

Iperglicemia nel paziente critico ospedalizzato



G. Marelli

giuseppe.marelli@pavimercate.org

U.O. Diabetologia e Malattie Metaboliche Ospedale di Desio (MB)

Consigliere Nazionale Associazione Medici Diabetologi

Parole chiave: iperglicemia, obiettivi glicemici, terapia insulinica intensiva

Key words: hyperglycemia, glucose targets, intensive insulin therapy

Il Giornale di AMD, 2011;14:165-168

Riassunto

L'iperglicemia è una condizione frequente tra i pazienti ospedalizzati sia quando affetti da diabete noto sia in soggetti di cui non era mai stata posta diagnosi di diabete prima. La terapia insulinica intensiva riduce la mortalità e la morbilità intraospedaliera ma è associata ad un alto rischio di ipoglicemia. Il raggiungimento di obiettivi glicemici stabiliti con un basso tasso di ipoglicemie è associato con una valutazione delle caratteristiche dei pazienti, iniziative di formazione per il team diabetologico e le caratteristiche del protocollo di terapia insulinica.

Summary

Hyperglycemia is a common finding among medical and surgical patients with or without known diabetes during hospital admission. The intensive insulin therapy reduces mortality and morbidity, but is associated with an high risk for hypoglycemia. The achievement of glucose target with low rates of hypoglycemia is based on the several, right evaluation of patients characteristics, training initiatives for diabetological team and titration of insulin protocol.

L'iperglicemia è una condizione frequente tra i pazienti ospedalizzati sia quando affetti da diabete noto sia in soggetti di cui non era mai stata posta diagnosi di diabete prima^(1,2).

Sulla prevalenza del fenomeno *iperglicemia* in pazienti ospedalizzati vi sono molte incertezze e stime indirette la collocherebbero ad un livello compreso tra il 30 e il 40%, con una tendenza all'incremento negli ultimi anni^(3,4).

La causa dell' iperglicemia durante il ricovero in ospedale può essere legata ad un incremento della gluconeogenesi e dell'insulino-resistenza, indotte da elevazione delle concentrazioni plasmatiche degli ormoni controregolatori (glucagone, glucocorticoidi, catecolamine, GH), di citochine ed interleuchine, oltre che a terapie antinfiammatorie e nutrizionali, dotate di potere iperglicemizzante^(5,6,7).

Anche se l' iperglicemia può essere considerata una risposta "adattiva allo stress", di fatto essa è associata in modo significativo ad eventi complicanti il diabete come infarto miocardico, stroke, scompenso cardiaco o con il ricorso alla cardiocirurgia^(8,9,10,11,12), determi-

nando un pesante e significativo aumento dei costi⁽¹³⁾. Ad aumentare l'interesse per la ricerca ed il trattamento dell'iperglicemia in ospedale contribuisce il fatto che i soggetti a maggior incidenza di complicanze non sono i diabetici noti, bensì quelli in cui viene riscontrata per la prima volta iperglicemia durante il ricovero⁽⁴⁾.

Prima del 2001, una iperglicemia da stress veniva definita come una glicemia plasmatica compresa tra 180 e 200 mg/dl^(5,6). Successivamente, il gruppo della Van den Berghe ha dimostrato in pazienti chirurgici critici che uno stretto controllo glicemico, ottenuto con un protocollo di terapia insulinica intensiva, era in grado di migliorarne gli esiti clinici⁽¹⁴⁾.

A seguito dei risultati di questo studio, prima American College of Endocrinology⁽¹⁵⁾, poi l'American Diabetes Association⁽¹⁶⁾ e, successivamente l'Institute for Health Care Improvement⁽¹⁷⁾ convennero di considerare pericolosa una glicemia plasmatica superiore a 110 mg/dl e tale livello venne proposto come standard di riferimento nelle unità di cura intensiva in tutto il mondo^(15,16,17).

Nel 2006, sempre lo stesso gruppo della Van den Berghe tentò di dimostrare che l'applicazione dello stesso protocollo di terapia insulinica intensiva utilizzato precedentemente migliorava la sopravvivenza anche in pazienti ricoverati in area intensiva medica, rispetto a quelli trattati in modo tradizionale, ma senza riuscirci⁽¹⁸⁾. Risultati positivi furono raggiunti solamente per una riduzione della morbilità nel gruppo in trattamento intensivo si otteneva un miglioramento solo della morbilità per complicanze cardio-vascolari ma non la mortalità complessiva che, viceversa, si riduceva solo nei pazienti critici restati in unità di cura intensiva per più di 3 giorni. La validità di questo studio fu anche messa in discussione per la pubblicazione nel 2009 dei risultati dello studio multicentrico randomizzato Nice-Sugar. In quest'ultimo veniva segnalato un aumento della mortalità nel gruppo di trattamento intensivo a

causa di obiettivi, glicemici troppo stretti e per la conseguente elevata frequenza di ipoglicemie, considerata dagli autori la principale causa di mortalità nel paziente critico ospedalizzato⁽¹⁹⁾.

Più recentemente Marik e Preiser⁽²⁰⁾ hanno pubblicato una review sistematica e una metanalisi per valutare i benefici di un controllo intensivo della glicemia rispetto al trattamento tradizionale attuato nelle unità di cura intensiva, definendo come endpoint primario la mortalità. Sono stati valutati solo sette studi randomizzati, per un totale di 11.425 pazienti. Le principali differenze tra il gruppo di trattato intensivo (GI) e quello non intensivo (GNI) possono essere riassunte come segue:

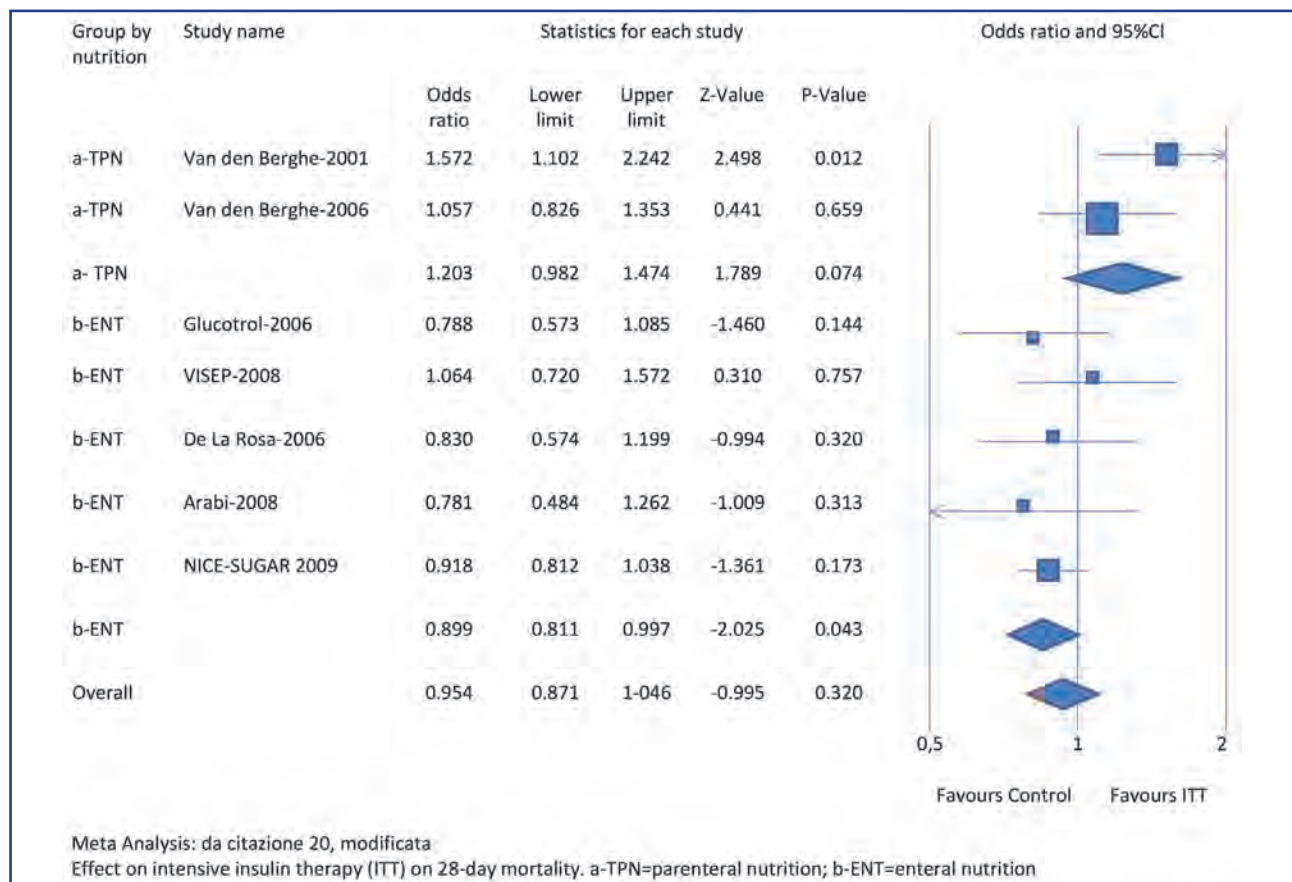
- la glicemia media era 112 mg/dl nel GI e 151 mg/dl nel GNI
- la dose giornaliera media di insulina era di 54 UI per GI e di 16 UI nel GNI
- l'incidenza di ipoglicemia era significativamente più alta nel GI rispetto al GNI
- il trattamento intensivo non riduceva in modo significativo la mortalità a 28 giorni, l'incidenza di infezioni il ricorso alla dialisi.

La metanalisi metteva altresì in evidenza l'influenza di un altro fattore oltre al tipo di trattamento insulinico,

facendo ricadere l'attenzione sulla via di somministrazione dei nutrienti. Infatti, era rilevabile una netta differenza di efficacia in termini di mortalità a 28 giorni tra i pazienti che hanno ricevuto la nutrizione enterale (NE) e quelli in trattamento con nutrizione parenterale (NP)^(14, 18, 21, 22, 23, 24, 19).

In particolare una riduzione della mortalità era rilevabile sia nei soggetti in trattamento insulinico non intensivo e contemporaneamente in nutrizione enterale, sia nei soggetti in trattamento intensivo e nutrizione parenterale. Il che significa che il trattamento insulinico intensivo ha un ruolo differente sulla mortalità in funzione del tipo di nutrizione che il paziente riceve.

La valutazione del significato che assume la via di somministrazione dei nutrienti in associazione con il tipo di trattamento insulinico non è semplice. Solo in via ipotetica e deduttiva possono essere formulate alcune ipotesi. La via di somministrazione dei nutrienti può esprimere una maggiore gravità clinica nei pazienti in NP e di per sé essere gravata da maggiore mortalità. In alternativa, per spigare l'influenza negativa del TI in pazienti in nutrizione enterale si potrebbe pensare ad una maggiore difficoltà di somministrare adeguate quantità di glucosio in soggetti critici o anche alla formulazione



a concentrazione ridotta delle preparazioni per uso enterale rispetto a quelle per uso parenterale, con conseguente maggiore difficoltà di regolazione del rapporto glucosio-insulina nelle prime e maggior rischio di ipoglicemia. Infatti, il rischio di ipoglicemia "iatrogena" da trattamento intensivo è un fattore critico ben noto⁽²⁵⁾. Altro fattore da valutare, alla luce dei dati del tial VADT, la durata di malattia e la condizione generale del singolo paziente^(26,27).

Va anche considerato che i benefici di una TI associata ad un elevato carico glucidico per via parenterale trovano riscontro in letteratura^(28,29) e che l'eccessivo apporto di glucosio per via parenterale in assenza di terapia insulinica intensiva è associato a danni organici e a maggior rischio di morte^(28,29).

Le valutazioni degli effetti dell'ipoglicemia severa sulla mortalità in pazienti ospedalizzati non è stata approfondita in modo esaustivo da nessuno studio e sono carenti anche le evidenze del loro effetto sul prolungamento della degenza, nonostante che venga segnalato dalle principali linee guida come un fenomeno da evitare. Per definire il ruolo dell'ipoglicemia sulla mortalità, sulla morbilità e sulle ospedalizzazioni, specie in pazienti critici sono necessari studi specifici.

