Genova



Negli ultimi anni si sono resi disponibili nuovi antidiabetici che hanno ampliato l'armamentario terapeutico e permesso una più adeguata personalizzazione del trattamento, come gli analoghi del GLP-1 (caratterizzati da modesti effetti collaterali e costi interessanti), gli inibitori della DPP-4, entrati nei vari algoritmi terapeutici internazionali (AMD-SID, EASD, ADA, NICE e AACE). Va ricordato come questi farmaci manchino tuttora dati di sicurezza a lungo termine. Per le caratteristiche farmacocinetiche, la terapia insulinica è la più efficace rispetto gli obiettivi glicemici ed inseribile (anche temporaneamente) ad ogni step della terapia ipoglicemizzante del diabete di tipo 2. Pur essendo una terapia spesso di gestione impegnativa (rendendo necessario l'autocontrollo glicemico), con rischi reali d'incremento ponderale e di ipoglicemie, conserva caratteristiche vantaggiose e di versatilità destinate a farne ancora per molto tempo un'ottima soluzione, a dispetto dei recenti progressi ottenuti dalla ricerca farmacologica. Numerosi dati, inoltre, suggeriscono come gli analoghi insulinici lenti riducano notevolmente il rischio di ipoglicemia nei confronti della tradizionale insulina NPH, nel diabete tipo 2. Si attendono invece le evidenze necessarie per dimostrare la capacità teorica delle incretine di prolungare nel tempo la capacità di produzione di insulina delle isole pancreatiche.

Statine: da *the lower is better a the earlier the better*

Andrea Poli

Dipartimento di Farmacologia,
Università di Milano



Il tema era incentrato su quello che potrebbe diventare il nuovo paradigma della prevenzione cardiovascolare, spostando l'accento dall'intensità dell'effetto ipocolesterolemizzante delle statine alla precocità (e diffusione) della loro introduzione in terapia. Sono stati presentati studi epidemiologici sul ruolo di marker cardiovascolari quali la proteina C-reattiva e i livelli di calcio coronarico, sottolineando l'importanza di portare il paziente a target, pur nell'ambito di una certa flessibilità del target stesso, al variare del livello del rischio cardiovascolare globale. Riportando i dati della letteratura alla pratica clinica quotidiana, è importante stabilire il bersaglio terapeutico per ciascun paziente e stimarne la distanza rispetto alla situazione attuale, per scegliere l'approccio farmacologico più adeguato (dieta, fibre, fitosteroli, farmaci generici o statine di alta efficacia). Ogni molecola possiede, infatti, caratteristiche farmacocinetiche e di efficacia peculiari, da tenere in considerazione nell'ambito degli obiettivi da perseguire. Ha quindi presentato i dati relativi allo studio CHECK, volto a valutare la distribu-

zione delle distanze dal target nella popolazione italiana, e presentato alcuni nuovi farmaci nelle pipelines delle aziende farmaceutiche, tra i quali l'anacetrapib, potente inibitore del CETP (la proteina di trasferimento degli esteri del colesterolo) in grado di aumentare la quota del colesterolo HDL, oltre a esercitare un importante effetto favorevole sugli altri parametri lipidici; il colesterolo LDL, è stato affermato, resta l'obiettivo terapeutico principale, con gli altri indici da considerare forse più quali indicatori che non come fattori di rischio di cardiopatia ischemica.

Abstract

Modello operativo per la prescrizione dell'esercizio fisico nel diabete mellito, esempio di malattia esercizio-sensibile.

De Luca R¹, Parodi G², Levetto M², Petraroli G¹, Pace A¹, Sancasciani P¹

¹ S.S. Diabetologia Distretti 8-9-10
e ² S.S. Medicina dello Sport,
ASL Torino 1

Introduzione. La definizione, attraverso un progetto che ne validasse l'efficacia, di una procedura strutturata di prescrizione, istruzione e valutazione di esercizio-terapia da inserire nel percorso diagnostico-terapeutico del paziente affetto da Diabete Mellito, patologia esercizio-sensibile.

Metodi. Da circa due anni l'ASL TO1 conduce il "progetto fitwalking", partito come promozione dell'attività fisica e sviluppatosi verso la prescrizione dell'esercizio fisico. Con la collaborazione della Scuola del Cammino di Saluzzo, sono stati formati istruttori di fitwalking tra i dipendenti aziendali, è stata deliberata la figura del "fitwalking-leader aziendale", sono stati avviati al fitwalking 303 dipendenti dell'Azienda e, in un'ottica terapeutica di prescrizione dell'esercizio fisico, 220 pazienti/utenti di alcune strutture sanitarie. Tra questi, 30 sono stati pazienti diabetici, arruolati e suddivisi in modo casuale, nell'ambito di un progetto di confronto di questa tecnica con quella dell'attività fisica adattata svolta in palestra e con un gruppo di controllo formato da soggetti con sole indicazioni verbali di attività motoria. I soggetti del Fitwalking, in particolare, suddivisi in 2 gruppi, hanno seguito 3 sedute settimanali di un'ora ciascuna, per un periodo di 6 mesi, con la conduzione di operatori di Fitwalking Leader della struttura di Diabetologia, che hanno spiegato la tecnica e determinato il raggiungimento della dose/intensità prevista per i singoli soggetti. Il medico dello sport ha effettuato la determinazione delle capacità funzionali dei soggetti, in particolare tramite test di valutazione volti a fornire il "range" di frequenza cardiaca "allenante" ed adeguato agli effetti metabolici ricercati; inoltre ha controllato l'eventuale presenza di controindicazioni o la necessità di approfondimenti clinici; ha indicato le modalità di effettuazione e l'intensità dell'esercizio fisico e valutato le capacità di adattamento allo sforzo, precedentemente e successivamente alle attività di fitwalking. La Diabetologia ha infine valutato i risultati dell'attività in ambito metabolico, motorio e dell'auto-percezione della qualità della vita.

Risultati. I risultati metabolici, motori, della performance cardio-respiratoria e sull'auto-percezione della qualità della vita sono ancora in elaborazione, ad eccezione di quelli della HbA1c, per la quale, nei 6 mesi, è risultata una diminuzione statisticamente significativa dello 0,4%.

Conclusioni. Si è elaborato un modello operativo, pratico e replicabile per la prescrizione di esercizio fisico nel Diabete Mellito, ma applicabile in altre patologie esercizio-sensibili. Il neonato Centro di Cammino Terapia dell'A.S.L. TO1, nel quale confluiscono le varie iniziative del "progetto fitwalking", è lo strumento operativo per l'avviamento all'esercizio fisico, sotto forma di cammino sportivo, metodica per altro non esclusiva. La struttura di Medicina dello Sport procede alla valutazione clinica e funzionale del paziente affetto da patologia esercizio-sensibile, al fine di proporre una dose di attività fisica in condizioni di efficacia e di sicurezza. La struttura di Diabetologia inserisce a regime un modello pratico, ripetibile e sostenibile per l'esercizio-terapia nel percorso terapeutico del paziente, da associare agli altri percorsi terapeutici di tipo farmacologico e dietetico.

Telemedicina e Diabete: l'esperienza del V.C.O.

Saglietti G

Malattie Metaboliche e Diabetologia A.S.L. V.C.O. (Verbanico Cusio Ossola)

Introduzione. Nel giugno 2009 presso la nostra ASL si è avviato un progetto sperimentale di telemedicina rivolto a 4 categorie di pazienti: 1) Diabetici; 2) Soggetti con scompenso cardiaco; 3) Soggetti con insufficienza respiratoria; 4) Pazienti neoplastici. I pazienti sono stati dotati di idonea strumentazione (Clinica da polso per la rilevazione di ECG, frequenza cardiaca, saturazione di ossigeno, P.A – Glucometro per la rilevazione della glicemia – Bilancia elettronica). I dati rilevati dai pazienti vengono trasmessi quotidianamente oppure a giorni alterni, tramite un "gateway" collegato alla linea telefonica ad una centrale operativa con personale infermieristico e quindi agli ambulatori dei vari specialisti che possono così rilevare i dati inviati (glicemia ecc.) in tempo reale ed apportare modifiche terapeutiche eventualmente necessarie. E' inoltre possibile il "Teleconsulto" via computer fra il medico ed il paziente

Disegno e metodi. Ad oggi 110 pazienti diabetici sono stati inseriti nel protocollo di Telemedicina: abbiamo individuato due categorie di pazienti: a) Soggetti con diabete tipo 1 in terapia insulinica intensiva e preferibilmente con diabete instabile (brittle diabetes); b) Soggetti anziani con diabete tipo 2 anche in terapia insulinica, con complicanze d'organo e polipatologie per i quali risulta impossibile recarsi periodicamente in Ambulatorio di Diabetologia con persona disposta a fare da caregiver (24 pazienti ricoverati in RSA)

Risultati. Abbiamo valutato in tutti i pazienti emoglobina glicata, media delle glicemie a digiuno e post-prandiali, profilo lipidico. Inoltre abbiamo sottoposto a tutti i soggetti in carico un questionario di "customer satisfaction". La media dell'emoglobina glicata è passata da 8,2% a 7,5% (-0,7%). L'analisi dei questionari ha evidenziato un giudizio sicuramente positivo dei pazienti che ritengono il Servizio: a) Molto soddisfacente (41%) – Piuttosto soddisfacente (19%) – Abbastanza soddisfacente (33%). Inoltre il 78% dei pazienti ritiene di sentirsi "più seguito" ed il 69% afferma di aver modificato le proprie abitudini di vita.

Conclusioni. In 110 soggetti seguiti secondo un protocollo di telemedicina per più di un anno abbiamo ottenuto una riduzione dei valori medi dell'emoglobina glicata di 0,7 punti percentuali. I pazienti inseriti nel progetto si sono dichiarati per la gran maggioranza soddisfatti. La telemedicina non può e non vuole sostituire la comune attività clinica, che resta preminente (al massimo può dilazionarla...). È uno strumento che può integrarsi perfettamente nella gestione del paziente affetto da patologie croniche e nel caso del diabete, può contribuire a migliorare il compenso glicometabolico del paziente

Progetto Fitwalking: dalla promozione dell'attività fisica all'esercizio-terapia nel diabete mellito - L'esperienza di Cuneo

Magro G, Gaviglio D, Bertano P

S.S. Diabetologia dell'Ospedale Santa Croce e Carle di Cuneo

Introduzione. Valutare, in persone affette da diabete mellito tipo 2, l'impatto di un programma strutturato di fitwalking di 6 mesi, su parametri metabolici, cardiovascolari e antropometrici. Si vogliono anche valutare le conoscenze acquisite dalle persone arruolate, sull'importanza dell'attività fisica nel trattamento del diabete.

Disegno e metodi. Da ottobre 2009 la S.C. di Endocrinologia dell'ASO ha avviato un corso di fitwalking, della durata di 6 mesi, rivolto alle persone affette da DMT2. Sono state arruolate 22 persone (range di età 40-69, 15 maschi, 7 femmine). Ad ognuno, prima e dopo il percorso educativo, sono stati rilevati i valori di colesterolo totale, HDL e LDL, trigliceridi, glicemia a digiuno, HbA1c, pressione arteriosa, peso, BMI, circonferenza vita, FC a riposo e VO2 max. Il percorso educativo ha previsto un incontro iniziale del gruppo, incontri bisettimanali di attività fisica (1 ora per 6 mesi) e un incontro finale presso l'ambulatorio di Diabetologia. In occasione dell'incontro iniziale e conclusivo, è stato somministrato uno stesso questionario (10 domande), che valutava le conoscenze sull'importanza dell'attività fisica nel trattamento del diabete.

Risultati. L'analisi statistica dei dati è stata condotta mediante test t di Student per dati appaiati. Come livello di significatività statistica è stato assunto un valore di $p < 0,05$. È emerso un miglioramento statisticamente significativo dell'HbA1c (7,43% vs 8,24%; $p = 0,048596$) e della FC a riposo (72,39 bpm vs 84,06 bpm; $p = 0,021194$). Per i restanti parametri si è registrata una buona tendenza al miglioramento. Dalle risposte al questionario: media di risposte esatte in percentuale pari a 72,22% vs 48,33% della prima somministrazione.

Conclusioni. L'adesione al programma strutturato di fitwalking ha portato ad un sostanziale miglioramento dei parametri analizzati. Le conoscenze sul ruolo dell'attività fisica nel management del diabete tipo 2 sono aumentate.

La rete: quando il linguaggio ci obbliga alla responsabilità

Intervista a Derrick de Kerckhove* di Marco Comoglio

* Facoltà di Sociologia, Università degli Studi Federico II di Napoli.



Derrick de Kerckhove, sociologo esperto di linguaggio, comunicazione e rete, è nato a Wanze, in Belgio, nel 1944, ed è oggi uno dei massimi esperti di comunicazione e di reti. Già Direttore del Programma McLuhan in Cultura e Tecnologia e autore di diversi saggi, tra i quali segnaliamo *Skin of culture* (trad. it di M. Carbone, *La pelle della cultura: un'indagine sulla*

nuova realtà elettronica, Genova, Costa & Nolan, 1996) e *The architecture of intelligence* (trad. it. di M. Palombo, *L'architettura dell'intelligenza*, Torino, Testo & immagine, 2001), attualmente è docente presso la Facoltà di Sociologia dell'Università degli Studi Federico II di Napoli, dov'è titolare degli insegnamenti di 'Metodi e analisi delle fonti in rete', 'Sociologia della cultura digitale' e di 'Sociologia dell'arte digitale'. È Direttore Scientifico della rivista di cultura digitale 'Media Duemila'.

Derrick de Kerckhove è stato ospite al congresso regionale AMD Piemonte - Valle d'Aosta a Pollenzo. Dopo il suo intervento 'Ri-pensarsi in rete: il valore aggiunto della connessione intersoggettiva' lo abbiamo incontrato insieme a Franco Torriani prima della sua partenza e gli abbiamo posto alcune domande per tentare di approfondire il discorso sulla rete. Con il suo italiano fiorito e talvolta difficile ci ha raccontato com'è nata la sua passione per la rete e come sono, maturati nel tempo i suoi concetti di interconnessione e relazione tra le persone, la rete e il suo utilizzo.

Cos'è che l'ha spinto a occuparsi ad interessarsi del web e della rete?

Penso che tutto sia cominciato quando ho iniziato a studiare i rapporti tra l'alfabeto ed il cervello. Attraverso un'analisi degli aspetti biologici e ho affinato la mia comprensione del linguaggio, il primo passo è stato capire perché scriviamo da destra a sinistra e non viceversa, grazie alle correlazioni tra gli emisferi cerebrali ed agli influssi culturali ed ambientali, ho cercato di andare oltre. La rete rappresenta la terza fase del linguaggio. La prima volta che i miei studenti mi hanno chiesto: 'Professore, naviga in internet?', ho provato con grande fatica per due settimane. Dopodiché, ormai in tutti i viaggi che faccio, la prima cosa che chiedo è: 'C'è la linea qua?'. Ricordo che all'inizio navigavo con sistema ILM, il sistema più lento del mondo, fino al momento in cui l'italiano Nicola Grauso, ha creato un sistema più veloce che dava già 2 Mbps. E oggi posso dire che l'interesse che ho verso la 'rete' è sempre più profondo, vi trovo cose sempre più interessanti. Io ritengo che l'apoteosi della rete negli ultimi tempi come segno di libertà sia stato Wikileaks.

Lei sostiene che siamo alla terza fase del linguaggio. Ci può illustrare quali sono le prime due fasi individuate nei suoi studi?

La prima fase è quella orale, quando il linguaggio è portato a distanza dal corpo: crea piccole comunità, crea situazioni contestualizzate, non c'è testo, c'è solo contesto, e la memoria è ancora la ricostituzione di quel contesto. Sono le canzoni, la storia enciclopedica di una tribù trasmessa oralmente. Ricordo una ragazza del Senegal che ad un convegno ha chiesto a 400 persone: 'Quanti di voi conoscono il nome della vostra nonna?' Tutti. 'Quanti di voi conoscono il nome di famiglia della madre della nonna?'. Già qualcuno ammetteva di non ricordare. 'Quanti di voi conoscono il nome della terza/quarta generazione?' Praticamente nessuno. Quella ragazza diceva: 'noi, nella mia tribù, dobbiamo conoscere le relazioni e i nomi fino alla settima generazione mentre voi con la vostra cultura perdetevi le relazioni e la memoria degli antenati'.

La seconda fase?

E' la cultura scritta, la seconda grande invenzione del linguaggio. E' quando la parola, anzi il testo esce dal contesto, diviene letteratura, invenzione scientifica che viene condivisa in altri contesti.

Il linguaggio ci separa dal contesto?

Il testo scritto dà una grande libertà all'uomo, però rende l'uomo individuo e individualista. La cultura orale richiede un proprio coinvolgimento come sistema di responsabilità,

che è responsabilità verso il gruppo. La cultura scritta invece crea la responsabilità, perché manipolando il linguaggio, anzi i linguaggi, le esperienze, i contesti, puoi costruire qualcosa di nuovo. Il coinvolgimento e la responsabilità diventano ancora maggiori. Pensiamo all'ambito medico: cosa diciamo e come lo diciamo o scriviamo, e a chi. Il medico è di parte, conosce quel che dice: ma chi ascolta no, eppure recepisce, ci crede. Il medico che parla non a un suo pari, ma a un paziente, deve essere responsabile. Ed è indispensabile che provi il coinvolgimento come misura della responsabilità verso il gruppo sociale al quale appartiene e verso il quale si rivolge.

Qual è la sua opinione sull'influenza che oggi ha la rete da un punto vista però sociale, e come agisce nei rapporti tra gli individui?

L'influenza è enorme. Basta pensare alla qualità e riflettere sulla quantità d'informazione disponibile sul web. Possiamo analizzare il problema su angolazioni diverse. Prendiamo ad esempio i ragazzi. Quando io ero ragazzo la propria personalità la si costruiva con la lettura e la scrittura. Si trattava di coltivare, di sviluppare la propria identità in un modo tutto individuale, ancorato dentro il tuo essere. Oggi non è più così. I ragazzi oggi creano la propria identità fuori dal loro essere, dal loro corpo. Appunto, sulla rete, con uno schermo. Si va su Facebook o Twitter, e si comunica con sms, si parlano 'chattando'. Il tuo blog è la tua reputazione, è la tua identità. E l'insieme di tutti i network sono di fatto l'estensione della tua identità.

Possiamo considerare questa una globalizzazione di noi stessi e dei nostri rapporti...

Una globalizzazione che è ancora abbastanza incosciente, ma che diviene sempre più evidente. Possiamo portare il mondo in tasca, ma di quel mondo siamo anche sempre a disposizio-

ne: affascinante e terrificante al tempo stesso. Semmai, oggi abbiamo un grande problema: fino a che punto le autorità dei vari paesi consentono un accesso alla rete davvero libero. Il paradosso è che per certi aspetti in rete si è liberi ma si è anche legati, obbligati a seguire certi percorsi, senza mai avere la certezza di aver scelto in piena libertà.

Però ha appena detto che l'influenza della rete è enorme

Pensi all'elezione di Obama. Senza la rete, senza i social network, senza i piccoli gruppi d'interesse che si sono messi insieme e hanno a loro volta costruito una rete, non sarebbe mai stata possibile l'elezione di un personaggio come Obama a presidente degli Stati Uniti. La società sta cambiando profondamente. Oggi anche le associazioni professionali, i gruppi più vari e diversi, possono uscire dalle limitazioni della possibilità di interagire col mondo grazie alla rete. La rete dà una flessibilità sociale assolutamente nuova.

Vale anche per la medicina?

Certo. Pensi ad una certa tipologia di informazione tipica del vostro mondo: gruppi di persone che si coagulano intorno a problemi specifici per rispondere o comprendere problemi altrettanto specifici. Si analizzano dati, fenomeni, eventi, terapie, si scambiano esperienze stando ai quattro angoli del mondo. Oppure, si va sulla rete per trovare una risposta immediata ad un quesito impellente, improcrastinabile. Immagino che tutti i medici lo facciano. Perché andiamo in rete? Per sapere, per trovare risposte. E qualche volta ci finiamo anche perché diamo delle risposte: ed allora si diventa famosi, perché si offrono risposte. Anche per la medicina succede così. La velocità dello sviluppo della comunicazione crea condizioni sociali molto spesso nuove, inedite... L'importante è non perdere il senso della responsabilità che ognuno deve avere. Insomma, non smettere di provare quel senso di coinvolgimento che ci consente di essere socialmente equi.



Presidi per la cura domiciliare del diabete: una componente strategica nella terapia del diabete per la quale è indispensabile una normativa che rispetti principi di qualità e appropriatezza prescrittiva e la centralità del paziente

In relazione alla recente vicenda della gara di appalto per la fornitura e distribuzione dei presidi ai pazienti diabetici bandita dall'ASL della provincia di Varese, come referenti delle società scientifiche diabetologiche (Associazione Medici Diabetologi, Società Italiana di Diabetologia, Operatori Sanitari di Diabetologia) della regione Lombardia, riteniamo doveroso esprimere la nostra posizione al riguardo.

Il presente documento è stato stilato da rappresentanti delle sezioni lombarde di AMD, SID, OSDI con la consulenza del Coordinatore del Gruppo di Studio Tecnologie nel Diabete e del Coordinatore del Gruppo di Studio Diabete della Società Italiana di Biochimica-Clinica e di Biologia Molecolare Clinica (SIBioC).

Come professionisti responsabili di un corretto utilizzo del controllo domiciliare della glicemia le più recenti Linee Guida nazionali ed internazionali sottolineano che:

- l'automonitoraggio glicemico domiciliare rappresenta un sistema di riferimento per la valutazione dell'equilibrio glicemico del paziente diabetico e dell'efficacia della terapia, ed è fondamentale nel permettere il raggiungimento di un buon controllo della malattia ed una riduzione quindi sia delle complicanze ipo/iperglicemiche acute che di quelle croniche;
- quale parte integrante della terapia è da prescrivere secondo precise indicazioni e modalità, il cui esito va verificato nel tempo;
- si avvale di strumenti diversi, con funzionalità diverse che sono indicati a seconda della tipologia e specificità del paziente;
- ha un ruolo fondamentale nel processo educativo e di autogestione del paziente e deve essere realizzato in una visione di alleanza terapeutica con il paziente e di rispetto dello stesso;

- l'innovazione tecnologica ci fornisce possibilità diversificate ed in continua evoluzione non solo in relazione alla semplice misura del dato glicemico ma anche in relazione alla possibilità di effettuare analisi più dettagliate attraverso lo scarico dei dati, la comunicazione telematica degli stessi ed in alcuni casi la comunicazione con sistemi di infusione dell'insulina;
- la normativa esistente, a partire dalla legge nazionale 16 MARZO 1987 N°115 e successive legge regionale del 92, DRG del 2002, sancisce la modalità della fornitura dei presidi e afferma il diritto alla scelta condivisa dei presidi tra paziente e medico al fine dell'ottenimento da parte del paziente delle prestazioni più attuali e idonee alle sue caratteristiche fisiopatologiche.

Il controllo domiciliare della glicemia, secondo le recenti indicazioni degli Standard Italiani di Cura (2010) deve essere realizzato con modalità, intensità e strumentazione variabili in funzione della tipologia del paziente, di diabete, della terapia, della fase di malattia.

http://www.infodiabetes.it/standard_di_cura/

Considerazioni relative alle caratteristiche di accuratezza e precisione (performance analitiche)

- **Replicabilità:** L'imprecisione del metodo, valutata su almeno 20 replicati dello stesso campione, deve essere inferiore al 2,9 % (espressa in termini di coefficiente di variazione) per almeno tre livelli diversi di glicemia (tipicamente attorno a 60, 250 e 400 mg/dL).
- **Accuratezza:** Lo scostamento medio (bias) delle misure effettuate dal glucometro, valutato su almeno 60 campioni di sangue con valori diversi di glicemia nell'intervallo tra 50 e 400 mg/dL, rispetto alle misure effettuate con metodo enzimatico in laboratorio sui plasmidi degli stessi campioni, deve essere contenuto entro il 2,2 % del valore assoluto di glicemia media (ad es. deve essere inferiore a 2,2 mg/dL dei campioni con glicemia media di 100 mg/dL). Inoltre, in non più del 5 % dei campioni analizzati il

valore di glicemia deve discostarsi di non oltre del 20 % rispetto ai valori di glicemia misurata col metodo di riferimento enzimatico in laboratorio.

Si raccomanda che, prima di acquisire un dispositivo, la struttura sanitaria debba valutare direttamente le prestazioni analitiche sopra menzionate.