Una ulteriore considerazione va fatta sulla variabilità glicemica, fenomeno frequente anche con nutrizione e terapia insulinica continue. Sono stati ampiamente dimostrati gli effetti negativi delle fluttuazioni glicemiche sull'endotelio sia in soggetti normali che in pazienti diabetici^(30,31,32) e vari studi hanno identificato la variabilità glicemica come un fattore di rischio indipendente per eventi avversi nei pazienti critici^(33,34,35).

Sulla scorta di queste osservazioni nel 2009 l'American Association of Clinical Endocrinologists e l'American Diabetes Association hanno prodotto un documento di consenso nel quale affermavano che *"forse maggiori effetti benefici sugli outcomes possono derivare da un target glicemico maggiore di 80-110 mg/dl, in confronto con una iperglicemia non controllata"*. Nello stesso documento veniva pertanto raccomandato di mantenere la glicemia in un range tra 140 e 180 mg/dl⁽³⁶⁾. Tale obiettivo è stato ripreso anche dagli Standard Italiani per la cura del diabete 2009-2010⁽³⁷⁾.

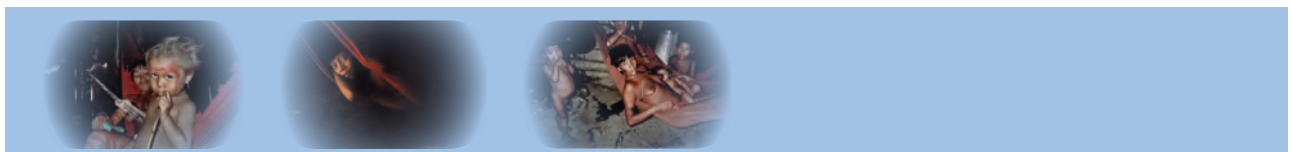
Si potrebbe alla fine declinare questa equazione: trattare l'iperglicemia in modo intensivo, con obiettivi glicemici adeguati in linea con le attuali indicazioni nazionali e internazionali, evitando il più possibile le ipoglicemie, al fine di migliorare la mortalità e la morbilità intraospedaliera. Il che significa che il ricorso alle linee guida e ai documenti di consenso deve essere modulato da un'attenta valutazione delle caratteristiche del singolo paziente, quasi come se ogni singolo paziente fosse un vero e proprio trial⁽³⁸⁾.

Per raggiungere un tale obiettivo in ogni ospedale è necessaria una specifica competenza ed è auspicabile la espresa da un team specialistico multidisciplinare comprendente medici e infermieri, nel quale il diabetologo sia il regista delle attività, coordinando gli aspetti nutrizionali, il protocollo di trattamento insulinico e l'organizzazione necessaria per ottimizzare i risultati, nonché una valutazione fenotipica e personalizzata del singolo paziente⁽³⁹⁾.

BIBLIOGRAFIA

1. Levetan CS, Passaro M, Jablonski K, Kass M, Ratner RE. Unrecognized diabetes among hospitalized patients. *Diabetes Care*. 1998;21:246-9
2. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:978-82
3. Clement S, Braithwaite S, Magee M, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG, et al; American Diabetes Association Diabetes in Hospitals Writing Committee. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care*. 2004;27:553-91
4. Marelli G., Mariani G., Piatti P.M., et al. Iperglicemia e diabete in pazienti con sindrome coronarica acuta: prevalenza, trattamento e incidenza delle complicanze cardiovascolari. *Atti del XVIII Congresso Nazionale AMD, Pacini Ed, Pisa, pagg.348-350, 2011*
5. McCowen KC, Malhotra A, Bistrian BR. Stress-induced hyperglycemia. *Crit Care Clin*. 2001; 17 (1): 107 - 124.
6. Marik PE, Raghavan M. Stress-hyperglycemia, insulin and immunomodulation in sepsis. *Intensive Care Med*. 2004; 30 (5): 748 - 756.
7. Mesotten D, Delhanty PJ, Vanderhoydonc F, et al. Regulation of insulin-like growth factor binding protein-1 during protracted critical illness. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87 (12): 5516 - 5523.
8. Norhammar AM, Rydén L, Malmberg K. Admission plasma glucose. Independent risk factor for long-term prognosis after myocardial infarction even in nondiabetic patients. *Diabetes Care*. 1999; 22 (11): 1827 - 1831.
9. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Rydén L. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. *Circulation*. 1999; 99(20): 2626- 2632.
10. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke*. 2001; 32 (10): 2426 - 2432.
11. Barsheshet A, Garty M, Grossman E, et al. Admission blood glucose level and mortality among hospitalized nondiabetic patients with heart failure. *Arch Intern Med*. 2006; 166 (15): 1613 - 1619.
12. Furnary AP, Gao G, Grunkemeier GL, et al. Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003; 125 (5): 1007 - 1021.
13. Kansagara D, Wolf F, Freeman M, Helfand M. Management of inpatient hyperglycemia: a systematic review. A report by the Evidence-based Synthesis Program of Veterans Health Administration, Health Services Research

- & Development. Washington, DC, USA. Veterans Health Administration, 2008
14. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001; 345 (19): 1359 - 1367
 15. Garber AJ, Moghissi ES, Bransome ED Jr, et al; American College of Endocrinology Task Force on Inpatient Diabetes Metabolic Control. American College of Endocrinology position statement on inpatient diabetes and metabolic control. *Endocr Pract.* 2004; 10 (1): 77 - 82
 16. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2008. *Diabetes Care.* 2008; 31 (Suppl 1): S12 - S54.
 17. Institute for Health Care Improvement. Establish a glycemic control policy in your ICU. <http://www.ihc.org/IHI/Topics/CriticalCare/IntensiveCare/Changes/Individual-Changes/EstablishesGlycemicControlPolicyinYourICU.htm>. Accessed February 20, 2009.
 18. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med.* 2006; 354 (5): 449 - 461.
 19. Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al; NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2009; 360 (13): 1283 - 1297
 20. Marik P.E., Preiser J.C. Toward Understanding Tight Glycemic Control in the ICU: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest* 2010;137;544-551. Prepublished online December 16, 2009; DOI 10.1378/chest.09-1737
 21. Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S, et al. A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. *Intensive Care Med.* 2009; 35(10): 1738- 1748.
 22. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al; German Competence Network Sepsis (SepNet). Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med.* 2008; 358 (2): 125 - 139.
 23. De La Rosa Gdel C, Donado JH, Restrepo AH, et al; Grupo de Investigacion en Cuidado intensivo: GICI-HPTU. Strict glycaemic control in patients hospitalised in a mixed medical and surgical intensive care unit: a randomised clinical trial. *Crit Care.* 2008; 12 (5): R120.
 24. Arabi YM, Dabbagh OC, Tamim HM, et al. Intensive versus conventional insulin therapy: a randomized controlled trial in medical and surgical critically ill patients. *Crit Care Med.* 2008; 36 (12): 3190 - 3197
 25. Fadini GP, Rigato M, Tiengo A, Avogaro A. Characteristics and mortality of type 2 diabetic patients hospitalized for severe iatrogenic hypoglycemia. *Diab Res Clin Pract* 2009; 84:3, 267-272.
 26. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, New Engl J Med.* 2008 Jun 12;358(24):2545-59.
 27. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2009; 8;360(2):129-39.
 28. Cheung NW, Napier B, Zaccaria C, Fletcher JP. Hyperglycemia is associated with adverse outcomes in patients receiving total parenteral nutrition. *Diabetes Care.* 2005; 28 (10): 2367 - 2371.
 29. Marik PE, Pinsky M. Death by parenteral nutrition. *Intensive Care Med.* 2003; 29 (6): 867 - 869.
 30. Ceriello A, Esposito K, Piconi L, et al. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. *Diabetes.* 2008; 57 (5): 1349 - 1354
 31. Colette C, Monnier L. Acute glucose fluctuations and chronic sustained hyperglycemia as risk factors for cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes. *Horm Metab Res.* 2007; 39 (9): 683 - 686
 32. Esposito K, Nappo F, Marfella R, Giugliano G, Giugliano F, Ciotola M, Quagliaro L, Ceriello A, Giugliano D: Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation* 2002, 106:2067-2072
 33. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart G. Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients. *Anesthesiology.* 2006; 105 (2): 244 - 252
 34. Ali NA, O'Brien JM Jr, Dungan K, et al. Glucose variability and mortality in patients with sepsis. *Crit Care Med.* 2008; 36 (8): 2316 - 2321.
 35. Dossset LA, Cao H, Mowery NT, Dortch MJ, Morris JM Jr, May AK. Blood glucose variability is associated with mortality in the surgical intensive care unit. *Am Surg.* 2008; 74 (8): 679 - 685, discussion 685
 36. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, et al. American Association of Clinical Endocrinologists; American Diabetes Association. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care.* 2009; 32(6): 1119- 1131.
 37. Standard italiani per la Cura del Diabete Mellito 2009-2010 AMD-SID. Ed. Infomedica, Torino 2010, www.aemmedi.it
 38. Tsapas A, Matthews DR. N of 1 trials in diabetes: making individual therapeutic decisions. *Diabetologia.* 2008; 51(6): 921-5.
 39. Ceriello A, Armentano V, De Micheli A, Gallo M, Perriello G, Gentile S. La personalizzazione della terapia: innovazione nella gestione del paziente con diabete di tipo 2. *Il Giornale di AMD,* 2011;14:35-45.



Il potenziale di membrana mitocondriale leucocitario nelle famiglie di pazienti con diabete mellito tipo 1



E. Matteucci¹, M. Ghimenti², O. Giampietro¹

elena.matteucci@med.unipi.it

¹ Dipartimento di Medicina Interna, Università di Pisa; ² Dipartimento di Patologia Sperimentale, Biotecnologie Mediche, Infettivologia ed Epidemiologia, Università di Pisa.

Parole chiave: diabete tipo 1; potenziale di membrana mitocondriale; JC. 1; respiratory burst activity; leucociti
Key words: type 1 diabetes; mitochondrial membrane potential; JC. 1; respiratory burst activity; leukocytes

Il Giornale di AMD, 2011;14:169-171

Riassunto

Il corretto funzionamento cellulare richiede il mantenimento del potenziale di membrana mitocondriale (MMP) che dipende dall'attività della catena di trasporto degli elettroni. La disfunzione mitocondriale è ritenuta d'importanza patogenetica nello sviluppo della malattia diabetica e delle sue complicanze. Abbiamo pertanto misurato il valore del MMP leucocitario mediante il fluorocromo mitocondriale 5,5',6,6'-tetra chloro-1,1',3,3'-tetraethylbenzimidazolyl-carbocyanine iodide (JC-1) e la citometria a flusso in 20 pazienti con diabete mellito tipo 1, 20 loro fratelli non diabetici e 25 soggetti sani di controllo senza parentela di primo grado per diabete tipo 1. Abbiamo anche misurato sugli stessi campioni i livelli intracellulari di reactive oxygen species e la risposta ossidativa (respiratory burst activity) al phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA).

I pazienti con diabete mellito tipo 1 avevano livelli superiori alla norma di glicemia e HbA1c. I loro fratelli differivano dai controlli per BMI e glicemia a digiuno lievemente maggiori, HbA1c e homeostasis model assessment of insulin sensitivity (HOMA-IS) minori. Il valore del MMP leucocitario nei pazienti con diabete mellito tipo 1 e nei loro fratelli non diabetici era elevato in confronto a quello riscontrato nei soggetti di controllo; la glicemia a digiuno era l'unica variabile biologica correlata.

Le implicazioni funzionali dell'iperpolarizzazione mitocondriale (glucosio-dipendente) osservata, probabilmente diverse nei diversi tipi cellulari, richiedono di essere investigate approfonditamente.

Summary

Proper cellular function requires the maintenance of mitochondrial membrane potential (MMP) sustained by the electron transport chain. Mitochondrial dysfunction is believed to play a role in the development of diabetes and diabetic complications. We have used the mitochondrial indicator 5,5',6,6'-tetra chloro-1,1',3,3'-tetraethylbenzimidazolyl-carbocyanine iodide (JC-1) in conjunction with flow cytometry to measure the MMP in peripheral blood granulocytes from 20 patients with type 1 diabetes, their 20 non-diabetic siblings, and 25 healthy subjects without family history of type 1 diabetes. The intracellular levels of reactive oxy-

gen species and the respiratory burst activity (in the presence of phorbol 12-myristate 13-acetate, PMA) were also measured.

Leukocyte MMP was elevated in type 1 diabetes patients and their non-diabetic siblings (who had higher BMI and fasting plasma glucose, whereas lower and HbA1c levels and homeostasis model assessment of insulin sensitivity, HOMA-IS) compared with healthy subjects; fasting plasma glucose was the only correlate of MMP.

The functional implications of this (glucose-dependent) mitochondrial hyperpolarisation, probably different among different cells, will require extensive investigation.

Introduzione

Il corretto funzionamento cellulare richiede il mantenimento del potenziale di membrana mitocondriale (MMP) che dipende dall'attività della catena di trasporto degli elettroni¹. La disfunzione mitocondriale presente nel diabete mellito è ritenuta d'importanza patogenetica nello sviluppo della malattia e delle sue complicanze (in parte forse mediata dall'aumentata produzione di radicali liberi dell'ossigeno, ROS)². Da quando è stato possibile misurare il MMP in ambito clinico mediante l'uso di fluorocromi e cellule ematiche³, sue alterazioni sono state riscontrate in numerose patologie croniche, incluso il diabete tipo 2⁴. Abbiamo misurato il valore del MMP dei granulociti circolanti nelle famiglie di pazienti con diabete mellito tipo 1.

Metodi

Sono stati reclutati 20 pazienti con diabete mellito tipo 1 (durata di malattia 23±15 anni, 0.6±0.2 IU/kg), 20 loro fratelli non diabetici e 25 soggetti sani di controllo senza parentela di primo grado per diabete tipo 1. Nessuno dei fratelli o dei controlli presentava segni clinici di malattia o assumeva farmaci. La visita medica prevedeva: anamnesi personale e familiare, esame obiettivo. Erano calcolati sia l'indice di massa corporea

(BMI, kg/m²) che la pressione arteriosa media (MBP). Le analisi chimico-fisiche di routine includevano: emocromo, glicemia a digiuno (FPG), insulinemia a digiuno e calcolo del homeostasis model assessment of insulin sensitivity (HOMA-IS), HbA1c, creatinemia, lipidi, bilirubina, enzimi epatici, e rapporto albumina/creatinina nelle urine.

Abbiamo usato il fluorocromo mitocondriale 5,5',6,6'-tetra chloro-1,1',3,3'-tetraethylbenzimidazolyl-carbocyanine iodide (JC-1) e la citometria a flusso (FACScalibur, BD Biosciences, Milano) per misurare il MMP nei neutrofilii di campioni di sangue venoso⁵. Abbiamo anche misurato sugli stessi campioni i livelli intracellulari di ROS mediante il fluorocromo dihydorhodamine 123 (DHR) e la risposta ossidativa (respiratory burst activity) al phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA)⁵.

Risultati

Dal punto di vista clinico, i tre gruppi di soggetti non differivano per età, sesso, e pressione arteriosa media. I fratelli dei diabetici tipo 1 avevano un BMI lievemente superiore rispetto ai controlli (Tabella 1). Dal punto di vista biochimico, i pazienti con diabete tipo 1 avevano livelli superiori alla norma di glicemia e HbA1c; i loro fratelli differivano dai controlli per glicemia a digiuno lievemente maggiore ($p < 0.05$, Figura 1), HbA1c ($p < 0.01$) e HOMA-IS (0.48 ± 0.20 vs 0.70 ± 0.43 , $p < 0.05$) minori. Il valore del MMP leucocitario nei 20 pazienti con diabete tipo 1 ($p < 0.01$) e nei loro 20 fratelli non diabetici ($p < 0.05$) era elevato in confronto a quello riscontrato nei 25 soggetti di controllo (Tabella 1 e Figura 2). La glicemia a digiuno era l'unica variabile biologica che correlava con il MMP ($r 0.30$, coefficiente 1.35, errore standard 0.55, $p = 0.017$, Figura 3). L'intensità della

Tabella 1. Caratteristiche cliniche e biochimiche dei soggetti reclutati.

Caratteristica	Controlli	Diabetici tipo 1	Fratelli
F/M	16/9	12/8	12/8
Età (anni)	46±12	45±11	45±11
BMI (kg/m ²)	24±3	25±4	26±5*
MBP (mmHg)	92±5	95±10	94±14
FPG (mmol/L)	4.9±0.4	10.6±3.7¶	5.2±0.5*#
HbA1c (%)	5.3±0.3	8.7±1.3¶	5.1±0.3*#
MMP (%)	54.9±13.3	68.1±15.4•	64.8±14.0*
MFI basale	6.2±1.4	7.0±1.8	7.2±2.3
MFI dopo PMA	872±378	888±472	617±303*†

I dati sono espressi come media±SD. * $P < 0.05$, • $P < 0.01$, ¶ $P < 0.001$ nel confronto di diabetici tipo 1 o loro fratelli vs. controlli; † $P < 0.05$, # $P < 0.01$, # $P < 0.001$ nel confronto di fratelli vs. diabetici tipo 1.

BMI, indice di massa corporea; MBP, pressione arteriosa media; FPG, glicemia a digiuno; MMP, potenziale di membrana mitocondriale; MFI, indice medio di fluorescenza che esprime la produzione di ROS in condizioni basali o dopo stimolazione con PMA.

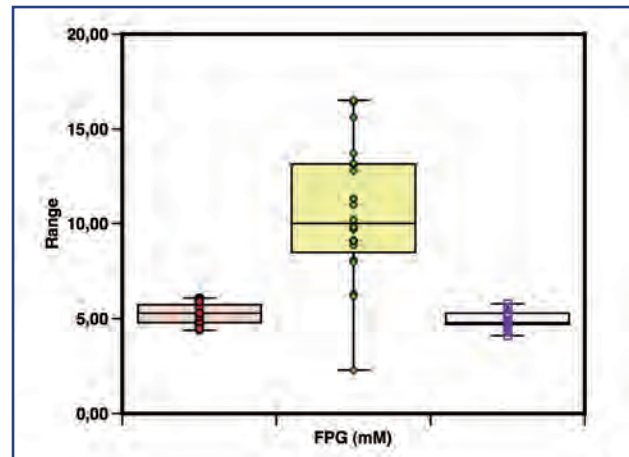


Figura 1. Box-plot che rappresenta mediana, 50% centrale dei dati (box) e la distribuzione dei valori di glicemia media a digiuno (FPG) espressi in mmol/l nei 3 gruppi: diabetici tipo 1 (rombo verde), fratelli (cerchio rosso), controlli (quadrato blu).

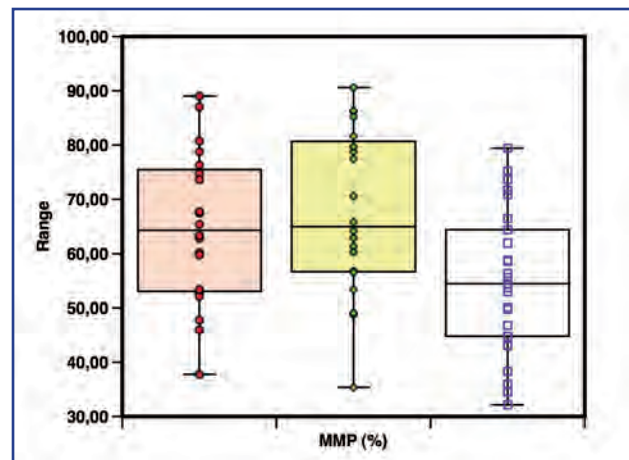


Figura 2. Box-plot che rappresenta mediana, 50% centrale dei dati (box) e la distribuzione dei valori del potenziale leucocitario di membrana mitocondriale (MMP%) nei 3 gruppi: diabetici tipo 1 (rombo verde), fratelli (cerchio rosso), controlli (quadrato blu).

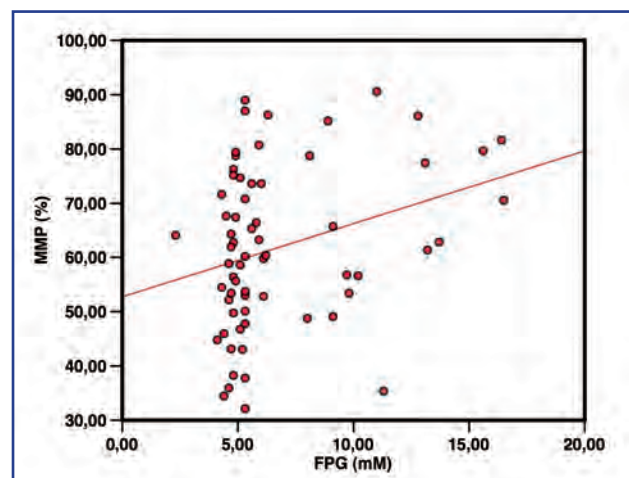


Figura 3. Regressione lineare della glicemia a digiuno (FPG) vs. il potenziale leucocitario di membrana mitocondriale (MMP%).

fluorescenza emessa dalla DHR (substrato lipofilo sensibile all'ossidazione) nei leucociti in condizioni basali era sovrapponibile nei tre gruppi di soggetti studiati; al contrario, i fratelli dei diabetici tipo 1 avevano una minore risposta ossidativa al PMA (Tabella 1).

Conclusioni

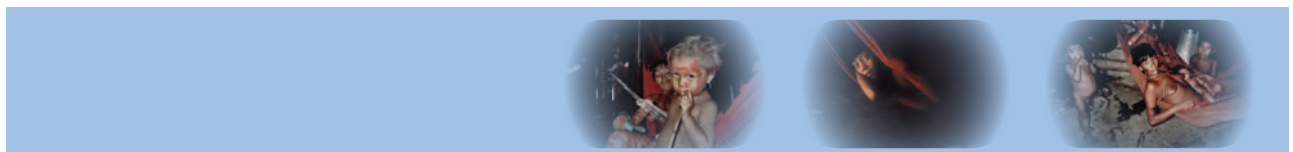
Questo è il primo studio che evidenzia la presenza d'iperpolarizzazione mitocondriale nei leucociti circolanti dei diabetici tipo 1 e dei loro fratelli che, seppure non diabetici, presentano una ridotta sensibilità insulinica. La combinazione di BMI borderline, glicemia media a digiuno superiore ai controlli, minore indice HOMA-IS e minori livelli di HbA1c, suggerisce che nei fratelli dei diabetici tipo 1 coesistono una ridotta velocità basale di utilizzazione del glucosio (alterata glicemia a digiuno) con un'accelerata utilizzazione postprandiale insulinomediata ⁵. Il riscontro citofluorimetrico dell'iperpolarizzazione mitocondriale suggerisce inoltre una sincronizzazione delle oscillazioni spontanee dei flussi metabolici e del MMP, che sono state osservate nella rete mitocondriale cellulare ⁶. Nelle cellule endoteliali sottoposte a stimolo iperglicemico, l'iperproduzione di radicali è associata ad accelerazione del ciclo di Krebs e a iperpolarizzazione della membrana mitocondriale ⁷. Un aumento della produzione di radicali in condizioni di stress metabolico, già ampiamente documentato nelle famiglie di diabetici tipo 1 ⁸, potrebbe quindi contribuire a tale risultato.

Il riscontro nei fratelli di una ridotta risposta ossidativa al PMA è di difficile interpretazione, ma potrebbe essere messo in relazione con la presunta (sulla base dei valori di HbA1c) presenza di livelli di glicemia postprandiale inferiori alla norma. Infatti, il respiratory burst activity leucocitaria è soppresso dall'ipoglicemia e questo fenomeno è maggiormente pronunciato nei soggetti non diabetici ⁹.

Riteniamo che le implicazioni funzionali dell'iperpolarizzazione mitocondriale (glucosio-dipendente) osservata, probabilmente diverse nei diversi tipi cellulari, richiedano di essere investigate approfonditamente ⁵.