Caratteristiche degli strumenti

Si possono considerare nella valutazione dei sistemi di controllo della glicemia le seguenti caratteristiche:

- conservazione strisce (variabili range di temperatura)
- principio di misurazione: elettrochimico/colorimetrico
- tipo di enzima (e relative interferenze)
- plasma calibrazione (sì/no)
- influenza dell'ematocrito (variabile da strumento a strumento; correzione automatica)
- specificità: interferenza minima da parte di bilirubina, lattato, beta-idrossibutirrato, acido urico, galattosio-xilosio-maltosio-icodextrina, acetaminofene ed acido ascorbico, da valutarsi in alcune categorie ristrette di pazienti
- intervallo di lavoro (da 50 a 500 mg/dL)
- range di temperatura (variabile)
- blocco temperatura (sì/no)
- durata test (da 3 a 30 s)
- volume campione (da 0.3 a 2 µL)
- durata delle batterie
- calibrazione (automatico/assente/chip code)
- inserzione striscia (manuale/con pulsante/automatico)
- espulsione striscia (manuale/con pulsante/automatico) (igienicità)
- display (LCD, segmenti, dimensioni)
- retroilluminazione (sì/no)
- possibile determinazione chetonemia
- strumento che ingloba pungidito e smaltimento dello stesso

Funzioni legate alla possibilità di memorizzare dati, inserire eventi (dieta, attività fisica, alert), scaricare dati ed analisi con software dedicati.

Questi aspetti sono di **estrema importanza** in quanto rappresentano la possibilità che lo strumento dell'automonitoraggio diventi anche un vero e proprio registro non solo dell'andamento glicemico ma anche della gestione della terapia e della valutazione della stabilità glicemica. La valutazione analitica di un autocontrollo intensivo necessita di strumenti in grado di dare informazioni aggiuntive rispetto al semplice elenco dei valori glicemici.

Memoria: variabile da 20 a 500 determinazioni

- Possibilità di memorizzare pre-post prandiali.
- Possibilità di scaricare dati (formato poi utilizzabile da cartelle cliniche informatizzate).
- Disponibilità di software per rappresentazione grafica ed analisi degli indici glicemici di variabilità (cavo o infrarossi).

- Possibilità di comunicare WIFI dati a infusori di insulina.
- Possibilità di inviare dati con sistemi di telecomunicazione.

Infine per quanto riguarda gli aghi andrebbero valutate le caratteristiche di compatibilità, lubrificazione, sterilizzazione e di lunghezza/diametro interno (di cui vanno garantite le diverse misure); la possibile necessità di aghi con attacco a baionetta.

Si segnala infine un dispositivo innovativo che dovrebbe essere inserito nel prontuario: i-port per somministrazioni multiple in caso di agofobia (uso adulto e pediatrico).

Le numerose caratteristiche dei presidi assumono diversa importanza in funzione del diverso paziente e perciò:

- si ritiene che non sia definibile una categorizzazione, se non andando a definire una molteplicità di possibili combinazioni delle caratteristiche tecnico/funzionali;
- che sia auspicabile l'individuazione di una modalità amministrativa omogenea in tutta la Regione che garantisca la possibilità di scegliere lo strumento più adatto per il singolo paziente;
- che sia da stimolare e favorire un "buon uso" dell'autocontrollo domiciliare della glicemia investendo sulla:
 - o formazione dei prescrittori (MMG, diabetologi)
 - o educazione dei pazienti
 - o corretto coinvolgimento di altri soggetti (Associazioni dei Pazienti; Farmacie)

AMD, SID e OSDI Lombardia sottolineano la necessità di individuare modalità prescrittive e di distribuzione dei presidi uniformi che rispettino i principi di appropriatezza, qualità della cura e centralità del paziente.

Convinti che tale tipo di scelte non possano non essere condivise con i rappresentanti dei Pazienti e delle Società Scientifiche, rimaniamo in attesa di essere convocati ai prossimi incontri di lavoro.

Cordiali saluti.

Per AMD, SID e OSDI Lombardia

Gruppo Di Studio AMD SID Tecnologie e Diabete SIBioC

Angela Girelli

Presidente AMD Regione Lombardia

PierMarco Piatti

Presidente SID Regione Lombardia

Andrea Mosca

Coordinatore SIBioC GdS Diabete

Giorgio Grassi

Coordinatore GdS Intersocietario Tecnologia e Diabete

Silvana Pastori

Presidente OSDI Regione Lombardia

Mozione n. 1/00174 - Senato

Garantire le cure ai pazienti diabetici in modo omogeneo su tutto il territorio nazionale

presentata da

EMANUELA BAIO DOSSI (PD)

mercoledì 22 luglio 2009, seduta n.241:

BAIO, TOMASSINI, ASTORE, BASSOLI, BIANCHI, BIANCONI, BOSONE, CALABRÒ, D'AMBROSIO
LETTIERI, FOSSON, GRAMAZIO, GUSTAVINO, RIZZI

Il Senato

premessi che:

il diabete è ritenuto una malattia sociale in quanto coinvolge circa 3 milioni di italiani, rappresenta la prima causa di cecità acquisita ed è una delle cause più importanti di insufficienza renale con necessità di dialisi o trapianto; il diabete, se non curato precocemente e in modo appropriato fin dall'infanzia, determina complicanze ed invalidità;

vista la diffusione della patologia è stata istituita la Giornata mondiale del diabete che si celebra il 14 novembre, per poter sensibilizzare le istituzioni e i cittadini alla prevenzione della malattia;

una persona affetta da diabete grava sulla sua famiglia e le condizioni socio-economiche sono fortemente correlate alla gestione della malattia;

il decreto ministeriale 28 maggio 1999, n. 329, recante "Regolamento recante norme di individuazione delle malattie croniche e invalidanti ai sensi dell'articolo 5, comma 1, lettera a), del decreto legislativo 29 aprile 1998, n. 124", aveva riconosciuto il diabete mellito quale patologia che dà diritto "all'esenzione dalla partecipazione al costo per le correlate prestazioni sanitarie incluse nei livelli essenziali di assistenza, ai sensi dell'articolo 5, comma 1, lettera a), del decreto legislativo 29 aprile 1998, n. 124";

ad oggi diverse prestazioni per la cura e la prevenzione delle complicanze connesse alla patologia del diabete non sono incluse nei livelli essenziali di assistenza, come il cosiddetto "piede diabetico", il quale comporta una cura non solo molto dolorosa, ma anche complessa, lunga, costosa, e soggetta a *ticket*;

sono altresì esclusi gli esami ematochimici, gli esami strumentali, l'educazione terapeutica, ed anche, paradossalmente, le dichiarazioni e/o attestazioni di idoneità alla guida di autoveicoli per il rinnovo della concessione della patente, così come molte altre prestazioni;

la ricerca sul diabete negli ultimi dieci anni ha avuto degli sviluppi importantissimi, come per esempio i sensori glicemici, in grado di monitorare il paziente 24 ore su 24, tuttavia essa, come altre, non solo non è inserita nelle prestazioni a tariffario dei livelli essenziali di assistenza, ma può accadere che, all'interno della stessa regione, venga concessa gratuitamente a seconda dell'Azienda sanitaria locale di riferimento;

i presidi per l'autocontrollo della glicemia, pur fondamentale per la cura e la gestione del diabete, non si possono detrarre dalla dichiarazione dei redditi, in quanto non considerati farmaci, ma vengono concessi in modo differenziato e carente dal servizio sanitario nazionale rispetto alle effettive necessità del paziente;

considerato che:

è sempre più evidente il ricorso alla compartecipazione privata attraverso forme assicurative, che di fatto gravano sul privato, alleggerendo il settore pubblico, ma snaturando la *ratio* della legge istitutrice del Servizio sanitario nazionale e il diritto all'accesso alle cure;

la politica sanitaria tende ad un ampliamento della platea degli aventi diritto ed una riduzione del livello delle prestazioni erogate a carico del Servizio sanitario nazionale,

impegna il Governo:

a garantire l'accesso alla cura e alle prestazioni per i pazienti diabetici in modo omogeneo su tutto il territorio nazionale;

ad inserire, in ottemperanza all'articolo 32 della Costituzione, la gratuità degli esami ematochimici, degli esami strumentali, dell'educazione terapeutica e di tutte le prestazioni connesse alla gestione del diabete e delle relative complicanze, in sede di revisione dei Livelli essenziali di assistenza.

Discussione e approvazione della mozione n. 174 sui malati di diabete

3 dicembre 2009, seduta n.296:

Bosone (PD). Nell'illustrare la mozione 1-00174, rileva che il diabete è una malattia sociale in quanto coinvolge circa tre milioni di italiani e, se non curato precocemente e in modo appropriato fin dall'infanzia, rischia di determinare numerose complicanze e invalidità. Nonostante il decreto ministeriale n. 329 del 1999 abbia riconosciuto il diabete mellito quale patologia che dà diritto all'esenzione dalla partecipazione al costo per le correlate prestazioni sanitarie, ad oggi queste ultime non sono incluse nei livelli essenziali di assistenza, così come gli esami ematochimici e strumentali e l'educazione terapeutica. A ciò occorre aggiungere che la rete di prevenzione, pur estremamente diffusa nel Nord e nel Centro Italia, presenta invece numerose disfunzioni e carenze nel Mezzogiorno. Poste tali premesse, la mozione in esame, peraltro oggetto di una condivisione ampia e bipartisan, impegna il Governo a garantire l'accesso alla cura e alle prestazioni per i pazienti diabetici in modo omogeneo su tutto il territorio nazionale e ad inserire la gratuità degli esami ematochimici e strumentali, dell'educazione terapeutica e di tutte le prestazioni connesse alla gestione del diabete e delle relative complicanze in sede di revisione dei livelli essenziali di assistenza. Invita infine il Governo a dare adeguate comunicazioni alla Commissione sanità in ordine alla ridefinizione dei livelli essenziali di assistenza, attualmente in fase di discussione presso la Conferenza Stato-Regioni. *(Applausi del Gruppo PD e dei senatori D'Ambrosio Lettieri e Bianconi).*

Presidente. Dichiaro aperta la discussione.

D'Ambrosio Lettieri (PdL). Il diabete costituisce a tutti gli effetti una patologia sociale, in quanto ne soffre circa il 6 per cento della popolazione italiana e sono un milione e mezzo le persone che hanno contratto la malattia senza tuttavia esserne a conoscenza. Con l'istituzione nel 2001 della giornata nazionale del diabete si è inteso offrire un importante momento di testimonianza solidale e civile, anche al fine di sensibilizzare maggiormente l'opinione pubblica e le istituzioni, e analoga iniziativa è stata assunta dall'Assemblea generale dell'ONU, che ha istituito la giornata mondiale. Ben il 7 per cento della spesa sanitaria nazionale è destinato alla terapia e alle cure per il diabete, per un ammontare pari a circa 6 miliardi di euro, e la mozione in esame è pertanto volta a sollecitare il Governo a proseguire nella direzione che già da tempo viene promossa con impegno e concretezza. In particolare, l'Esecutivo è chiamato, in ottemperanza al principio fondamentale del solidarismo e della omogeneità dei trattamenti, a garantire l'accesso alla cura e alle prestazioni per i pazienti diabetici in modo omogeneo su tutto il territorio nazionale. Parimenti auspicabile è l'introduzione in sede di rielaborazione dei livelli essenziali di assistenza di tutte le prestazioni che afferiscono alla patologia diabetica in modo diretto, ma anche di quelle da essa indirettamente derivanti, anzitutto creando le condizioni affinché il paziente diabetico possa svolgere una buona attività di monitoraggio attraverso una costante e periodica misurazione della glicemia. *(Applausi dei senatori Massida, Astore, Scanu e Baio).*

Astore (Misto). Per la sua crescente diffusione a livello mondiale il diabete rappresenta una vera e propria emergenza sociale, anche perché la malattia è spesso sottovalutata dai pazienti, dalle famiglie e dagli operatori sanitari. Per affrontare tale emergenza, che comporta elevati costi diretti e indiretti, occorre in primo luogo riorganizzare il sistema sanitario, creare una rete di assistenza potenziando i servizi sul territorio e coinvolgendo maggiormente le associazioni di volontariato. E' necessario inoltre investire maggiori risorse nel campo della prevenzione, della diffusione delle informazioni, della migliore comunicazione tra medico e paziente per monitorare il fenomeno, ridurre al minimo le ospedalizzazioni e garantire su tutto il territorio nazionale a centinaia di migliaia di persone un'assistenza adeguata. *(Applausi dal Gruppo PdL e dei senatori Baio e Mascitelli).*