BIBLIOGRAFIA

1. Koopman WJ, Nijtmans LG, Dieteren CE, Roestenberg P, Valsecchi F, Smeitink JA, et al. Mammalian mitochondrial complex I: Biogenesis, Regulation and Reactive Oxygen Species generation. *Antioxid Redox Signal*, 12: 1431-1470, 2010.
2. Maiese K, Morhan SD, Chong ZZ. Oxidative stress biology and cell injury during type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Curr Neurovasc Res*, 4: 63-71, 2007.
3. Matteucci E, Giampietro O. Flow cytometry study of leukocyte function: analytical comparison of methods and their applicability to clinical research. *Curr. Med. Chem.* 15: 596-603, 2008.
4. Widlansky ME, Wang J, Shenouda SM, Hagen TM, Smith AR, Kizhakekuttu TJ, et al. Altered mitochondrial membrane potential, mass, and morphology in the mononuclear cells of humans with type 2 diabetes. *et al., Transl Res*, 156: 15-25, 2010.
5. Matteucci E, Ghimenti M, Consani C, Masoni MC, Giampietro O. Exploring leukocyte mitochondrial membrane potential in type 1 diabetes families. *Cell Biochem Biophys*, 59: 121-126, 2011.
6. Aon MA, Cortassa S, O'Rourke B. Mitochondrial oscillations in physiology and pathophysiology. *Adv Exp Med Biol*, 641: 98-117, 2008.
7. Quijano C, Castro L, Peluffo G, Valez V, Radi R. Enhanced mitochondrial superoxide in hyperglycemic endothelial cells: direct measurements and formation of hydrogen peroxide and peroxynitrite. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 293: H3404-3414, 2007.
8. Matteucci E, Giampietro O. Building a bridge between clinical and basic research: the phenotypic elements of familial predisposition to type 1 diabetes. *Curr Med Chem*, 14: 544-567, 2007.
9. Thomson GA, Fisher BM, Gemmell CG, MacCuish AC, Gallacher SJ. Attenuated neutrophil respiratory burst following acute hypoglycaemia in diabetic patients and normal subjects. *Acta Diabetol*, 34, 253-256, 1997.



Update su diabete e neoplasie



M. Gallo

mgallo4@molinette.piemonte.it

SC Endocrinologia Oncologica DU, AOU S. Giovanni Battista di Torino

Parole chiave: farmaci antidiabetici, diabete di tipo 2, sicurezza, neoplasie

Key words: antidiabetic drugs, type 2 diabetes, safety, cancer

Il Giornale di AMD, 2011;14:172-179

Riassunto

Le persone con diabete di tipo 2 presentano un aumentato rischio oncologico. L'associazione della probabilità di sviluppare neoplasie con i farmaci antidiabetici resta controversa, ma la metformina – farmaco di prima scelta nel trattamento del diabete – viene sempre più spesso collegata a una riduzione del rischio di morbilità e mortalità tumorali. Sono stati proposti vari meccanismi per spiegare tale relazione, ma nessuno di questi ha ricevuto conferme definitive. Tendenze favorevoli sono state osservate relativamente alla mortalità complessiva per cause oncologiche e per localizzazioni neoplastiche specifiche (per es.: pancreas, fegato, colon, endometrio e mammella), avvallando la necessità di condurre ulteriori ricerche sulle potenzialità oncoprotettive della metformina. Per contro, recenti analisi osservazionali hanno ipotizzato l'associazione di vari altri farmaci di comune impiego tra i soggetti diabetici con alcune neoplasie, malgrado la letteratura scientifica non abbia prodotto evidenze definitive in questo senso. Gli individui ai quali vengono prescritti farmaci diversi potrebbero differire per caratteristiche cliniche potenzialmente responsabili di differenze in termini d'incidenza di tumori, per cui degli eventuali bias di prescrizione potrebbero rivestire un'importanza particolare in questo contesto. Ciononostante, l'appropriata interpretazione di studi ben disegnati e caratterizzati da una potenza adeguata potrà contribuire a chiarire gli effetti dell'iperglicemia, del diabete e dei suoi diversi trattamenti sul rischio tumorale. Questa rassegna è incentrata sui dati pubblicati più di recente in merito alla relazione tra farmaci antidiabetici e tumori.

Summary

Patients with type 2 diabetes have increased cancer risk. The risk association of cancer with antidiabetic drugs remains controversial, but metformin – the first drug of choice for the management of type 2 diabetes – has been increasingly linked with a lower risk of cancer morbidity and mortality. Many mechanisms for this risk reduction have been postulated, although none has been proven entirely. Promising trends were noted on overall tumor mortality and on specific cancer sites (e.g., pancreas, liver, colon, endometrium, and breast), supporting further research on metformin cancer-preventive potential. Conversely, recent observational analyses suggested an association of many other drugs of common use for diabetic people with malignancies, even if no definitive evidence has been completely elucidated in the medical literature. Patients receiving prescriptions for different drugs might differ for clinical characteristics potentially accounting for diversities in cancer incidence, so prescription biases could be particularly relevant in this setting. Nevertheless, the appropriate interpretation of well-designed, appropriately powered studies can help eluci-

dating the effects of hyperglycaemia, diabetes, and their different treatments on cancer risk. Recently presented data about the relationship between antidiabetic agents and tumors will be the main focus of this review.

Malgrado già da molto tempo fosse stata ipotizzata la relazione tra diabete e patologie tumorali, negli ultimi anni si è osservato un tumultuoso susseguirsi di studi di laboratorio, indagini epidemiologiche, analisi retrospettive e prospettiche, nonché di trial clinici dedicati a tale associazione. Molti esperti considerano attualmente le neoplasie alla stregua delle altre complicanze croniche del diabete, più note e consolidate. Oltre a conferire un aumentato rischio di malattia, la coesistenza di diabete avrebbe anche un effetto sfavorevole sulla prognosi dei tumori. Pur con le comprensibili difficoltà nel porre in relazione condizioni patologiche tanto eterogenee, entrambe influenzate da aspetti genetici, sociali e legati allo stile e alle abitudini di vita, è ormai accettato come la presenza di diabete, soprattutto di tipo 2, conferisca un significativo incremento del rischio tumorale attraverso meccanismi diversi, in parte noti. Tra questi, esercitano un ruolo di primo piano l'obesità, l'insulinoresistenza, l'iperinsulinemia compensatoria, l'iperglicemia, la condizione di flogosi cronica e lo stress ossidativo, e probabilmente i farmaci impiegati per il suo trattamento. L'invecchiamento della popolazione, la diffusione delle patologie metaboliche e oncologiche, ma soprattutto la pubblicazione periodica di segnalazioni di un possibile rischio tumorale legato a farmaci antidiabetici somministrati quotidianamente a centinaia di milioni di individui, nel mondo, hanno contribuito a mantenere il tema di costante attualità sulle riviste scientifiche e nei congressi delle società di categoria.

I possibili rischi associati all'impiego continuativo e prolungato dei farmaci, nel diabete, e in particolare quelli legati all'insorgenza e/o alla progressione di malattie oncologiche, sono stati uno degli argomenti chiave del Convegno annuale dell'EASD di Lisbona (12-16 settembre 2011). In questa rassegna della letteratura sono riportate alcune delle novità comparse in letteratura nell'ultimo biennio, oltre a un aggiornamento sullo stato attuale delle conoscenze in merito alle varie

molecole antidiabetiche e la loro possibile relazione con temi oncologici.

Diabete e tumori – Epidemiologia e fisiopatologia

All'importanza della mortalità aggiuntiva non cardiovascolare conferita dalla presenza di diabete mellito, o di iperglicemia, è stata dedicata un'analisi dell'Emerging Risk Factors Collaboration, che ha valutato i dati relativi a 97 studi prospettici condotti in varie nazioni del pianeta⁽¹⁾. I risultati, dopo correzione per età, sesso, consuetudine al fumo e indice di massa corporea (BMI), indicano come le persone con diabete, rispetto a quelle non diabetiche, presentino un incremento del rischio dell'80% di decessi per tutte le cause, del 132% di decessi per patologie vascolari, del 25% di mortalità oncologica, e del 73% per cause diverse (per es., disturbi epatici e renali, infezioni, broncopneumopatie e disturbi degenerativi). Secondo il calcolo che ne emerge, un individuo di 50 anni affetto da diabete senza precedenti vascolari noti avrebbe un'aspettativa di vita 6 anni inferiore rispetto a un soggetto di controllo non diabetico, con il 10% di tale differenza di sopravvivenza attribuibile a un eccesso di mortalità per cause oncologiche. È stimato, a titolo di confronto, come la consuetudine al fumo riduca l'aspettativa di vita della popolazione generale di circa 10 anni.

Tra le neoplasie fatali più frequenti vengono riportate l'epatocarcinoma, il carcinoma del pancreas, dell'ovaio, del colon-retto, della vescica, del polmone e della mammella. Proprio il diabete, l'obesità e la sindrome metabolica, almeno dal punto di vista assoluto, rappresenterebbero i fattori di rischio associati al maggior numero di casi di carcinoma epatocellulare, con un ruolo addirittura superiore rispetto a quello di noti fattori chiave (epatite da HBV e HCV, alcol, emocromatosi, ecc.)⁽²⁾. La consapevolezza del ruolo dell'iperglicemia può avere conseguenze rilevanti per la prevenzione dell'epatocarcinoma: una neoplasia che ha subito un costante aumento d'incidenza negli ultimi 30 anni (Tabella 1).

Tabella 1. Fattori di rischio associati all'insorgenza dell'epatocarcinoma⁽²⁾.

Fattore di rischio di epatocarcinoma	Odds Ratio (OR)	IC 95%	% di casi attribuiti al fattore di rischio
Infezione da HCV	44,26	39,52 – 49,56	20,7
Infezione da HBV	13,37	10,53 – 16,97	5,7
Epatopatia alcolica	4,43	4,14 – 4,74	23,9
Rari disturbi del metabolismo (emocromatosi, porfiria, deficit alfa1AT)	3,51	2,96 – 4,15	3,1
Diabete mellito	2,37	2,23 – 2,52	33,5
Obesità	1,53	1,37 – 1,72	2,7

La presenza di diabete si conferma inoltre un fattore prognostico sfavorevole nei pazienti oncologici sotto vari punti di vista. Questi individui, secondo nuove evidenze derivanti da una recente revisione sistematica e metanalisi della letteratura, presenterebbero un rischio di mortalità operatoria e post-operatoria a breve termine (intraospedaliera o entro 30 giorni dalla dimissione) superiore del 50%, rispetto a quelli con normale metabolismo del glucosio (dopo correzione per età, sesso e comorbidità)⁽³⁾. La gestione del diabete prima, durante e dopo l'intervento risulta d'importanza cruciale anche nei pazienti oncologici, probabilmente attraverso la modulazione del rischio di sepsi e infezioni e quello di mortalità cardiovascolare.

Ancora maggiore pare il ruolo sfavorevole esercitato dalla presenza concomitante di diabete, insulino-resistenza e obesità sulla prognosi delle donne affette da carcinoma della mammella; a questo argomento la prestigiosa rivista *Journal of Clinical Oncology* ha dedicato ampio spazio sul primo numero del 2011, con studi clinici, revisioni sistematiche, metanalisi e due editoriali⁽⁴⁻⁸⁾. Soprattutto nel post-menopausa, tali alterazioni metaboliche correlerebbero in maniera significativa con outcome terapeutici peggiori. Per esempio, è stato stimato come il mantenimento del normopeso nella popolazione statunitense consentirebbe ipoteticamente di evitare da 11 a 18.000 decessi l'anno per carcinoma mammario. Tra le varie interpretazioni fisiopatologiche per questa relazione, gli autori sottolineano il ruolo dell'iperinsulinemia, che attraverso un effetto di *down-regulation* sulle IGF-BP (proteine di legame del fattore di crescita insulino-simile) e sull'SHBG (proteina di legame degli ormoni sessuali) aumenterebbe i livelli circolanti di molecole mitogene, quali gli ormoni steroidei e l'IGF-1. Tra le conseguenze di tali alterazioni sono descritti un incremento nell'incidenza di neoplasie a livello della mammella controlaterale e una risposta inferiore alle terapie antitumorali. Non deve quindi stupire che gli oncologi inizino a proporre l'utilizzo di parametri tradizionalmente legati alla pratica clinica endocrino-metabolica (quali la valutazione della circonferenza vita, dell'indice HOMA e del peptide C) per migliorare la valutazione del rischio delle loro pazienti, e che raccomandino maggiore attenzione a una dieta equilibrata e all'attività fisica.

Infine, i soggetti affetti da malattia diabetica presenterebbero un tasso d'insuccesso più elevato rispetto alla popolazione generale anche nei confronti del trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche, procedura di comune impiego nel trattamento di varie patologie ematologiche, specialmente neoplastiche⁽⁹⁾. Le cause risiederebbero in un'inadeguata risposta midollare al fattore di stimolo delle colonie di granulociti (G-CSF) da parte dei soggetti diabetici, che in questo modo non otterrebbero la mobilitazione di un numero sufficiente di cellule progenitrici e staminali per alterazioni acquisite a carico del microambiente midollare.

Insulina

Lasciati alle spalle scalpori e polemiche destati dalla pubblicazione del numero di settembre 2009 di *Diabetologia*⁽¹⁰⁻¹³⁾, che avevano innescato lunghe discussioni sul possibile ruolo favorente sui tumori (specie mammari) dell'insulina glargine (derivato da analisi epidemiologiche metodologicamente discutibili e imperfette), gli studi osservazionali successivi – compresi quelli del 2011 – non sono riusciti a fornire risposte conclusive.

Nuovi studi non hanno rilevato un incremento del rischio oncologico complessivo legato all'utilizzo di glargine, rispetto alle altre insuline umane, lasciando talvolta dubbi residui relativi al carcinoma della mammella⁽¹⁴⁻¹⁵⁾. È stato peraltro giustamente sottolineato come tutte le insuline, glargine compresa, possiedano una potente azione antiossidante e antinfiammatoria, e che questi effetti, almeno dal punto di vista fisiopatologico, non possano che esercitare riflessi favorevoli sullo sviluppo e l'evoluzione dei tumori⁽¹⁶⁾.

A giudizio di chi scrive, tuttavia, merita di essere citata un'analisi retrospettiva sui dati del registro GPRD, relativo alla popolazione assistita dalla Medicina Generale del Regno Unito (9,9 milioni d'individui seguiti presso 545 ambulatori del territorio)⁽¹⁷⁾. Analizzando le donne con diabete di tipo 2 insulinotratate, gli autori hanno cercato di stabilire se l'utilizzo a lungo termine di glargine si associasse a un rischio aumentato di neoplasie mammarie, rispetto ad altre terapie insuliniche. Lo studio ha cercato di ovviare a molti dei limiti attribuiti alle tante analisi pubblicate in precedenza, oltre che analizzando un follow-up prolungato (8 anni) su una vasta coorte, aggiustando i risultati per molte variabili potenzialmente confondenti (età, sesso, anamnesi farmacologica e oncologica, stile di vita, durata del diabete e della terapia insulinica, grado di compenso metabolico, ecc.), ed escludendo il primo anno di terapia per non tener conto delle pazienti con neoplasie verosimilmente pre-esistenti. L'analisi mostra come i primi 5 anni di utilizzo di glargine non si associno a un incremento del rischio di carcinoma mammario, mentre un impiego più prolungato si accompagna a un sostanziale e significativo incremento di tale rischio, specialmente tra le donne già precedentemente in terapia insulinica prima d'iniziare glargine. L'articolo ricorda lo studio annidato caso-controllo pubblicato qualche mese prima dal gruppo del prof. Mannucci⁽¹⁸⁾, relativo alla popolazione diabetica fiorentina; in quel caso, gli autori avevano confrontato l'insorgenza di tumori su un follow-up di 6 anni di pazienti consecutivi trattati con insulina, tenendo conto delle dosi e del tipo di molecola utilizzata, oltre che delle comorbidità precedenti e di vari fattori di rischio. Era stata osservata un'incidenza aumentata di tumori tra i pazienti trattati con dosaggi di glargine $\geq 0,3$ IU/kg/die. L'associazione era rilevabile in entrambi i

sessi, e i numeri dello studio erano insufficienti per sotto-analisi relative alle diverse neoplasie. Dalla stessa serie di dati, quest'anno gli autori hanno pubblicato un'analisi dalla quale risulta come i pazienti contemporaneamente trattati con metformina (ma non con altri ipoglicemizzanti orali) siano risultati associati a un'incidenza inferiore di neoplasie, anche dopo correzione per le comorbidità e le dosi d'insulina⁽¹⁹⁾.

Metformina

Negli ultimi anni, numerose osservazioni retrospettive hanno ipotizzato che la terapia con metformina possa esercitare un ruolo protettivo sia nell'insorgenza di alcune neoplasie sia nella risposta al trattamento e nella prognosi di soggetti che le abbiano già sviluppate. Tra i vari effetti della metformina chiamati in causa per interpretare questo suo possibile ruolo oncoprotettivo (riduzione dell'iperglicemia e dell'insulinoresistenza, effetto favorevole sul peso, azione immunomodulatrice), quello che ha guadagnato maggior credito poggia sulla sua capacità d'innescare la protein-kinasi attivata dall'AMP (AMPK), una proteina situata a valle del recettore insulinico nell'ambito di una via di segnale con un ruolo chiave nel controllo dei processi metabolici e mitogeni della cellula⁽²⁰⁾ (Tabella 2).

Tabella 2. Principali meccanismi alla base della supposta azione anti-tumorale della metformina.

<ul style="list-style-type: none"> • effetti sull'iperglicemia <ul style="list-style-type: none"> – Inibizione della gluconeogenesi • effetti sul peso • aumento della sensibilità insulinica • riduzione dei livelli di vitamina B12? 	<ul style="list-style-type: none"> • attivazione della via di segnale LKB1-AMPK <ul style="list-style-type: none"> – effetti antiproliferativi/ antiangiogenici • riduzione dell'espressione di HER-2 • effetti sulla fase G₀-G₁ del ciclo cellulare • riduzione dei livelli di VEGF, PAI-1, TNFα, TPA (angiogenesi, flogosi) • induzione dell'apoptosi (p53) • effetti immunomodulanti sulle cellule CD8+ • effetto sulle cellule staminali tumorali
--	--

Tra i numerosi articoli pubblicati negli ultimi mesi su metformina e tumori, uno studio retrospettivo di coorte conferma la riduzione della mortalità tumorale nei diabetici di tipo 2 trattati con la molecola, con un effetto protettivo che pare dose e tempo-dipendente⁽²¹⁾. È poi da segnalare una metanalisi di studi osservazionali sull'associazione tra la biguanide e il carcinoma del colon-retto. A conferma delle evidenze ottenute sperimentalmente⁽²²⁾, gli autori riportano una riduzione del 37% del rischio di sviluppare la neoplasia tra i diabetici in terapia prolungata con metformina, anche con un follow-up relativamente breve⁽²³⁾. Da sottolineare come il carcinoma del colon sia uno dei pochi tumori per il

quale esistano dati di efficacia della metformina derivanti da piccoli trial d'intervento, e non solo da studi osservazionali⁽²⁴⁾.

Sempre tra le analisi osservazionali, va citato uno studio prospettico di valutazione della prognosi di soggetti con diabete di tipo 2 e cirrosi correlata all'HCV sulla base della terapia antidiabetica effettuata (sola dieta, metformina, sulfoniluree o insulina). L'evoluzione verso l'epatocarcinoma, nel follow-up a 5 anni, è risultata significativamente inferiore tra gli individui trattati con metformina rispetto ai controlli, al pari della necessità di trapianto e della mortalità per cause epatiche. Il trattamento è stato ben tollerato in assenza di eventi avversi maggiori, in pazienti con funzionalità epatica sufficiente da non controindicare l'impiego della metformina⁽²⁵⁾. I risultati dello studio ricalcano quanto già segnalato in uno studio retrospettivo italiano pubblicato nel 2010⁽²⁶⁾.

Dal punto di vista di "generazione di ipotesi", appare originale un'analisi relativa alla popolazione di Hong Kong con diabete di tipo 2, senza patologie tumorali note al momento dell'arruolamento e seguita per 10 anni⁽²⁷⁾. I dati riaffermano come la terapia con metformina correli con un rischio inferiore d'insorgenza di neoplasie. La novità dello studio consiste nel fatto che l'effetto protettivo è risultato significativamente maggiore tra i soggetti con livelli ridotti di colesterolo HDL, che sembrano rappresentare una caratteristica predisponente a sviluppare tumori, nelle persone con diabete di tipo 2. Ciò potrebbe essere legato al fatto che anche il colesterolo HDL, attraverso la sua principale lipoproteina (apolipoproteina A-1), induce la fosforilazione, e conseguente attivazione, dell'AMPK; l'iperglicemia, con il suo effetto di down-regulation sull'apolipoproteina A-1, priverebbe le cellule di un favorevole meccanismo di controllo sulla loro replicazione⁽²⁸⁾. Aldilà dei limiti dello studio (campione relativamente ridotto di soggetti appartenenti a un'unica etnia; valutazione retrospettiva; estrazione dei dati relativi ai livelli di HDL, al tipo di terapia effettuata e all'insorgenza di tumori a partire da un registro), gli autori forniscono un'interpretazione fisiopatologica originale che necessita di validazioni in contesti differenti. Secondo gli autori, infatti, i soggetti con bassi livelli di HDL (indipendentemente dalla presenza di diabete) potrebbero costituire candidati ideali per studi di valutazione dell'efficacia antitumorale di farmaci agenti sulla via dell'AMPK, quali la metformina.

Pioglitazone

Il 9 giugno 2011, l'agenzia francese per la sicurezza dei prodotti sanitari (Afssaps) ha sospeso l'autorizzazione al commercio dei farmaci contenenti pioglitazone sul territorio nazionale d'oltralpe. La decisione è stata assunta dopo la divulgazione dei risultati di uno studio di monitoraggio condotto su circa 155.000 soggetti con

diabete di tipo 2 trattati con tale farmaco, i quali hanno evidenziato un'associazione tra l'utilizzo del glitazone e un aumento del rischio d'insorgenza di carcinoma della vescica, significativo tra i soggetti di sesso maschile, e sensibile alla posologia assunta e alla durata del periodo di trattamento⁽²⁹⁾.

Dati preclinici sperimentali avevano ipotizzato già nel 1999 una possibile relazione di questo tipo, ma indagini successive avevano interpretato tale legame come poco influente per l'essere umano. Successivamente, l'associazione era riemersa nel noto studio PROactive⁽³⁰⁾. Nell'aprile 2011, *Diabetes Care*⁽³¹⁾ ha pubblicato i dati relativi a un trial di coorte sul rischio d'insorgenza delle dieci neoplasie più frequenti (prostata, mammella, polmone, endometrio, colon, linfoma non Hodgkin, pancreas, rene, retto, melanoma) tra i pazienti trattati con pioglitazone, e in uno studio di midpoint separato⁽³²⁾ quello inerente il carcinoma della vescica, relativo a individui seguiti presso il Kaiser Permanente Northern California. In merito al primo studio, non è emerso alcun incremento significativo del rischio, con l'unico dubbio di un follow-up necessariamente di breve durata (visto che il pioglitazone è in commercio dal 1999); per quanto riguarda il carcinoma della vescica, è stata confermata un'associazione modesta, ma non irrilevante, per assunzioni superiori a 24 mesi. Gli autori notavano come, pur aumentando le diagnosi in fase precoce e quelle di lesioni 'in situ' (sovrasegnalazioni da 'notoriety bias'?), non si potesse escludere un ruolo direttamente promuovente la tumorigenesi da parte della molecola; nei ratti si è ipotizzato che tale effetto derivi dall'alterazione dell'ambiente urinario e dalla precipitazione di cristalli di metaboliti (forse prevenibile con la dieta, una maggiore idratazione o l'acidificazione del milieu urinario), ma viene invocato anche un possibile effetto dei glitazoni sui tassi replicativi cellulari e sui processi differenziativi nei tessuti uroepiteliali. Da questo punto di vista, gli effetti dei glitazoni, agenti sui PPAR-alfa e -gamma, sono ambivalenti, inducendo anche l'apoptosi delle cellule tumorali su modelli sperimentali in vitro e inibendone l'attività invasiva in vivo; per questo, è stato spesso affermato che i glitazoni possono aumentare, ridurre o avere un effetto neutro sul rischio tumorale o sulla progressione delle neoplasie nell'uomo⁽³³⁾.

Successivamente, l'associazione tra esposizione al pioglitazone e insorgenza di carcinoma della vescica è stata confermata anche in uno studio condotto di autori italiani⁽³⁴⁾, che hanno analizzato i dati di segnalazione degli eventi avversi pervenuti alla FDA tra il 2004 e il 2009. Un'associazione analoga, seppure di dimensioni inferiori, è stata osservata anche per gliacilazide e acarbose. I dati epidemiologici citati non hanno potuto tenere conto di noti fattori di rischio del carcinoma della vescica (consuetudine al fumo, infezioni croniche delle vie urinarie, esposizione professionale a idrocarburi policiclici o ad amine aromatiche, assunzione protratta di steroidi o altri farmaci), e questo rappresenta un limite

evidente. L'analisi francese, inoltre, non prende in considerazione la durata del diabete, e i casi di neoplasia vescicale si basano sui dati riferiti, piuttosto che sui referti istologici.