Garavaglia Mariapia (PD). Lo sviluppo civile ed economico di un Paese si misura anche sulla capacità del suo sistema sanitario di assistere e curare i pazienti diabetici e, a tale riguardo, il Governo dovrebbe richiamare le Regioni alle proprie responsabilità istituzionali che non possono diminuire in ragione di commissariamenti e difficoltà finanziarie. La patologia del diabete, la cui cura richiede la collaborazione tra diversi specialisti, è un caso esemplare della necessità di un progetto-obiettivo nazionale, alternativo ai diversi patti stipulati nell'ambito della Conferenza Stato-Regioni. Una capillare opera di prevenzione eviterebbe sofferenze personali per i malati e le loro famiglie ed ingenti spese al Servizio sanitario nazionale. Ricorda di aver presentato un disegno di legge che attribuisce alla figura professionale del podologo un ruolo nella cura del piede diabetico, al fine di impedire l'amputazione. *(Applausi dal Gruppo PD e dei senatori Astore e Bianconi).*

Bassoli (PD). La malattia del diabete sta conoscendo una crescita preoccupante a livello mondiale, anche nei Paesi in via di sviluppo, principalmente a causa dell'invecchiamento della popolazione e dell'aumento dell'obesità. Si calcola che in Europa e negli Stati Uniti le cure per pazienti diabetici assorbono circa il cinque per cento della spesa sanitaria e da diversi studi risulta che soltanto la prevenzione e un'adeguata implementazione dell'assistenza pubblica consentono di ridurre i costi diretti e indiretti legati a complicanze e invalidità. L'Italia ha avuto un ruolo di avanguardia con l'approvazione della legge n. 115 del 1987, che ha istituito i servizi di diabetologia: oggi, invece, si registrano difficoltà di operare in rete e notevoli disparità tra le diverse Regioni. Alcune prestazioni, tra le quali il controllo della glicemia, non sono inoltre inserite nei livelli essenziali di assistenza e accade perciò che i pazienti rinuncino alle cure. Occorre dunque intervenire su diversi versanti, promuovendo interventi educativi, creando una rete territoriale per favorire la collaborazione tra medici di medicina generale e operatori sanitari per malattie croniche, procedendo ad un aggiornamento delle prestazioni e ad una riorganizzazione dei LEA, che tengano conto delle nuove patologie e del piano di intervento sollecitato in sede europea. Occorre, infine, elaborare un piano di prevenzione generale, che garantisca la gratuità di alcune prestazioni e un diritto di accesso alle cure omogeneo sul territorio nazionale. *(Applausi dal Gruppo PD e della senatrice Bianconi).*

Fonte: Senato della Repubblica

Atto n. 1-00388
Pubblicato il 15 marzo 2011
Seduta n. 520
Note: (Testo 2)

BAIO, TOMASSINI, ADERENTI, ASTORE, BASSOLI, BIANCONI, BIONDELLI, BOSONE,
CALABRO', CHIAROMONTE, D'AMBROSIO LETTIERI, DI GIACOMO, FOSSON, MARINO
IGNAZIO, MASCITELLI, RIZZI, RIZZOTTI, SACCOMANNO

Il Senato
premessò che:

i presidi sanitari sono strumenti essenziali per il controllo medico, per il decorso terapeutico di stati morbosi e/o invalidanti e in alcuni casi sostituiscono o integrano una parte mancante o danneggiata del corpo umano;
il Servizio sanitario nazionale (SSN), in applicazione dell'articolo 32 della Costituzione e delle leggi vigenti in materia, eroga ai cittadini affetti da malattie i presidi diagnostico-terapeutici e ogni altro presidio sanitario volto alla cura di patologie croniche e/o invalidanti o a compensare le disfunzioni di alcune parti dell'organismo;
per la patologia diabetica, ad esempio, il Servizio sanitario nazionale garantisce la somministrazione di tutti i presidi diagnostici necessari per la terapia vitale del paziente;
nello specifico, la fornitura e la distribuzione concreta dei suddetti presidi sono svolte, alternativamente, in maniera diretta, mediante l'acquisizione dei presidi presso i distretti e i centri di diabetologia di Aziende sanitarie locali e ospedali, o in forma indiretta, attraverso l'approvvigionamento dei presidi presso le farmacie, a cui le competenti Aziende sanitarie locali corrispondono il dovuto rimborso;
nell'ambito delle diverse regioni, e talvolta anche all'interno di un medesimo territorio regionale, i presidi diabetici sono erogati con diverse modalità e secondo differenti importi di rimborsabilità a carico del Servizio sanitario nazionale;
nel Lazio, ad esempio, il prezzo unitario rimborsato dal SSN per ogni striscia reattiva di rilevazione della glicemia è pari a 0,81 euro, a fronte di un rimborso di 0,513 euro praticato in Lombardia e, proprio in tale ultima regione, detto rimborso si riduce a 0,125 euro nel distretto di competenza degli Ospedali civili di Brescia;
a carico del bilancio dello Stato, quindi, gravano costi di diverso importo a fronte dell'erogazione di presidi identici e comparabili;
in Italia solo il 60 per cento delle persone diabetiche pratica l'autocontrollo. Come accertato scientificamente, tale pratica consente un iter terapeutico regolare ed un rapporto medicopaziente più corretto ed efficace;
un controllo glicemico costante consente quelle modifiche terapeutiche che favoriscono una minore insorgenza delle complicanze, cause di ripetuti ricoveri ospedalieri che limitano il benessere vitale e la regolare attività professionale del soggetto diabetico, consentendo anche un risparmio economico;
tuttavia, in Italia ben il 40 per cento dei soggetti diabetici non è dedito a questa corretta prassi di autocontrollo della patologia attraverso la glicemia e il SSN deve contribuire a ridurre questa elevata percentuale;
considerato che:
alcune Aziende sanitarie avevano indetto, e successivamente revocato, gara pubbliche per la fornitura di presidi diabetici adottando l'unico criterio del prezzo più basso senza considerare le indicazioni provenienti dai diabetologi e prescindendo dalla valutazione del quadro clinico e dello stile di vita di ogni singolo paziente;
a causa dell'immissione nel mercato di dispositivi privi degli essenziali requisiti di qualità e che rilevavano in maniera errata il tasso di glicemia nel sangue, si è provveduto al conseguente ritiro per evitare gravi danni ai pazienti diabetici, impegna il Governo:
a promuovere una corretta diagnosi e terapia delle patologie croniche, come il diabete, o di altre affezioni invalidanti e ad ammettere all'utilizzo nazionale una pluralità di dispositivi medici che siano conformi ai requisiti della normativa comunitaria e alle innovazioni tecnico-scientifiche e rispondano alle esigenze cliniche e personali dei pazienti;
a provvedere alla redazione di linee guida di riferimento per la fornitura dei presidi diabetici al fine di garantire la qualità dei dispositivi, la libera scelta del paziente, un'uniformità su tutto il territorio nazionale e un risparmio della spesa pubblica.

Fonte: Senato della Repubblica

Relazione tecnico-scientifica su concessione/rinnovo patente e rischio di incidenti nei pazienti diabetici

D.M. 30/11/2010 (Gazzetta Ufficiale N. 301 del 27 Dicembre 2010) di recepimento della direttiva 2009/112/CE della Commissione del 25 agosto 2009 recante modifica della direttiva 91/439/CEE del Consiglio concernente la patente di guida

Sandro Gentile¹

Presidente AMD

Carlo B. Giorda²

Presidente Fondazione AMD Onlus

Umberto Valentini³

Presidente Diabete Italia

Paolo Di Bartolo⁴, **Marco Gallo**⁵

Delegati Gruppo Tecnico Normativo

sandro.gentile@gmail.com

¹ Dip. Medicina Clinica e Sperimentale, Seconda Università di Napoli; ² UO Diabetologia e Metabolismo, Ospedale Maggiore di Chieri – ASL5 (TO); ³ UO Diabetologia, AO Spedali Civili di Brescia; ⁴ UO Diabetologia, AUSL Provincia di Ravenna; ⁵ SC Endocrinologia Oncologica DU, AOU San Giovanni Battista di Torino

Il Giornale di AMD, 2011;14:62-66

Premessa

Il Decreto 30/11/2010 del Ministero delle Infrastrutture e dei Trasporti, la cui stesura è stata effettuata con il prezioso contributo dei delegati dei Consigli Direttivi dell'Associazione Medici Diabetologi (AMD) e della Società Italiana di Diabetologia (SID), ha introdotto alcune novità in materia di rinnovo e di concessione della patente di guida alle persone con diabete. L'organizzazione di volontariato a valenza nazionale Diabete Forum - Uniti per il Diabete, giudicando discriminanti e punitivi alcuni aspetti della normativa e volendo ricorrere al TAR del Lazio al fine di apportare alcune modifiche nelle sezioni della Direttiva ritenute non confacenti al livello di assistenza e cura presenti in Italia, ha chiesto ad AMD un parere tecnico a supporto della loro iniziativa. AMD ha nominato un Gruppo Tecnico Normativo con il compito di produrre una valutazione critica

sul problema delle ipoglicemie quale causa di incidenti stradali, anche nell'intento di favorire una corretta e omogenea declinazione su tutto il territorio nazionale delle nuove disposizioni ministeriali. Di seguito è riportata la relazione prodotta dal suddetto Gruppo Tecnico Normativo, reperibile anche sul sito di AMD: (http://www.aemmedi.it/pdf/Ricorso_TAR_Patenti_Guida.pdf).

Introduzione

Le modalità e le norme che regolamentano il rilascio dell'idoneità alla guida alle persone con diabete da sempre sono state materia di accesa discussione. Tale questione assume, infatti, valenze che vanno al di là della evidence based medicine, interessando aspetti legislativi, coinvolgendo la sfera emotiva ed arrivando a minare, purtroppo, il rapporto medico-paziente.

Nel nostro Paese, ma non solo, nuove norme sulla concessione dell'idoneità alla guida a persone con diabete si sono succedute negli anni molto rapidamente. In tale rapida successione non raramente si sono susseguiti documenti che smentivano, o addirittura ribaltavano completamente, quanto affermato dalle normative appena precedenti. Le stesse norme, una volta approvate, hanno poi trovato nelle diverse aree del nostro Paese modalità applicative totalmente difformi, creando di fatto una non pari opportunità di accesso alla guida. In altre parole, la stessa persona con diabete poteva vedersi riconoscere un'idoneità alla guida pari a 10 anni, o pari ad 1 solo anno, spostandosi da una provincia all'altra, anche all'interno della stessa regione. Tutto questo a testimonianza dell'incertezza, che tutt'oggi non pare risolta, su tale argomento.

L'introduzione dell'ultima normativa, che di fatto fa sì che il nostro Paese si allinei a quanto legiferato dall'Unione Europea, non può lasciare indifferente chi oltre ad essere coinvolto quotidianamente nell'assistenza alle persone con diabete, si pone anche come attento e critico osservatore della letteratura internazionale scientifica. Molto, infatti, di quanto stabilito in tale

documento pare agli occhi di chi scrive non sostenibile né sulla base della esperienza clinica né dalla cosiddetta medicina basata sulle evidenze.

I dati della letteratura

Esistono pochi dati, nella letteratura scientifica, che dimostrino un'augmentata incidenza di incidenti automobilistici gravi e di decessi o invalidità permanenti derivanti dalla guida di persone con diabete. La relazione tra incidenti della strada e ipoglicemie resta controversa. Molti studi, alcuni dei quali ormai datati, non hanno rilevato un reale incremento del rischio relativo di incidenti stradali nei soggetti diabetici, anche insulinotrattati (1-7); alcuni, addirittura, hanno rilevato una riduzione del rischio in questa popolazione (8-10), che si ipotizza essere legata a una maggiore prudenza da parte delle persone con diabete proprio per l'accresciuta consapevolezza (derivante da controlli diabetologici regolari e da un'adeguata educazione terapeutica) del problema (11); è peraltro possibile che l'interpretazione di tale dato statistico debba tener conto di un "bias" legato al fatto che le persone diabetiche più a rischio potrebbero avere meno probabilità di guidare (per limiti imposti dalla legge o per autoesclusione dalla guida).

Studi più recenti hanno riscontrato come le ipoglicemie, nei soggetti con diabete di tipo 1, risultino un fattore di rischio d'incidenti o infrazioni del codice della strada, rispetto alla popolazione generale (12-14). I dati indicherebbero peraltro un aumento significativo del rischio d'incidenti complessivi (con danno ai veicoli), ma molto più dubbio per quelli gravi con rilevanti conseguenze per le persone (7). In molti casi, la dimostrazione di una peggiore performance alla guida delle persone con diabete è stata dimostrata attraverso l'utilizzo di modelli sperimentali, quali simulatori di guida. Talora, è stato anche documentato come le persone che andavano incontro a ipoglicemia nel corso di questi esperimenti ne sottovalutassero la gravità potenziale, decidendo (se asintomatici) di proseguire la simulazione, invece che "fermare il veicolo" (12,15).