L'EMA ha espresso parere contrario al ritiro del farmaco, tenendo conto dei verosimili effetti di riduzione del rischio cardiovascolare e della sua utilità in determinate categorie di soggetti, quando la metformina non sia risultata adeguata o tollerata. In un altro studio recente, inoltre, è stata segnalata una possibile diminuzione del rischio di epatocarcinoma, analogamente a quanto emerso per la metformina e verosimilmente grazie a meccanismi insulinosensibilizzanti simili⁽³⁵⁾. Resta l'indicazione a proseguire il follow-up, gli studi in corso e a limitare l'indicazione all'utilizzo del farmaco a individui diabetici selezionati, senza fattori di rischio noti per il carcinoma della vescica o con potenziali controindicazioni legate agli altri effetti collaterali della molecola (aumentato rischio di fratture, incremento ponderale, edema maculare, insufficienza cardiaca).

Liraglutide

L'anno appena concluso ha visto la pubblicazione di uno studio dai risultati apparentemente tranquillizzanti in merito a un'altra ipotetica associazione: quella tra liraglutide e carcinoma midollare della tiroide, segnalata su modelli sperimentali costituiti da roditori. Tali animali, già predisposti verso un'insorgenza superiore di neoplasie midollari della tiroide, mostrano un'elevata espressione sulle cellule parafollicolari di recettori per il GLP-1, a differenza dei primati e dell'essere umano⁽³⁶⁾. Hegedus e coll.⁽³⁷⁾ hanno valutato, su oltre 5000 pazienti trattati con liraglutide, i livelli di calcitonina prima dell'inizio della terapia confrontandoli con quelli fino a 2 anni dopo: una bassa percentuale ha mostrato un aumento dei valori di calcitonina, quasi sempre comunque restando all'interno del range di norma, senza ulteriori progressioni con la prosecuzione della terapia e del follow-up. Confrontando i pazienti trattati con liraglutide con quelli di controllo, gli autori hanno descritto 7 casi di iperplasia delle cellule C tra i soggetti trattati con liraglutide (ma nessun carcinoma midollare), e due carcinomi midollari tra i pazienti di confronto (glargine o glimepiride +/- metformina): tutti riscontri verosimilmente riconducibili al caso e a un'aumentata sorveglianza di patologie nodulari tiroidee subcliniche. Senza nessun apparente razionale fisiopatologico, nel gruppo trattato con liraglutide è stata registrata un'incidenza lievemente maggiore di carcinomi papilliferi della tiroide (neoplasie del tutto diverse da quelle midollari per origine filogenetica, caratteristiche cliniche, comportamento biologico, ecc.); in tutti i casi si trattava di microcarcinomi papilliferi, a prognosi favorevole e di riscontro occasionale. Considerato il breve periodo trascorso dalla commercializzazione del farmaco, e il continuo modificarsi delle conoscenze in merito al ruolo del recettore del GLP-1 (bersaglio di exenatide e

liraglutide), l'FDA ha chiesto l'istituzione di un registro dei carcinomi midollari tiroidei.

I dati attuali relativi all'uomo sembrano rassicuranti; una condivisibile posizione prudenziale sembra quella di non prescrivere liraglutide (ma forse neppure altre incretine) nei rari casi di soggetti affetti da carcinoma midollare della tiroide (il 4-5% di tutte le neoplasie di tale ghiandola) o con predisposizione genetica verso questa forma tumorale (FMTC e MEN 2⁽³⁸⁾), per la possibilità di una maggiore suscettibilità delle cellule C.

Exenatide e inibitori della DPP-4

Il 2011 è stato anche l'anno della pubblicazione di un articolo particolarmente controverso: dapprima proposto on-line, poi ritirato per le critiche emerse e infine pubblicato definitivamente, con correzioni minori⁽³⁹⁾. Si è trattato di un'analisi effettuata su un database dell'FDA di libera consultazione e relativo alle segnalazioni spontanee degli effetti collaterali, dalla quale è emersa la possibilità di un aumento del rischio di circa 2,8 volte di carcinoma del pancreas tra i pazienti trattati con exenatide o con sitagliptin, e di carcinoma della tiroide per la sola exenatide. Lo studio è stato contestato per i numerosi bias potenziali e per non aver potuto prendere in considerazione vari fattori confondenti. Ancora più di recente, evidenze sperimentali hanno documentato effetti antinfiammatori, antiossidanti e antiproliferativi per l'exenatide e gli analoghi del GLP-1, potenzialmente protettivi nella genesi dei tumori oltre che dei fenomeni aterosclerotici⁽⁴⁰⁻⁴¹⁾. Come logico, considerato il periodo d'impiego ancora breve di questi farmaci, nuovi dati vanno aggiungendosi pressoché ogni mese.

Dapagliflozin

Anche l'ultimo antidiabetico apparso in ordine cronologico dalle pipeline delle aziende farmaceutiche, per quanto non ancora commercializzato, non poteva sfuggire alla 'caccia agli effetti pro-tumorali' scatenatasi nei confronti delle altre molecole. È il caso del dapagliflozin, capostipite di una nuova categoria di antidiabetici agenti attraverso l'inibizione del trasportatore sodio-glucosio (SGLT2) situato nei tubuli renali prossimali, e quindi favorendo l'escrezione del glucosio con le urine. Il meccanismo d'azione risulta innovativo e interessante, in quanto potenzialmente impiegabile persino nel diabete di tipo 1 e nelle condizioni iperglicemiche senza diabete noto, anche se tra gli effetti collaterali prevedibili vi è l'aumentata incidenza di infezioni delle vie urinarie. Negli studi clinici per lo sviluppo del farmaco, su un totale di circa 5500 individui trattati, sono stati osservati 9 casi di carcinoma alla mammella e altrettanti alla vescica, verso un caso a testa nei 3200 soggetti di controllo⁽⁴²⁾. Dal momento che le cellule epiteliali mammarie e quelle vescicali non esprimono la proteina di trasporto SGLT-2, viene ipotizzato che tali neoplasie

fossero pre-esistenti rispetto all'avvio dei trial, pur non escludendo un eventuale ruolo promotore del dapaglifozin. È verosimile che ulteriori informazioni possano derivare dagli studi di post-marketing.

Altri farmaci di comune impiego nel diabete

Le persone con diabete assumono molto spesso, per periodi prolungati e talvolta ad alti dosaggi, farmaci non agenti sul metabolismo glicemico in senso stretto, ma indicati per la riduzione del rischio cardiovascolare complessivo; è il caso dei farmaci per l'ipertensione, di quelli per le dislipidemie e degli antiaggreganti. È stato ipotizzato che anche alcuni di essi possano risultare associati a un'aumentata incidenza di alcune neoplasie, o a un incremento della mortalità tumorale. Nel 2010, qualche preoccupazione in tal senso era derivata dalla pubblicazione di una metanalisi⁽⁴³⁾ che documentava un aumento dell'1-2% del rischio d'insorgenza di tumori con i sartani, rispetto alla popolazione di controllo: un incremento sostenuto da candesartan e telmisartan, e interpretato come legato agli effetti positivi sulla proliferazione cellulare e sull'angiogenesi dell'inibizione cronica dei recettori dell'angiotensina. Tra le neoplasie indicate come più frequenti, la più comune era il carcinoma polmonare.

Una nuova metanalisi⁽⁴⁴⁾ fornisce risultati decisamente tranquillizzanti, escludendo l'esistenza di differenze di rischio per tutte le categorie di antipertensivi (da sole o in associazione), con la sola eccezione legata alla persistenza di un dubbio di un modesto aumento del rischio tumorale (+2,3%) con l'associazione di un sartano e un ACE-inibitore; tale dubbio deriva principalmente dai risultati dello studio ONTARGET. Questa nuova metanalisi, che ha utilizzato metodologie statistiche più robuste ed è stata condotta secondo le raccomandazioni della Cochrane Collaboration, ha analizzato ben 70 studi randomizzati e controllati per un totale di oltre 320.000 individui, estendendo l'indagine dal 1950 al 2010. L'assenza di evidenze di una relazione tra sartani e tumori è stata sottolineata recentemente sia dall'EMA sia dall'FDA.

In direzione opposta vanno i risultati di alcuni studi sull'utilizzo prolungato di beta-bloccanti; soprattutto il propranololo è parso associare a una riduzione della mortalità e a un'aumentata sopravvivenza libera da recidive, in donne affette da carcinoma della mammella, attraverso meccanismi ancora da chiarire (influenza sulla regolazione neuroendocrina adrenergica, sui meccanismi apoptotici, sulla regolazione immunitaria o sull'angiogenesi)⁽⁴⁵⁻⁴⁶⁾.

Sono promettenti anche i dati di un'analisi condotta su 8 studi randomizzati di valutazione dell'efficacia dell'assunzione giornaliera di aspirina (per almeno 4 anni) nella prevenzione degli eventi cardiovascolari, per un totale di 25.570 soggetti⁽⁴⁷⁾. L'assunzione prolungata dell'acido acetilsalicilico, secondo quest'analisi,

sembrerebbe in grado di ridurre sensibilmente anche il rischio di mortalità legato a diverse neoplasie (-21%), in maniera indipendente dalla dose (non inferiore a 75 mg/die), dal sesso o dalla consuetudine al fumo. I nuovi dati sembrano riguardare non solo il carcinoma del colon-retto, come ipotizzato in passato, con un effetto che ha dimostrato di aumentare con il tempo: dopo 5 anni, il tasso di riduzione è salito al 34% per tutti i tumori considerati complessivamente, e al 54% per quelle gastrointestinali. Per alcune neoplasie (esofago, pancreas, encefalo, polmone e stomaco), l'effetto ha iniziato a manifestarsi solo dopo 5-10 anni di terapia, e per la prostata dopo addirittura 15 anni.

Relativamente alle statine, dati tranquillizzanti sono giunti da un'analisi prospettica multicentrica pubblicata sul *British Medical Journal*⁽⁴⁸⁾. Su una popolazione di oltre due milioni di assistiti, nessuna statina è risultata associarsi in maniera significativa a una modificazione del rischio di neoplasie di stomaco, colon, polmone, rene, mammella, prostata e melanomi. L'utilizzo di statine, viceversa, è risultato associato a una modestissima riduzione del rischio di carcinoma esofageo.

A completamento del quadro, sono stati pubblicati i risultati relativi al prolungamento del follow-up dello studio SELECT, un trial sull'utilizzo di selenio e vitamina E nella prevenzione dei tumori interrotto precocemente per assenza di efficacia⁽⁴⁹⁾. I nuovi risultati indicano come l'integrazione prolungata con 400 UI di tocoferolo si associ in maniera significativa con un'aumentata incidenza di carcinoma della prostata: esattamente il contrario di quanto si intendeva dimostrare. Gli autori sottolineano come siano verosimilmente dannosi sia il deficit sia l'eccesso di molti oligoelementi, di comunissima supplementazione soprattutto negli Stati Uniti.

Conclusioni

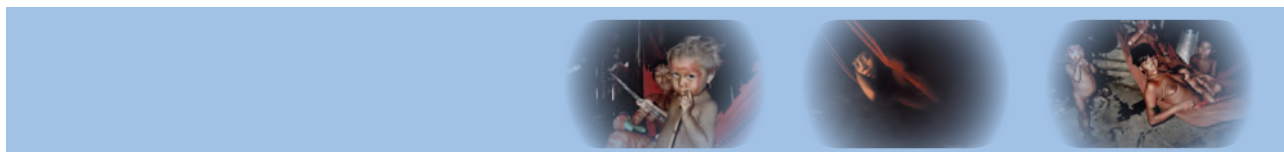
Gran parte delle informazioni delle quali disponiamo deriva da studi osservazionali; è fondamentale ricordare come questi, nel segnalare l'associazione tra eventi avversi e utilizzo di un farmaco, non testimonino affatto un rapporto di causalità tra i due fenomeni, perché molti sono i fattori confondenti non quantificabili che potrebbero portare a scegliere una particolare molecola in un sottogruppo di soggetti (con rischio intrinsecamente differente di sviluppare determinate patologie), ma questo è un tema ricorrente e difficilmente ovviabile per tutti gli antidiabetici e la loro relazione (favorevole o meno) con i tumori. Inoltre, la tumorigenesi è un processo lento, mentre nella maggior parte dei casi gli studi hanno periodi di follow-up limitati. È peraltro difficile immaginare il disegno di vasti studi randomizzati e controllati per la valutazione della *safety* tumorale dei farmaci impiegati in diabetologia, anche per l'elevata quantità di cross-over terapeutici dei quali occorrerebbe tener conto nel trattamento dell'iperglicemia e delle complicanze correlate. Per quanto attiene le migliori evidenze attualmente di-

sponibili, viene ribadito il ruolo favorevole dell'attività fisica, di una dieta corretta e dell'utilizzo della metformina nei pazienti con diabete di tipo 2, sia come farmaco di prima scelta sia associata a schemi terapeutici più complessi, comprendenti l'insulina.

BIBLIOGRAFIA

- Emerging Risk Factors Collaboration, Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P. et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 364: 829-41, 2011.
- McGlynn KA, Quraishi S., Welzel TM, Davila JA, El-Serag HB, Graubard BI. Attributable risks for hepatocellular carcinoma in the United States. 101st Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, Washington DC (USA): 19th April, 2010.
- Barone BB, Yeh HC, Snyder CF, Peairs KS, Stein KB, Derr RL et al. Postoperative mortality in cancer patients with preexisting diabetes: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 33: 931-9, 2010.
- Ewertz M, Jensen MB, Gunnarsdóttir KÁ, Højris I, Jakobsen EH, Nielsen D. et al. Effect of obesity on prognosis after early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 29: 25-31, 2011.
- Duggan C, Irwin ML, Xiao L, Henderson KD, Smith AW, Baumgartner RN et al. Associations of Insulin Resistance and Adiponectin With Mortality in Women With Breast Cancer. *J Clin Oncol* 29: 32-9, 2011.
- Peairs KS, Barone BB, Snyder CF, Yeh HC, Stein KB, Derr RL et al. Diabetes Mellitus and Breast Cancer Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Oncol* 29: 40-6, 2011.
- Irwin ML, Duggan C., Wang C-Y., Smith AW, McTiernan A, Baumgartner RN et al. Fasting C-Peptide Levels and Death Resulting From All Causes and Breast Cancer: The Health, Eating, Activity, and Lifestyle Study. *J Clin Oncol* 29: 47-53, 2011.
- Erickson K., Patterson RE, Flatt SW, Natarajan L, Parker BA, Heath DD et al. Clinically Defined Type 2 Diabetes Mellitus and Prognosis in Early-Stage Breast Cancer. *J Clin Oncol* 29: 54-60, 2011.
- Ferraro F, Lymperi S, Méndez-Ferrer S, Saez B, Spencer JA, Yeap BY et al. Diabetes impairs hematopoietic stem cell mobilization by altering niche function. *Sci Transl Med* 3: 104ra101, 2011.
- Colhoun HM, SDRN Epidemiology Group. Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: a study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. *Diabetologia* 52: 1755-65, 2009.
- Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 52: 1766-77, 2009.
- Hemkens LG, Grouven U, Bender R, Günster C, Gutschmidt S, Selke GW et al. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. *Diabetologia* 52: 1732-44, 2009.
- Jonasson JM, Ljung R, Talback M, Haglund B, Gudbjornsdottir S, Steineck G. Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies - a population-based follow-up study in Sweden. *Diabetologia* 52: 1745-54, 2009.
- Chang CH, Toh S, Lin JW, Chen ST, Kuo CW, Chuang LM et al. Cancer risk associated with insulin glargine among adult type 2 diabetes patients — a nationwide cohort study. *PLoS One* 6:e21368, 2011.
- Ruiter R, Visser LE, van Herk-Sukel MP, Coebergh JW, Haak HR, Geelhoed-Duijvestijn PH et al. Risk of cancer in patients on insulin glargine and other insulin analogues in comparison with those on human insulin: results from a large population-based follow-up study. *Diabetologia* 55: 51-62, 2012.
- Ceriello A. Diabete e cancro. *Il Giornale di AMD* 13: 5-6, 2010.
- Suissa S, Azoulay L, Dell'Aniello S, Evans M, Vora J, Pollak M. Long-term effects of insulin glargine on the risk of breast cancer. *Diabetologia* 54: 2254-62, 2011.
- Mannucci E, Monami M, Balzi D, Cresci B, Pala L, Melani C. et al. Doses of insulin and its analogues and cancer occurrence in insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 33: 1997-2003, 2010.
- Monami M, Colombi C, Balzi D, Dicembrini I, Giannini S, Melani C. et al. Metformin and cancer occurrence in insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 34: 129-31, 2011.
- Jalving M, Gietema JA, Lefrandt JD, de Jong S, Reyners AK, Gans RO et al. Metformin: taking away the candy for cancer? *Eur J Cancer* 46: 2369-80, 2010.
- Bo S, Ciccone G, Rosato R, Villois P, Appendino G, Ghigo E. et al. Cancer mortality reduction and metformin. A retrospective cohort study in type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab* 14: 23-29, 2012.
- Hosono K, Endo H, Takahashi H, Sugiyama M, Uchiyama T, Suzuki K. et al. Metformin suppresses azoxymethane-induced colorectal aberrant crypt foci by activating AMP-activated protein kinase. *Mol Carcinog* 49: 662-71, 2010.
- Ioannou GN, Boyko EJ. Metformin and colorectal cancer risk in diabetic patients. *Diabetes Care* 34: 2336-7, 2011.
- Hosono K, Endo H, Takahashi H, Sugiyama M, Sakai E, Uchiyama T. et al. Metformin suppresses colorectal aberrant crypt foci in a short-term clinical trial. *Cancer Prev Res* 3: 1077-83, 2010.
- Nkontchou G, Cosson E, Aout M, Mahmoudi A, Bourcier V, Charif I. et al. Impact of metformin on the prognosis of cirrhosis induced by viral hepatitis C in diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 96: 2601-8, 2011.
- Donadon V, Balbi M, Valent F, Avogaro A. Glycated hemoglobin and antidiabetic strategies as risk factors for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 16(24): 3025-32, 2010.
- Yang X, So WY, Ma RC, Kong AP, Lee HM, Yu LW et al. Low HDL cholesterol, metformin use, and cancer risk in type 2 diabetes: the Hong Kong Diabetes Registry. *Diabetes Care* 34: 375-80, 2011.
- Yang X, So WY, Ma RC, Ko GT, Kong AP, Wang Q. et al. Predicting values of lipids and white blood cell count for all-site cancer in type 2 diabetes. *Endocr Relat Cancer* 15: 597-607, 2008.
- Caisse nationale de l'assurance maladie, Paris, France. Risque de cancer de la vessie chez les personnes diabétiques traitées par pioglitazone en France: une étude de cohorte sur les données du SNIRAM et du PMSI. Rapport final du 7/06/2011. <http://www.afssaps.fr/content/download/34024/445581/version/1/file/RapportEtudeCNAM-TS->. Ultimo accesso: 27 dicembre 2011.
- Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK et al. PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 366: 1279-89, 2005.
- Ferrara A, Lewis JD, Quesenberry CP Jr, Peng T, Strom BL, Van Den Eeden SK et al. Cohort study of pioglitazone and cancer incidence in patients with diabetes. *Diabetes Care* 34: 923-9, 2011.

32. Lewis JD, Ferrara A, Peng T, Hedderson M, Bilker WB, Quesenberry CP Jr et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care* 34: 916-22, 2011.
33. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care* 33: 1674-85, 2010.
34. Piccinni C, Motola D, Marchesini G, Poluzzi E. Assessing the association of pioglitazone use and bladder cancer through drug adverse event reporting. *Diabetes Care* 34: 1369-71, 2011.
35. Hassan MM, Curley SA, Li D, Kaseb A, Davila M, Abdalla EK et al. Association of diabetes duration and diabetes treatment with the risk of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 116: 1938-46, 2010.
36. Bjerre Knudsen L, Madsen LW, Andersen S, Almholt K, de Boer AS, Drucker DJ et al. Glucagon-like Peptide-1 receptor agonists activate rodent thyroid C-cells causing calcitonin release and C-cell proliferation. *Endocrinology* 151: 1473-86, 2010.
37. Hegedüs L, Moses AC, Zdravkovic M, Le Thi T, Daniels GH. GLP-1 and calcitonin concentration in humans: lack of evidence of calcitonin release from sequential screening in over 5000 subjects with type 2 diabetes or nondiabetic obese subjects treated with the human GLP-1 analog, liraglutide. *J Clin Endocrinol Metab* 96: 853-60, 2011.
38. Important drug warning concerning Victoza®. Subject: potential risks of thyroid C-cell tumours and acute pancreatitis associated with Victoza® <http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM258828.pdf>. Ultimo accesso: 27 dicembre 2011.
39. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, Elashoff R, Butler PC. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology* 141: 150-6, 2011.
40. Chaudhuri A, Ghanim H, Vora M, Ling Sia C, Korzeniewski K, Dhindsa S. et al. Exenatide Exerts a Potent Antiinflammatory Effect. *J Clin Endocrinol Metab* Oct 19, 2011 [Epub ahead of print].
41. Ligumsky H, Wolf I, Israeli S, Haimsohn M, Ferber S, Karasik A. et al. The peptide-hormone glucagon-like peptide-1 activates cAMP and inhibits growth of breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat* Jun 3, 2011 [Epub ahead of print].
42. Henry RR, American Diabetes Association (ADA) 71st Scientific Sessions 2011: Abstract 0307-OR: 27th June, 2011.
43. Sipahi I, Debanne SM, Rowland DY, Simon DI, Fang JC. Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 11: 627-36, 2010.
44. Bangalore S, Kumar S, Kjeldsen SE, Makani H, Grossman E, Wetterslev J. et al. Antihypertensive drugs and risk of cancer: network meta-analyses and trial sequential analyses of 324,168 participants from randomised trials. *Lancet Oncol* 12: 65-82, 2011.
45. Barron TI, Connolly RM, Sharp L, Bennett K, Visvanathan K. Beta blockers and breast cancer mortality: a population-based study. *J Clin Oncol* 29: 2635-44, 2011.
46. Melhem-Bertrandt A, Chavez-Macgregor M, Lei X, Brown EN, Lee RT, Meric-Bernstam F. et al. Beta-blocker use is associated with improved relapse-free survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 29: 2645-52, 2011.
47. Rothwell PM, Fowkes FG, Belch JF, Ogawa H, Warlow CP, Meade TW. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 377: 31-41, 2011.
48. Hippisley-Cox J, Coupland C. Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population based cohort study using the QResearch database. *BMJ* May 20, 2010; 340:c2197. doi: 10.1136/bmj.c2197.
49. Klein EA, Thompson IM Jr, Tangen CM, Crowley JJ, Lucia MS, Goodman PJ et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 306: 1549-56, 2011.



Assistenza diabetologica territoriale: attività preliminare del gruppo di lavoro AMD della diabetologia ambulatoriale



I. Gaeta per il Gruppo di Lavoro AMD DIABETOLOGIA AMBULATORIALE*

iolegaeta@libero.it

Servizio di Diabetologia- Procida, ASL Napoli 2 Nord

Parole chiave: organizzazione dell'assistenza diabetologica territoriale, rete integrata, coordinamento unico

Key words: organization of specialist diabetes care, shared-care network, unified coordination

Il Giornale di AMD, 2011;14:180-182

Riassunto

I dati clinici italiani (Annali AMD) relativi alla prevenzione delle complicanze croniche del diabete impongono la necessità di trovare strategie per migliorare la qualità e l'appropriatezza delle cure nell'assistenza alla persona con diabete. L'assistenza diabetologica sul territorio rappresenta il II Livello di Cura e riveste un ruolo cruciale nella prevenzione delle complicanze croniche del diabete. Partendo da queste considerazioni, in AMD, nell'ambito delle attività dei gruppi a progetto, si è costituito il "Gruppo della Diabetologia Ambulatoriale" al quale il Consiglio Direttivo ha dato il mandato di creare un modello di attività clinica per la diabetologia ambulatoriale e di valorizzare la figura del diabetologo del territorio e del suo ruolo, individuando possibilità di crescita professionale in una logica di équipe, in rete ed in linea con il progetto SUBITO!. Il gruppo di lavoro AMD in occasione del XVIII Congresso Nazionale AMD, che si è tenuto a Rossano Calabro a maggio 2011, ha presentato una proposta sulle strategie operative da realizzare a tal fine e i risultati di un'indagine conoscitiva condotta nell'ambito delle sezioni AMD regionali. La progettualità futura prevede l'elaborazione di un documento che definisce la competenza del diabetologo e della sua organizzazione sul territorio.