Pur non esistendo studi randomizzati e controllati in proposito (che forniscono, in medicina, il massimo livello di evidenza di una relazione "causa-effetto"), i dati disponibili evidenziano una differenza sostanziale, indicando un incremento del rischio di incidenti stradali per le persone con diabete di tipo 1. Del tutto differente è il discorso per il diabete di tipo 2, riguardante la stragrande maggioranza delle persone con diabete; gli studi condotti fino a ora non hanno documentato, per questi individui, un rischio significativamente aumentato rispetto alla popolazione generale, anche in caso di terapia insulinica (4,13,16).

Occorre anche considerare come negli ultimi anni si siano rese disponibili sulfoniluree con una durata d'azione più breve rispetto a quelle utilizzate in passato (17), nonché analoghi insulinici più maneggevoli, con

profili farmacocinetici più vantaggiosi e una riduzione del rischio di ipoglicemia rispetto all'insulina umana (18-19); è pertanto ipotizzabile che se gli studi citati venissero ripetuti ai giorni nostri mostrerebbero con ulteriore forza l'assenza di differenze di rischio di gravi incidenti stradali conseguenti a ipoglicemie, rispetto ai soggetti non diabetici.

Le ipoglicemie rappresentano una complicanza piuttosto comune per tutte le persone affette da diabete, se in trattamento con farmaci ipoglicemizanti (orali o per via iniettiva); le ipoglicemie gravi, definibili sulla base della necessità dell'intervento di altre persone, sono decisamente meno frequenti, riguardando soggetti con diabete di tipo 1 con una frequenza circa 10 volte superiore rispetto a quelli con diabete di tipo 2 (20-28).

In alcune segnalazioni è stata certamente documentata la presenza di ipoglicemia nei momenti che hanno preceduto collisioni fatali; spesso, inoltre, l'analisi retrospettiva delle glicemie dei 3 mesi precedenti l'evento, memorizzate sul glucometro con il quale questi soggetti effettuavano il loro automonitoraggio domiciliare, ha rilevato numerosi episodi ipoglicemici, alcuni dei quali gravi (29). Questa e altre osservazioni hanno indotto vari esperti a sostenere come, tra le persone con diabete di tipo 1, esista un sottogruppo apparentemente più pronò allo sviluppo di ipoglicemie durante la guida, e quindi maggiormente predisposto a restare coinvolto in incidenti; queste persone non risulterebbero individuabili tanto con l'analisi del compenso glicemico complessivo (effettuato con la misurazione periodica dei livelli di emoglobina glicata [HbA1c], indice della media delle glicemie nei 2 mesi precedenti), quanto piuttosto con la valutazione da parte del diabetologo (visiva o con l'ausilio di appositi software) della loro "variabilità glicemica" intra e intergiornaliera; è infatti possibile che un soggetto diabetico possa presentare livelli normali di HbA1c derivanti dalla media di estreme escursioni glicemiche nell'arco della giornata, da valori molto alti a ipoglicemie severe (30). Questo sottogruppo di individui può essere agevolmente identificato dal Diabetologo curante, che può assumere le opportune contromisure quali rivedere l'educazione del paziente su come evitare e gestire le ipoglicemie, intensificare i controlli glicemici domiciliari, modificare la terapia o porre obiettivi glicemici meno ambiziosi, talvolta anche solo temporaneamente (31-33). È infatti opinione condivisa che nei soggetti a rischio di ipoglicemia, o che svolgono attività occupazionali in grado di porre loro stessi o terzi in condizioni di pericolo come conseguenza di episodi ipoglicemici, sia corretto "accontentarsi" di obiettivi di compenso del diabete meno aggressivi. Altri sottogruppi di individui nei quali è stata registrata un'augmentata frequenza d'incidenti automobilistici sono quelli già con precedenti in tal senso (29), con target terapeutici per la correzione dell'iperglicemia troppo ambiziosi (34), con episodi ipoglicemici ricorrenti in anamnesi (14,34-38) o con ipoglicemie asintomatiche

(c.d. "hypoglycemia unawareness"), riguardanti perlopiù soggetti con diabete di tipo 1 di lunga durata e in compenso mediocre (39-41). Tali sottogruppi costituiscono nel complesso una minoranza, rispetto a tutti i soggetti con diabete.

Secondo autorevoli esperti, l'aumento del rischio di incidenti, considerando complessivamente i soggetti insulinottrattati, sarebbe per gran parte (se non interamente) determinato dall'inclusione nelle valutazioni statistiche di soggetti appartenenti a tali sottogruppi, escludendo i quali si osserverebbe una normalizzazione del rischio rispetto alla popolazione generale (42).

Pur rilevando come i dati attualmente disponibili spingano ad affermare che gli incidenti sono più frequenti nelle persone con diabete di tipo 1, rispetto a controlli (13-14), occorre poi ricordare come sia stato calcolato che tale aumento del rischio corrisponde a circa la metà di quello associato ad altre condizioni cliniche, quali la sindrome da deficit di attenzione e iperattività (43), la sindrome delle apnee ostruttive del sonno - OSAS (44) o un'anamnesi positiva per etilismo (45), per le quali non esiste attualmente una normativa che ne limiti l'autorizzazione alla guida.

Allo stesso modo, non vi sono limitazioni riguardanti soggetti in terapia con altri farmaci associati a un aumento del rischio d'incidenti, quali benzodiazepine, ipnoinducenti, analgesici maggiori o antinfiammatori (46).

L'impatto potenziale delle ipoglicemie sulle funzioni cognitive e la reattività di un guidatore diabetico sono fuori discussione, così com'è del tutto condivisibile la preoccupazione di limitare il rischio d'incidenti nella popolazione attraverso un più scrupoloso controllo delle condizioni sanitarie degli individui che vogliono ottenere o rinnovare la patente di guida. Tuttavia, una rigida applicazione di normative a individui estremamente eterogenei quali quelli con diabete, senza tenere in considerazione il tipo di diabete (di tipo 1 o di tipo 2), unitamente alla mancanza di evidenze conclusive che dimostrino un significativo aumento del rischio d'incidenti nei soggetti con diabete di tipo 2 insulinottrattati (e ancor più per quelli in monoterapia con ipoglicemizzanti orali) (47), pare a molti un'imposizione eccessivamente restrittiva, discriminatoria e non basata su dati di fatto (48). Porre l'accento sulle restrizioni alla guida (con le conseguenti ripercussioni in termini lavorative e di qualità della vita) per una popolazione d'individui in rapida e continua espansione, quale quella dei soggetti con diabete di tipo 2, conseguirebbe l'effetto di ridurre l'importanza dell'approccio educativo, cardine dell'assistenza diabetologica.

Ulteriori restrizioni nella concessione e nel rinnovo delle licenze di guida, quali la riduzione della durata della validità della patente (soggetti d'età inferiore a 50 anni in buon controllo e senza complicanze, in monoterapia con sulfoniluree o glinidi) e l'obbligo di segnalazione in caso di inserimento in terapia di farmaci in gra-

do di provocare ipoglicemie non paiono pertanto giustificate sulla base delle attuali evidenze cliniche (42).

Si ritiene, inoltre, che vada chiarito, nell'interpretazione delle nuove direttive concernenti la patente di guida, se l'obbligo di segnalazione all'Ufficio Motorizzazione Civile:

- 1) di ipoglicemie gravi nelle ore di veglia;
- 2) dell'aggiunta di insulina o farmaci orali "insulino-stimolanti"

per l'adozione del provvedimento di cui all'articolo 128 del Codice della strada (vedi Gruppo 2, punti 7 e 8 del D.M. 30.11.2010), debba ricadere sul medico o sul paziente.

È responsabilità etica e legale di tutte le figure coinvolte, legislatori e diabetologi in primis, proteggere la società dalle conseguenze potenzialmente gravi derivanti dal non limitare la circolazione di quel piccolo sottogruppo di soggetti diabetici responsabile della massima quota d'incremento del rischio di incidenti stradali, ciò, peraltro, non può andare a scapito di tutte le persone in terapia con insulina o farmaci ipoglicemizzanti per un'indiscriminata applicazione di rigide restrizioni precostituite (42,49).

Sarebbe errato considerare gli incidenti stradali causati da ipoglicemia come un assiomatico "effetto di classe" inevitabile in tutte le persone diabetiche insulinottrattate. La letteratura restituisce come messaggio la necessità di responsabilizzare il team diabetologico nell'educazione alla gestione del rischio di ipoglicemie alla guida e nell'identificazione delle persone alle quali concedere la patente sulla base della loro disponibilità/abilità alla gestione proattiva di tale rischio. L'esperienza clinica quotidiana e i dati della letteratura dimostrano come il rischio riguardi soprattutto alcuni sottogruppi di soggetti, prevalentemente affetti da diabete di tipo 1, adeguatamente individuabili e tipizzabili dai Servizi di Diabetologia, in grado di assumere le opportune contromisure educative e terapeutiche (31-33,50-51) e in caso d'insuccesso, di segnalare all'Ufficio Motorizzazione Civile l'aumentato rischio di episodi ipoglicemici. L'identificazione (clinica, anamnestiche e biochimica) e la sospensione (temporanea o definitiva) dalla guida di questi individui, appartenenti a sottogruppi particolarmente vulnerabili, sortirebbe risultati più efficaci di riduzione degli incidenti causati da ipoglicemie, evitando un'ingiustificata discriminazione nei confronti delle diverse migliaia di persone trattate con insulina o con sulfoniluree in compenso glicemico stabile e senza precedenti incidenti alla guida (14,29,42).

BIBLIOGRAFIA

1. Songer TJ, LaPorte RE, Dorman JS, Orchard TJ, Cruickshanks KJ, Becker DJ et al. Motor vehicle accidents and IDDM. *Diabetes Care* 11: 701-07, 1988;
2. Stevens AB, Roberts M, McKane R, Atkinson AB, Bell PM, Hayes JR. Motor vehicle driving among diabetics

- taking insulin and non-diabetics. *British Medical Journal* 299(6699): 591-95, 1989;
3. MacLeod KM. Diabetes and driving: towards equitable, evidence based decision making. *Diabetic Medicine* 16: 282-90, 1999;
 4. McGwin G, Jr., Sims RV, Pulley L, Roseman JM. Diabetes and automobile crashes in the elderly. A population-based case-control study. *Diabetes Care* 22(2): 220-27, 1999;
 5. Laberge-Nadeau C, Dionne G, Ekoé JM, Hamet P, Desjardins D, Messier S et al. Impact of diabetes on crash risks of truck-permit holders and commercial drivers. *Diabetes Care* 23(5): 612-17, 2000;
 6. Kennedy R, Henry J, Chapman A, Nayar R, Grant P, Morris A. Accidents in patients with insulin-treated diabetes: increased risk of low-impact falls but not motor vehicle crashes—a prospective register based study. *The Journal of Trauma* 52: 660-66, 2002;
 7. Lonnen KF, Powell RJ, Taylor D, Shore AC, MacLeod KM. Road traffic accidents and diabetes: insulin use does not determine risk. *Diabetic Medicine* 25: 578-84, 2008;
 8. Ysander L. Diabetic motor-vehicle drivers without driving-license restrictions. *Acta Chirurgica Scandinavica Supplementum* 409: 45-53, 1970;
 9. Eadington DW, Frier BM. Type 1 diabetes and driving experience: an eight-year cohort study. *Diabetic Medicine* 6(2): 137-41, 1989;
 10. Mathiesen B, Borch-Johnsen K. Diabetes and accident insurance. A 3-year follow-up of 7,599 insured diabetic individuals. *Diabetes Care* 20(11): 1781-84, 1997;
 11. Graveling AJ, Warren RE, Frier BM. Hypoglycaemia and driving in people with insulintreated diabetes: adherence to recommendations for avoidance. *Diabetic Medicine* 21: 1014-19, 2004;
 12. Clarke WL, Cox DJ, Gonder-Frederick LA, Kovatchev B. Hypoglycemia and the decision to drive a motor vehicle by persons with diabetes. *Journal of the American Medical Association* 282: 750-54, 1999;
 13. Cox DJ, Penberthy JK, Zrebiec J, Weinger K, Aikens JE, Frier B et al. Diabetes and driving mishaps: frequency and correlations from a multinational survey. *Diabetes Care* 26: 2329-34, 2003;
 14. Cox DJ, Ford D, Gonder-Frederick L, Clarke W, Mazze R, Weinger K et al. Driving mishaps among individuals with type 1 diabetes: a prospective study. *Diabetes Care* 32: 2177-80, 2009;
 15. Cox DJ, Gonder-Frederick LA, Kovatchev BP, Clarke WL. Self-treatment of hypoglycemia while driving. *Diabetes Research and Clinical Practice* 54(1): 17-26, 2001;
 16. Koepsell TD, Wolf ME, McCloskey L, Buchner DM, Louie D, Wagner EH et al. Medical conditions and motor vehicle collision injuries in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society* 42(7): 695-700, 1994;
 17. Harrower AD. Comparative tolerability of sulphonylureas in diabetes mellitus. *Drug Safety* 22(4): 313-20, 2000;
 18. Hermansen K, Fontaine P, Kukolja KK, Peterkova V, Leth G, Gall MA: Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 47: 622-29, 2004;
 19. Ashwell SG, Amiel SA, Bilous RW, Dashora U, Heller SR, Hepburn DA et al. Improved glycaemic control with insulin glargine plus insulin lispro: a multicentre, randomized, cross-over trial in people with type 1 diabetes. *Diabetic Medicine* 23: 285-92, 2006;
 20. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine* 329: 977-86, 1993;
 21. Bell DS, Yumuk V. Frequency of severe hypoglycaemia in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus treated with sulfonylureas or insulin. *Endocrine Practice* 3: 281-83, 1997;
 22. Miller CD, Phillips LS, Ziemer DC, Gallina DL, Cook CB, El-Kebbi IM. Hypoglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Archives of Internal Medicine*. 161: 1653-59, 2001;
 23. Kovatchev BP, Cox DJ, Gonder-Frederick L, Clarke WL. Methods for quantifying self-monitoring blood glucose profiles exemplified by an examination of blood glucose patterns in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Technology & Therapeutics* 4(3): 295-303, 2002;
 24. Gill G, Durston J, Johnston R, MacLeod K, Watkins P. Insulin-treated diabetes and driving in the UK. *Diabetic Medicine* 19(6): 435-39, 2002;
 25. Harsch IA, Stocker S, Radespiel-Tröger M, Hahn EG, Konturek PC, Ficker JH et al. Traffic hypoglycaemias and accidents in patients with diabetes mellitus treated with different antidiabetic regimens. *Journal of Internal Medicine* 252(4): 352-60, 2002;
 26. Henderson JN, Allen KV, Deary IJ, Frier BM. Hypoglycaemia in insulin-treated Type 2 diabetes: frequency, symptoms and impaired awareness. *Diabetic Medicine* 20: 1016-21, 2003;
 27. Cundy T, Drury P. Insulin-treated diabetes and driving in the UK. *Diabetic Medicine* 20(2): 168, 2003;
 28. Zammitt NN, Frier BM. Hypoglycemia in type 2 diabetes: pathophysiology, frequency, and effects of different treatment modalities. *Diabetes Care* 28: 2948-61, 2005;
 29. Cox DJ, Kovatchev BP, Anderson SM, Clarke WL, Gonder-Frederick LA. Type 1 Diabetic Drivers With and Without a History of Recurrent Hypoglycemia-Related Driving Mishaps: Physiological and performance differences during euglycemia and the induction of hypoglycemia. *Diabetes Care* 33: 2430-35, 2010;
 30. Cox DJ, Kovatchev B, Vandecar K, Gonder-Frederick L, Ritterband L, Clarke W. Hypoglycemia preceding fatal car collisions. *Diabetes Care*. 29(2): 467-68, 2006;
 31. Fanelli CG, Epifano L, Rambotti AM, Pampanelli S, Di Vincenzo A, Modarelli F et al. Meticulous prevention of hypoglycaemia normalises the glycemic thresholds and magnitude of most of the neuroendocrine responses to, symptoms of, and cognitive function during hypoglycaemia in intensively treated patients with short-term IDDM. *Diabetes* 42: 1683-89, 1993;
 32. Cranston, I, Lomas, J, Maran, A, Macdonald, I, Amiel, SA. Restoration of hypoglycaemia awareness in patients with long-duration insulin-dependent diabetes and a history of hypoglycaemia without warning. *Lancet* 344: 283-87, 1994;
 33. Dagogo-Jack, S, Rattararsarn, C, Cryer, PE. Reversal of hypoglycaemia unawareness but not defective counter-regulation in IDDM. *Diabetes* 43: 1426-34, 1994;
 34. Redelmeier DA, Kenshole AB, Ray JG. Motor vehicle crashes in diabetic patients with tight glycemic control: a population-based case control analysis. *PLoS Medicine* 6(12): e1000192, 2009;
 35. MacLeod KM, Hepburn DA, Frier BM. Frequency and morbidity of severe hypoglycaemia in insulin-treated diabetic patients. *Diabetic Medicine* 10(3): 238-45, 1993;
 36. Mühlhauser I, Overmann H, Bender R, Bott U, Berger M. Risk factors of severe hypoglycaemia in adult patients with type I diabetes—a prospective population based study. *Diabetologia* 41: 1274-82, 1998;

37. ter Braak EW, Appelman AM, van de Laak M, Stolk RP, van Haften TW, Erkelens DW. Clinical characteristics of type 1 diabetic patients with and without severe hypoglycaemia. *Diabetes Care* 23: 1467-71, 2000;
38. Ginde AA, Pallin DJ and Camargo CA, Jr. Hospitalization and Discharge Education of Emergency Department Patients With Hypoglycemia. *The Diabetes Educator*. 34: 683-91, 2008;
39. Gold AE, MacLeod KM, Frier BM. Frequency of severe hypoglycemia in patients with type 1 diabetes with impaired awareness of hypoglycemia. *Diabetes Care* 17: 697-703, 1994;
40. Gold AE, MacLeod KM, Deary IJ, Frier BM. Hypoglycemia-induced cognitive dysfunction in diabetes mellitus: effect of hypoglycemia unawareness. *Physiology & Behavior* 58: 501-11, 1995;
41. Frier BM. Hypoglycemia and driving performance. *Diabetes Care*. 23(2): 148-50, 2000;
42. MacLeod K. Diabetes and driving: towards equitable, evidence-based decision making. *Diabetic Medicine* 16: 282-90, 1999;
43. Cox DJ, Merkel RL, Kovatchev BP, Seward R. Effect of stimulant medication on driving performance of young adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a preliminary double-blind placebo controlled trial. *Journal of Nervous and Mental Disease* 188: 230-234, 2000;
44. Teran-Santos J, Jimenez-Gomez A, Cordero-Guevara J: The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents: Cooperative Group Burgos-Santander. *New England Journal of Medicine* 340: 847-51, 1999;
45. Harwood HJ, Fountain D, Livermore G: Economic costs of alcohol abuse and alcoholism. *Recent Developments in Alcoholism* 14: 307-30, 1998;
46. Engeland A, Skurtveit S, Mørland J. Risk of road traffic accidents associated with the prescription of drugs: a registry-based cohort study. *Annals of Epidemiology* 17(8): 597-602, 2007;
47. Hemmelgarn B, Lévesque LE, Suissa S. Anti-diabetic drug use and the risk of motor vehicle crash in the elderly. *Canadian Journal of Clinical Pharmacology* 13(1): e112-20, 2006;
48. Marrero D, Edelman S. Hypoglycemia and driving performance: a flashing yellow light? *Diabetes Care* 23(2): 146-47, 2000;
49. Mawby M. Time for law to catch up with life. *Diabetes Care* 20(11): 1640-41, 1997;
50. Cox DJ, Gonder-Frederick LA, Julian DM, Clarke WL: Long-term follow-up evaluation of blood glucose awareness training. *Diabetes Care* 17: 1-5, 1994;
51. Cox DJ, Gonder-Frederick LA, Polonsky WH, Schlundt DG, Kovatchev BP, Clarke WL: Blood glucose awareness training (BGAT-II: long-term benefits). *Diabetes Care* 24: 637-42, 2001;

Angelo Cocchia
ang.co@alie.it

Commento

A corollario della esaustiva e compiuta analisi descritta nella "Relazione AMD al D.M. 30/11/2010", andrebbe anche tenuto presente che, specificamente nei diabetici di tipo 2, l'impiego di analoghi basali dell'Insulina (Glargine o Detemir) comporta un minore rischio di ipoglicemia grave rispetto all'utilizzo di Insulina Umana Rapida oppure NPH.

Infatti, numerosi studi più o meno recenti, prevalentemente trials randomizzati, sia in aperto che in doppio cieco, confermano che i pazienti in trattamento con analogo basale di insulina incorrono in episodi di ipoglicemia con frequenza ed intensità significativamente minori in confronto al gruppo in trattamento con insulina umana NPH. Tale differenza raggiunge la significatività statistica sia per Glargine che per Detemir e persiste anche quando tali farmaci sono confrontati con analoghi rapidi dell'insulina.

Per tale motivo, potrebbe essere opportuno considerare Glargine e Detemir alla stregua di "insuline che di norma non causano ipoglicemie severe" e, pertanto, suggerire di inserire il trattamento con queste Insuline - quando NON siano utilizzate in associazione con Sulfaniluree, Glinidi, Insulina Umana oppure Analoghi rapidi dell'insulina - nel punto 4) e punto 6) dell'allegato II del Decreto 30-11-2010 (vale a dire nei punti che si riferiscono ai diabetici in trattamento con FARMACI CHE NON INDUCONO IPOGLICEMIE GRAVI).

BIBLIOGRAFIA

1. Yki-Jarvinen H et al. *Diabetes Care* 2000; 23:1130-6
2. Fritsche A et al. *Ann Intern Med* 2003; 138:952-9
3. Riddle MC et al. *Diabetes Care* 2003;26:3080-6
4. Massi Benedetti M et al. *Horm Metab Res* 2003; 35:189-96
5. Rosenstock J et al. *Diabetes Care* 2005;28:950-5
6. Janka HU et al. *Diabetes Care* 2005;28:254-9
7. Hermansen K et al. *Diabetes Care* 2006; 29:1269-74
8. Yki-Jarvinen H, *Diabetologia* 2006; 49: 442-51
9. Lüddecke HJ et al. *Diab Obes Metab* 2006; 9: 428-34
10. Bretzel RG et al. *Lancet* 2008; 371: 1073-84



**ASSOCIAZIONE
MEDICI
DIABETOLOGI**

Affiliata IDF - International Diabetes Federation

La rete di ricerca



PIEMONTE

- L. Gentile, E. Repetti - Asti
- F. Travaglio - Biella
- G. Bargero, B. Ghezzi - Casale Monferrato
- C. B. Giorda, E. Nada - Chieri
- A. Chiambretti, R. Fomengo - Chivasso
- G. Magro - Cuneo
- M. Comoglio, R. Manti - Moncalieri
- A. Ozzello, D. Gaia - Pinerolo
- M. Carlini, A. Biatto - Torino
- L. Monge, G. Boffano - Torino

LOMBARDIA

- R. Trevisan, A. Corsi - Bergamo
- U. Valentini - Brescia
- G. Orsenigo, A.A. Beretta - Como
- N. Musacchio, A. Lovagnini Scher - Cusano Milanino
- G. Marelli, G. Pinelli - Desio
- A. Mastropasqua, P. Marengo - Garbagnate Milanese
- L. Scianguola, A. Ciucci - Mariano Comense
- P. Tatti, D. Bloise - Marino
- G. Testori, P. Rampini - Milano
- C. Invitti, A. Girola - Milano
- G. Mariani, P. Bollati - Milano
- P. Desenzani - Montichiari

VENETO

- A. Pianta, G.P. Beltramello - Bassano del Grappa
- D. Fedele, A. Lapolla - Padova
- F. Mollo - Rovigo
- M. Orrasch - Treviso
- A. Basso - Vicenza

FRIULI VENEZIA GIULIA

- M. Velussi - Montalcone
- G. Zanette, P. U. Volsi - Pordenone
- R. Carretta, R. Candido - Trieste
- M.A. Pellegrini, C. Noacco - Udine

LIGURIA

- A. Corsi, P. Ponzani - Arenzano
- G. Viviani, A. Durante - Genova
- L.A. De Giorgio, S. Carro - La Spezia
- R. Sturaro, M. Raffa - San Remo
- L. Lione, S. Brega - Savona

EMILIA ROMAGNA

- E. Manicardi - Correggio
- V. Manicardi, M. Michelini - Montecchio Emilia

TOSCANA

- C. Baggione, T. Pedone - Firenze
- M. Rossi, G. Sabbatini - Grosseto
- F. Galeone, A. Magiari - Pescoia
- R. Miccoli, G. Daniele - Pisa
- A. Arcangeli, A. Sergi - Prato

MARCHE

- M. Boemi, L. Lanari - Ancona
- P. Fogliani, E. Tortato - Fermo
- G. Vespasiani, M. Sant'Angelo - San Benedetto del Tronto

LAZIO

- R. Amoretti, F. Massimiani - Roma
- F. Chiaramonte - Roma
- F. Falluca - Roma
- S. Gambardella - Roma
- S. Leotta, C. Suraci - Roma

ABRUZZO

- P. Di Berardino, V. Montani - Atri
- J. Grosso, F. De Marco - Castel di Sangro
- E. D'Ugo, M. Squadrone - Gissi
- R. Iannarelli, F. Lattanzio - L'Aquila
- M. Pupillo, D. Antenucci - Lanciano
- A. Consoli, M. Taraborrelli - Pescara

CAMPANIA

- A. Aiello, M. Cristofaro - Campobasso
- G. Congiliano, A. Longobardi - Napoli
- S. Gentile, G. Guarino - Napoli
- E. De Feo, M. Piscopo - Napoli
- S. Turco, B. Capaldo - Napoli
- P. Catatola, P. Mermoli - Salerno

PUGLIA

- N. Tota, L. Matera - Bari
- M. Cignarelli, O. La Macchia - Foggia
- V. Majellaro - Giovinazzo
- S. De Cosmo, A. Rausedo - S. Giovanni Rotondo
- S. Albano, A.F. Braione - Taranto
- De Candia - Barletta

BASILICATA

- A. Venezia, G. Copetta - Matera

CALABRIA

- D. Mannino, R. Monteleone - Reggio Calabria
- G. Perrone, D. Cannizzaro - Reggio Calabria
- G. Pipicelli, R.G. Guarnieri - Soverato

SICILIA

- V. Borzi, C. Sgroi - Catania
- M. Di Mauro, L. Indelicato - Catania
- D. Cucinotta, L. Giorgianni - Messina
- P. Pata, T. Mancuso - Messina
- A. Tribulato - Modica

SARDEGNA

- L. Carboni, M.G. Murtas - Cagliari
- M. Songini, M.B. Carboni - Cagliari
- A. Corda - Iglesias
- A. Gigante, C. Clausi - Nuoro

Newsletter n. 11 febbraio 2011

Carissimi, lo scopo di questa newsletter è quello di fare il punto sull'attività della Rete, sull'andamento dei vari studi centro per centro e di presentarvi alcune novità di rilievo.

VISIONE DI INSIEME

Di seguito vi mostriamo tre grafici che riportano l'attività totale di tutti i centri della Rete per tutti gli studi in corso.

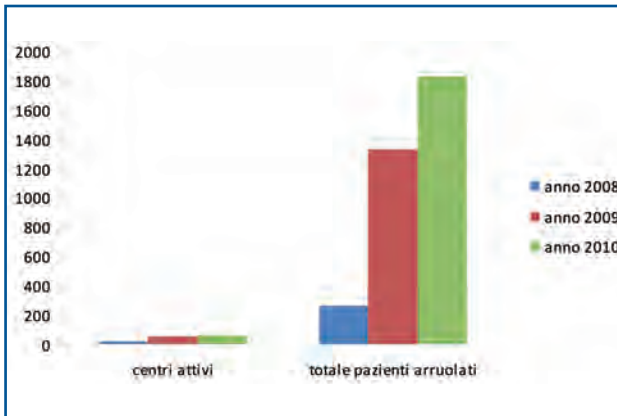
Il primo grafico riguarda l'incremento totale dei pazienti inclusi negli studi dal 2008 al 2010.



Il secondo riguarda il numero dei centri che hanno contribuito e che contribuiscono attivamente alla crescita della Rete.

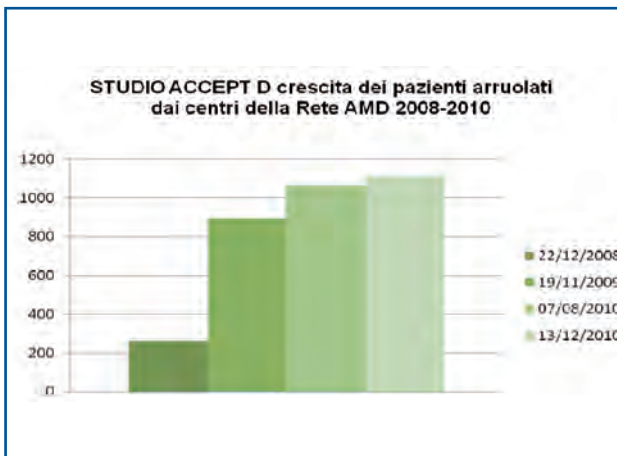


Il terzo è di relazione tra i centri attivi ed il totale dei pazienti arruolati nei tre anni.



STUDIO ACCEPT-D

Vi presentiamo i grafici relativi all'andamento dell'arruolamento dal 2008 a fine 2010



Di seguito trovate il grafico che mette in relazione il numero di pazienti richiesti ad inizio studi e quelli effettivamente arruolati dai centri migliori

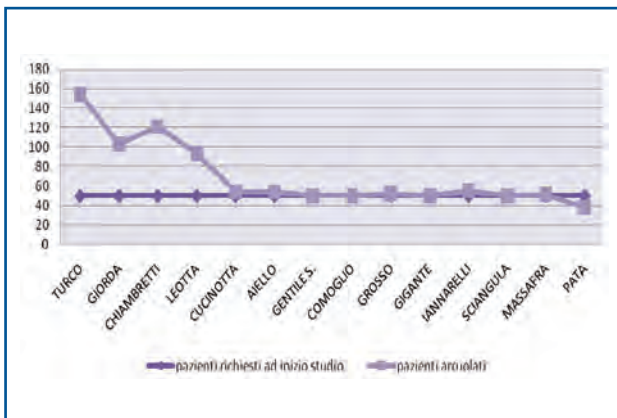
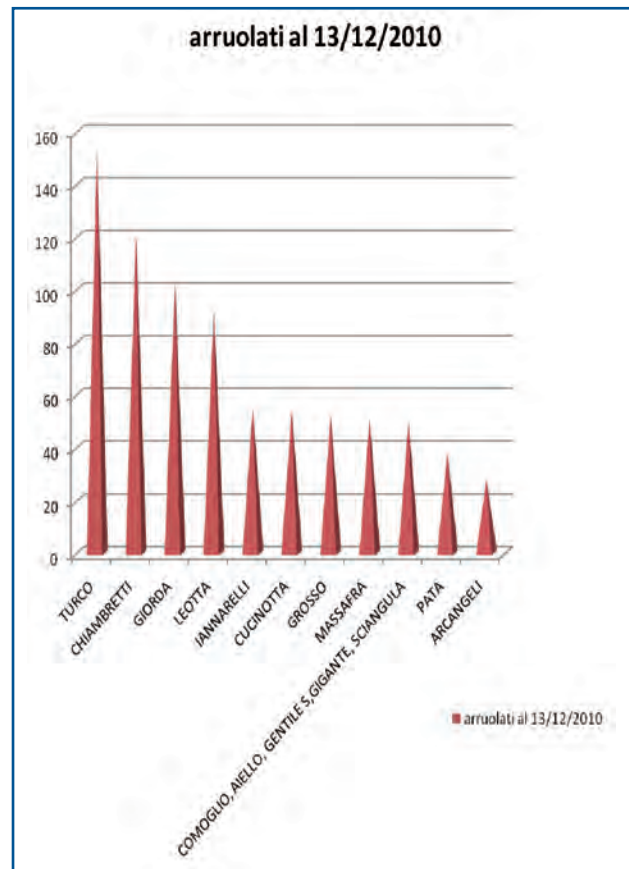


Grafico sui best performers al 13/12/2010

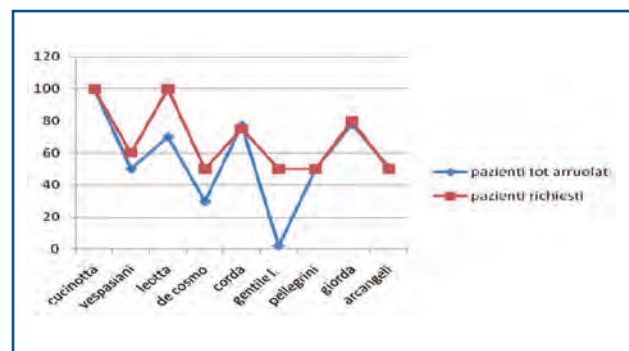


STUDIO BETA DECLINE

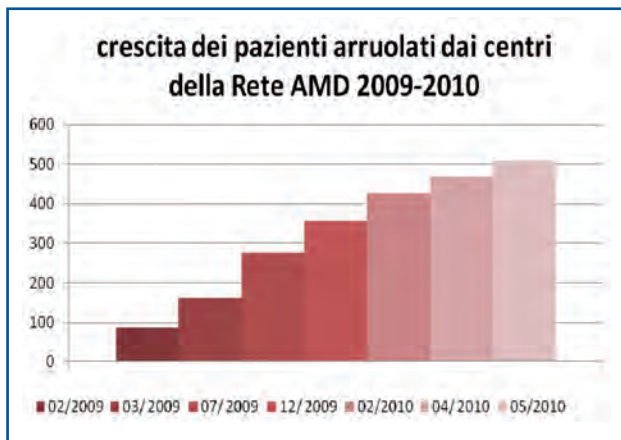
A metà 2010 si è concluso l'arruolamento raggiungendo il numero di pazienti atteso, a questo proposito si esprime un particolare ringraziamento per l'impegno dimostrato ai centri coinvolti.

In questo momento ci si trova nella fase delle visite di follow up a 2 anni che prevede il richiamo dei pazienti arruolati e la raccolta dati senza prelievi centralizzati.

Vi presentiamo di seguito il grafico che evidenzia il numero di pazienti richiesti ad ogni Servizio ad inizio studio e quelli effettivamente arruolati.



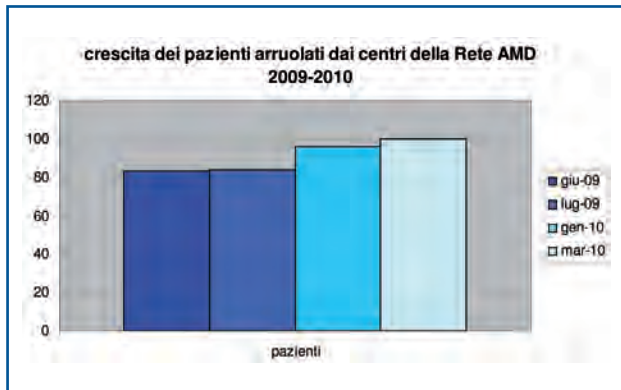
Di seguito il grafico che evidenzia l'andamento dell'arruolamento nel tempo



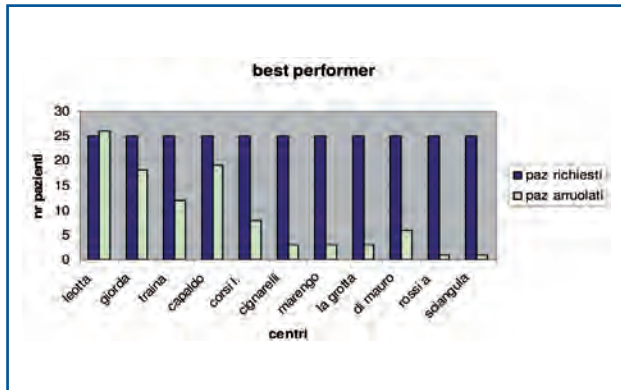
STUDIO ARRIVE

Stanno proseguendo i contatti telefonici e le visite annuali come previsto dal protocollo. A maggio 2010 si è concluso l'arruolamento.

Di seguito si evidenzia l'andamento dell'arruolamento da inizio studio.



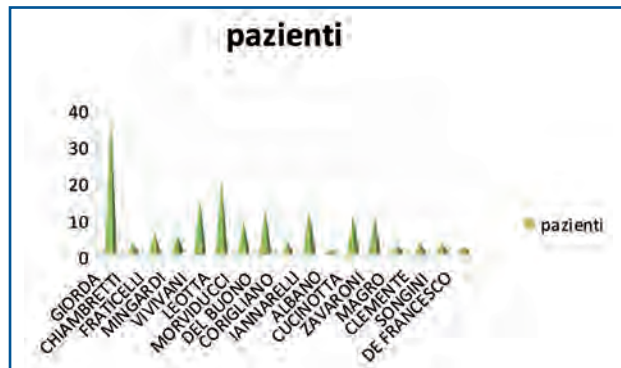
Il grafico seguente mette in evidenza i best performers evidenziando anche i discostamenti tra pazienti richiesti e pazienti effettivamente arruolati.



STUDIO SUBITO!DE

Lo studio ormai è stato approvato nella gran parte dei Comitati Etici e si sta arruolando attivamente.

Ad oggi la situazione dell'andamento globale è rappresentata dal seguente grafico.



Vi chiediamo uno sforzo per la riuscita di tale studio che vi ricordiamo è di facilissima esecuzione e permette ad AMD di "acquisire" forza nell'ambito della Ricerca.

IMPORTANTI NOVITÀ

SUBITO TRIAL

L'importantissimo SUBITO TRIAL è nelle fasi di elaborazione, tutto il Centro Studi Ricerche sta lavorando attivamente. Ad oggi si sta valutando, nell'ambito dell'intervento precoce del diabete tipo 2, se proporre uno studio randomizzato con un algoritmo predefinito oppure uno studio per la definizione del miglior farmaco con cui intervenire per ritardare la secondary failure. Il protocollo prescelto sarà inviato per la valutazione a revisori esperti internazionali.

AUDIT SUBITO

È stato inviato ad un'autorevole rivista internazionale un paper sul Subito Audit e sulle analisi emerse, lavoro che verrà pubblicato anche sul Giornale AMD, in italiano.

In allegato alla mail di questa newsletter trovate due grafici in pdf che riassumono il messaggio chiave delle analisi dello studio.

COMUNICAZIONE AI DATA MANAGER

Sulla base di quanto esplicitato nei vostri contratti per ogni singolo studio, vi ricordiamo che vi dovete "autogestire" nella richiesta della fatturazione in base al numero dei pazienti arruolati alle scadenze previste. La contabilità dei pazienti e delle visite effettuate spetta a voi, NON alla Segreteria AMD, la quale esercita solo un'azione di controllo. Vi ricordiamo che i pagamenti delle tranche degli anni successivi verranno effettuati sulla

base del totale dei pazienti realmente inclusi per cui si devono attendere tutte le visite di tutti i pazienti inclusi.

Noi da parte nostra restiamo comunque a disposizione per suggerimenti o necessità.

Nel ringraziarvi per il contributo dato, vi auguriamo buon lavoro e avanti così!

Carlo B. Giorda
Elisa Nada

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, 2011;14:70



Rubrica di
commento agli articoli
della letteratura scientifica
che si riferiscono a temi
trattati in questo fascicolo

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

Efficacia dell'automonitoraggio glicemico strutturato nel diabete di tipo 2: studio STeP

Aprile 2011 – Come noto, esistono pochi studi che documentino l'utilità dell'automonitoraggio glicemico nelle persone con diabete di tipo 2 non trattate con insulina: un aspetto cruciale, in un'epoca nella quale la crescente diffusione della patologia e la contemporanea necessità di razionalizzare le spese della sua gestione richiedono evidenze di efficacia che ne giustifichino l'utilizzo. Un elemento più volte sottolineato è il fatto che, nella maggior parte dei casi, le rilevazioni glicemiche non vengono adeguatamente utilizzate per modificare l'alimentazione, l'attività fisica o la terapia farmacologica. Tale problema riguarda certamente l'attività clinica, ma spesso ha connotato anche il disegno degli studi clinici che si sono poi rivelati deludenti nei loro esiti. Il paziente è in grado di eseguire un adeguato automonitoraggio? Qual è la frequenza ideale dei controlli, anche in relazione alle limitazioni imposte dai rimborsi dei vari sistemi sanitari o assicurativi? Chi lo effettua possiede la convinzione sufficiente per apportare le opportune modifiche al proprio stile di vita o al proprio regime terapeutico (in caso di risultati insoddisfacenti), anche qualora ciò comporti l'introduzione dell'insulina? E per quanto riguarda chi lo ha in cura, vi sono risorse sufficienti (in termini di tempo e di energie) per un'accurata valutazione dei profili registrati? Sono alcune delle domande che rendono complicato fornire dati conclusivi su questo argomento.

Alcune risposte giungono dallo studio STeP (Structured Testing Program), i cui risultati sono stati da poco pubblicati dal Dott. William H. Polonsky (San Diego, California - USA) e coll. su *Diabetes Care* (1). Nell'ambito di questo trial, condotto per 12 mesi presso 34 centri statunitensi, 483 soggetti con diabete di tipo 2 (HbA1c media: 8,9%) sono stati randomizzati tra un gruppo di controllo attivo, che prevedeva l'educazione dei soggetti a utilizzare il proprio glucometro sulla base delle informazioni ricevute dal Curante, e un gruppo di autocontrollo strutturato, nel quale pazienti e medici condividevano la trascrizione dei valori misurati su un registro cartaceo organizzato in modo da agevolare l'analisi dei risultati e dei pattern delle glicemie; questi individui dovevano effettuare, per 3 giorni consecutivi, un profilo costituito da 7 rilevazioni glicemiche (a digiuno, prima e 2 ore dopo i 3 pasti principali), nei giorni immediatamente precedenti la visita di controllo. Il grado di coinvolgimento dei pazienti era particolarmente elevato, prevedendo la loro educazione a interpretare i

pattern glicemici osservati per modificare il grado di attività fisica, le dimensioni delle porzioni e la composizione dei pasti. Nel corso delle visite, poi, venivano concordate le opportune variazioni allo schema farmacologico. I risultati mostrano una riduzione dei livelli di HbA1c (endpoint principale dello studio) già dello 0,9% nel gruppo di controllo attivo, potenziata ulteriormente di 0,3-0,5 punti percentuali (a seconda della tecnica statistica utilizzata) nei pazienti dell'automonitoraggio strutturato ($p = 0,04$ all'analisi in "intention-to-treat"; $p < 0,003$ a quella per protocollo, più adatta a valutare i soggetti effettivamente aderenti allo schema consigliato). Come prevedibile, un numero significativamente maggiore di soggetti del gruppo dell'autocontrollo strutturato ha ricevuto indicazioni ad apportare modificazioni alla propria terapia, indipendentemente dai livelli basali di emoglobina glicata (76 vs. 28%; $p < 0,0001$); entrambi i gruppi, inoltre, hanno mostrato un miglioramento significativo del grado di benessere soggettivo ($p < 0,0001$), imputabile certamente alla soddisfazione derivante dal vedere i propri sforzi premiati (e quindi da una maggiore responsabilizzazione). Il consumo di strisce reattive, infine, non è risultato superiore a quello standard, prevedendo unicamente una maggior razionalizzazione del loro impiego.

Come ben sottolineato dal Dott. Irl B. Irsch, nell'editoriale di accompagnamento all'articolo (2), la buona notizia deriva dalla prova che la collaborazione tra un paziente ben motivato e un Clinico coinvolto e interessato può portare a risultati altamente soddisfacenti, con il solo ausilio delle terapie disponibili e di uno strumento cartaceo, e quindi alla portata di tutti. Quella cattiva, dal fatto che si continuano a dedicare tempo, energie e denaro per valutare l'impatto dell'automonitoraggio sulla gestione del diabete di tipo 2, mentre si sottovaluta cronicamente (nella routine clinica, lontana dalle condizioni sperimentali) come poter migliorare i nostri sistemi assistenziali in modo da permettere al medico di dedicare le necessarie risorse di tempo e di infrastrutture all'analisi dei risultati, in quest'epoca di efficientismo clinico e di ricerca di incrementi della produttività. Tra le possibili soluzioni avanzate, un maggiore utilizzo delle risorse messe a disposizione dalla tecnologia per l'educazione e l'assistenza ai pazienti (web e applicazioni degli smart-phone), ma anche delle visite di gruppo, degli educatori diabetologici e delle collaborazioni "tra pari" dei pazienti stessi.

1. *Diabetes Care*. 2011;34(2):262-267.
2. *Diabetes Care*. 2011;34(2):527-528.

Subito News

Inerzia clinica

Possibile causa del fallimento della terapia insulinica sul miglioramento degli outcome cardiovascolari riportato dagli studi osservazionali

A cura di Maria Franca Mulas
U.O. Diabetologia
e Malattie Metaboliche
Ospedale San Martino Oristano
mariafranca.mulas@tiscali.it



La lettera di Carlo Giorda pubblicata su *Diabetes Research and Clinical Practice* (*Diabetes Research and Clinical Practice* 2010. Available online), fa riflettere sui cambiamenti nelle scelte terapeutiche del diabete tipo 2 e sul fallito tentativo della terapia insulinica di migliorare gli outcome cardiovascolari.

Numerosi studi RCT (UKPDS, DCCT, DCCT/EDIC, Steno2) hanno dimostrato il forte legame tra compenso glicometabolico, stress vascolari, processo aterosclerotico e una maggiore protezione dalle complicanze cardiovascolari se gli obiettivi metabolici vengono raggiunti precocemente dopo la diagnosi. La ricerca di base ha infatti dimostrato in maniera consistente che lo stress ossidativo, determinato da elevate e continue esposizioni ad alti livelli di glucosio, provoca danni cellulari irreversibili. Studi epidemiologici e trials clinici sostengono in maniera forte l'ipotesi che il controllo metabolico migliora in maniera determinante la qualità di vita riducendo la morbilità e la mortalità.

Nonostante queste evidenze, esiste un gap tra le raccomandazioni delle linee guida che suggeriscono di mantenere i livelli di HbA1c più vicini possibile ai livelli

normali e la pratica clinica. Infatti, ci sono molti esempi di pazienti lasciati in uno stato di scompenso cronico in cui la terapia insulinica viene intrapresa per valori di HbA1c > 9% senza opportuna titolazione successiva. Questo mancato adeguamento con intensificazione della terapia insulinica quando i target terapeutici non sono raggiunti in un periodo di tempo determinato è definita "inerzia clinica".

L'inerzia clinica è influenzata da fattori legati al medico, al paziente e al sistema organizzativo.

Secondo il modello di P. O'Connor (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK20513/>) i medici contribuiscono all'inerzia clinica per il 50%, i pazienti per il 30%, il sistema organizzativo **per il 20%**.

Una delle ragioni possibili ragioni di questo atteggiamento **di attesa** del medico, proposte nell'articolo, potrebbe essere il risultato di studi osservazionali che dimostrano l'associazione della terapia insulinica con outcome cardiovascolari negativi.

In realtà, è possibile che i soggetti valutati in tali studi vengano trattati con terapia insulinica solo dopo che una lunga storia di iperglicemia ha determinato un effetto metabolico negativo ("memoria metabolica"). L'insulina pertanto non è stata prescritta in modo inappropriato, bensì tardivo, e il mancato successo della terapia insulinica potrebbe essere determinato da un ritardato inizio rispetto ai target raccomandati.

La comprensione dell'inerzia clinica e lo sviluppo di tecniche che ne permettano la valutazione, quali strategie di reminders e feedback di performance per assicurare il giusto intervento terapeutico, sono necessari per garantire un miglior controllo della malattia nel tempo; ciò potrebbe comportare "un minor rischio di complicanze e riduzione dei costi sia assistenziali sia in termini di salute e qualità della vita".

Messaggio chiave

L'approccio *terapeutico con insulina* al diabete deve essere intensivo e precoce.

Call to action

“la strada giusta non è fare scendere l'emoglobina glicata quando si è già assestata su valori scadenti, ma intervenire tempestivamente e intensivamente alla diagnosi/presa in carico, per raggiungere già nei primi mesi il target di buon compenso creando in questo modo una memoria metabolica positiva”.

AMD si impegna a fare crescere la competenza clinica e organizzativa necessaria a ottenere il compenso ottimale, attraverso la migliore terapia farmacologica, l'educazione dei pazienti e l'utilizzo di indicatori di performance dei Servizi di diabetologia italiani.

Progetto Subito AMD

BIBLIOGRAFIA

1. Phillips L.S et al Clinical inertia. Ann Intern. Med 2001 nov 6:135 (9). 825-834
2. P.J.O'Connor. Improving Diabetes care by combating clinical inertia. Health Serv.Res 2005 december: 40 (6 Pt)1854-1861
3. P.J. O'Connor. Clinical Inertia and Outpatient Medical Errors
4. C.G. Giorda. Could clinical inertia in part explain the unexpected association of insulin therapy with poorer cardiovascular outcomes in observational studies on diabetes? Diab Res Clin Pract 82010).

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