Summary

Italian clinical data (AMD Annals) on the prevention of chronic complications of diabetes require the need to find strategies to improve the quality and appropriateness of diabetes care. The diabetes specialist care represents the Second Level of Care and plays a key role in preventing chronic complications of diabetes. Based on these considerations, on behalf of AMD, was formed the "Ambulatory Study Group" for providing a model for diabetes outpatient clinic, and enhance the role of diabetologist of the territory, through a network of shared care, in synergy with the project "SUBITO". The Ambulatory Study Group during the AMD XVIII National Meeting, held in May 2011 in Rossano Calabro, submitted a proposal on operational strategies to achieve this purpose and results of a survey carried out in the Regional Sections of AMD. The future planning involves the development of a document that defines the competence of the diabetologist and his organization on the territory.

Premessa

L'assistenza al diabete è una componente essenziale nel controllo degli alti costi sanitari della malattia, che sono pari a circa il 7 – 10% dei costi sanitari totali nei paesi Europei inclusa l'Italia. I costi, determinati dai ricoveri ospedalieri e dalle complicanze croniche non già dall'assistenza specialistica o dalla spesa farmaceutica, sono in progressivo aumento. In assenza di complicanze i costi diretti sono pari a circa 800€/anno/paziente, mentre in presenza di una complicanza salgono a circa 3000 €/anno⁽¹⁾. Nell'ambito della realtà assistenziale diabetologica in Italia, la presenza degli ambulatori di Medicina Specialistica Ambulatoriale nell'organico dei Distretti Sanitari (DS) locali va assumendo un ruolo fondamentale nel percorso assistenziale alla persona con diabete. Infatti l'organizzazione dell'attività del diabetologo del territorio interessa l'assistenza di II livello di cura e prevede l'organizzazione della prevenzione e riduzione delle complicanze, attraverso la diagnosi precoce e un trattamento tempestivo.

Dati italiani dimostrano che la sinergia tra l'assistenza specialistica dei Servizi di Diabetologia e la Medicina Generale riduce del 65% i ricoveri ospedalieri della persona con diabete⁽²⁾ e triplica la probabilità che il paziente sia seguito secondo le linee guida⁽³⁻⁴⁾.

I risultati clinici in termini di prevenzione delle complicanze, inferiori a quelli attesi (Annali AMD)⁽⁵⁾, potrebbero essere la conseguenza di una diversa aderenza degli operatori sanitari alle raccomandazioni fondate sulle prove di efficacia, ma anche di carenze organizzative, responsabili della presenza sul territorio di CD (Centri Diabetologici) sovraffollati e organizzati in maniera disomogenea nelle varie regioni italiane e che quindi non riescono a garantire un'assistenza appropriata e ottimale. Queste importanti

* Componenti del gruppo di lavoro: Francesco Mario Gentile¹ (Coordinatore), Vincenzo Armentano², Rocco Bulzomì³, Ilaria Ciullo⁴, Iole Gaeta⁵, Maria Franca Mulas⁶, Mauro Ragonese⁷

¹ Asl Bari, Day Service Diabete; ² Centro Diabetologico C4, ASL NAI Centro; ³ Coordinatore Interdistrettuale di Branca Diabetologia A.S.L. RM/B; ⁴ Centro di Attenzione al Diabetico, Azienda Ospedaliera I.C.P., Milano; ⁵ Servizio di Diabetologia- Procida, ASL Napoli 2 Nord; ⁶ U.C. Diabetologia e Malattie Metaboliche, Ospedale San Martino Oristano; ⁷ UOS2 Centri Diabetologici - ACISMOM

carenze organizzative richiedono una profonda rivisitazione dei modelli assistenziali-gestionali e una nuova valorizzazione del ruolo fondamentale degli Specialisti Territoriali come II livello di cura nel percorso assistenziale alla persona con diabete. In questa ottica dati internazionali sottolineano come siano la strutturazione del percorso di cura (Structured Care o PDTA), la qualità dell'assistenza valutata sia come processo che come esito intermedio^(6,7) e il richiamo periodico, a garantire la miglior prognosi del paziente diabetico⁽⁸⁾. Date queste premesse ampio spazio devono trovare le strategie per migliorare la qualità e l'appropriatezza delle cure nell'assistenza alla persona con diabete. Tali strategie non potranno prescindere da un'adeguata integrazione tra i vari livelli assistenziali coinvolti nel percorso di cura della patologia diabetica (Assistenza di Base-Territorio-Ospedale).

Obiettivi

Elaborazione di un documento che prevede l'integrazione del diabetologo territoriale e la valorizzazione del suo ruolo nel miglioramento della qualità dell'assistenza e nella realizzazione del progetto "Subito"

Attivare gradualmente un modello di assistenza in tutti gli ambulatori specialistici su tutto il territorio nazionale, tenendo conto delle diverse realtà territoriali, ma garantendo comunque un'assistenza sanitaria uniforme

Promuovere l'integrazione della diabetologia territoriale attraverso l'attuazione di modelli operativi di lavoro in "rete integrata"

Potenziare al massimo il know-how complessivo dei diabetologi del territorio attraverso un intervento concreto di formazione teorica e sul campo

Dichiarare l'esigenza di un "coordinamento unico" all'interno della ASL determinante per garantire l'uniformità e la continuità degli interventi precoci di prevenzione delle complicanze e per attuare le forme di integrazione con le U.O. di degenza ospedaliera

Assicurare la possibilità di misurare sia la qualità delle cure che il miglioramento degli esiti (informatizzazione)

Progetti realizzati

È stato redatto un documento di proposta di organizzazione della diabetologia ambulatoriale come parte specifica integrata nel documento più ampio interassociativo AMD SID.

In occasione del XVIII Congresso Nazionale AMD che si è tenuto a Rossano Calabro a maggio 2011, nell'ambito della Tavola Rotonda dedicata all'assistenza diabetologica sul territorio, il "Gruppo di lavoro della Diabetologia Ambulatoriale" ha presentato la proposta preliminare sulle strategie da adottare per il miglioramento della qualità assistenziale diabetologica sul territorio e i risultati di un'indagine conoscitiva realizzata nelle sezioni regionali AMD.



Figura 1. Proposta del Gruppo di Lavoro di Diabetologia Ambulatoriale.

L'assistenza al paziente diabetico deve prevedere l'integrazione della medicina generale, di quella specialistica, della medicina del territorio e di quella ospedaliera e la proposta presentata (flow-chart modificata) (Fig 1) rappresenta il PDTA della gestione integrata del paziente con DMT2 secondo l'accordo - AMD, SID, SIMG, FIMMG, SNAMI, SNAMID. (Nuovi standard di cura e team di cura integrati per il diabete. L'assistenza integrata alla persona con diabete mellito tipo 2 -31 luglio 2008).

L'indagine conoscitiva presentata è stata condotta al fine di raccogliere l'opinione e i suggerimenti dei soci AMD sull'opportunità di elaborare un modello di attività clinica per la diabetologia territoriale. È stata perciò inviata ai Presidenti delle sezioni AMD regionali una griglia con quattro domande (tabella 1) volte a raccogliere l'orientamento relativo all'utilità di attivare un documento unitario per l'assistenza territoriale, alle principali barriere, alle possibili soluzioni e proposte. Hanno compilato la griglia 15 presidenti delle Sezioni Regionali AMD (Friuli Venezia Giulia, Veneto, Piemonte, Lombardia, Emilia Romagna, Abruzzo, Marche, Molise, Umbria, Lazio, Campania, Puglia, Calabria, Sicilia, Sardegna). La maggioranza dei presidenti regionali^(13/15) si è espressa positivamente. I principali contributi sono stati raccolti in un sommario (tabelle 2,3).

Progettualità futura

Il documento di proposta dell'organizzazione della diabetologia ambulatoriale realizzato come parte specifica integrata nel documento più ampio interassociativo AMD SID (*Giornale AMD, in press*), prevede l'integrazione del diabetologo territoriale e la valorizzazione del suo ruolo nel miglioramento della qualità dell'assistenza, superando le disuguaglianze dettate dalle diverse organizzazioni. Al fine di tracciare un'"istantanea" dell'assistenza diabetologica che sarà coinvolta nella realizzazione della Rete Territoriale ci si propone di effettuare in maniera preliminare, attraverso un questionario, un'indagine conoscitiva su tutto il territorio italiano. Tale fase, da realizzare in tempi rapidi e attra-

Tabella 1. Griglia inviata ai Presidenti delle Sezioni Regionali AMD.

A livello:	culturale	organizzativo	economico	altro livello
Quanto ritieni sia utile attivare un documento unitario per l'assistenza territoriale (come quello proposto)?				
Quali potrebbero essere le principali barriere nella tua regione per l'implementazione di un modello organizzativo a livello ambulatoriale (come quello proposto) ?				
Quali potrebbero essere le possibili soluzioni alle barriere da te identificate al punto precedente, nella tua regione ?				
Proposte su come indirizzare e/o valorizzare le risorse tutt'ora presenti sul territorio della tua regione				

Tabella 2. Sommario delle risposte delle griglie compilate dai Presidenti delle Sezioni Regionali AMD

Sommario dei principali contributi delle sezioni regionali AMD
<p>Utilità L'applicazione decentrata a livello regionale dell'assistenza sanitaria ha generato una situazione assistenziale altamente difforme tra le varie regioni e paradossalmente all'interno delle regioni stesse</p> <ul style="list-style-type: none"> La maggioranza dei presidenti ritiene che il modello organizzativo di riferimento dell'assistenza diabetologica in Team e in Rete sia "culturalmente" acquisito ed 'economicamente' utile ai fini della razionalizzazione della spesa anche attraverso una riduzione degli accessi impropri in PS e di ricoveri emerge il consenso a fornire agli organi legislativi regionali un documento unitario sotto l'egida AMD e che restituisce l'immagine di una Diabetologia compatta e capace di progettualità
<p>Principali barriere</p> <ul style="list-style-type: none"> Assenza di presupposti organizzativi nell'ambito dei servizi e degli ambulatori territoriali. Tale carenza è stata attribuita, dalla maggioranza dei colleghi, alla carente comunicazione tra i diversi livelli assistenziali (amministratori a livello distrettuale e/o regionale e medici specialisti) Assenza di RETE INFORMATICA di collegamento e di una Banca Dati In alcune regioni presenza di un modello assistenziale differente operativo dal 1988 (Abruzzo) o in parte già realizzato (Umbria-Marche)

Tabella 3. Sommario dei principali contributi delle Sezioni Regionali AMD

<p>PROPOSTE :</p> <ul style="list-style-type: none"> INTERVENTI FORMATIVI PERIFERICI (a livello culturale) realizzare RETI REGIONALI (a livello organizzativo) CREARE CENTRI DI RIFERIMENTO per le piccole realtà ambulatoriali (peculiari di alcune regioni) che continuerebbero a rappresentare una preziosa opportunità per raggiungere popolazioni disagiate e che finirebbero in alternativa per non afferrare ad alcuna cura diabetologica (a livello organizzativo) Razionalizzazione delle risorse e/o Utilizzare fondi dedicati ai progetti di prevenzione previsti in alcune regioni (a livello economico)

verso il coinvolgimento delle Sezioni Regionali AMD, consentirà di disegnare una "mappatura" degli ambulatori e dei CD territoriali presenti nelle varie regioni italiane e della loro organizzazione assistenziale. La proposta operativa successiva potrebbe trovare strumenti utilizzabili per raggiungere gli obiettivi organizzativi e di salute programmati grazie a quanto previsto dall'articolo 30 bis dell'Accordo Collettivo Nazionale. Tale articolo prevede la creazione di un team multidisciplinare attraverso l'aggregazione funzionale delle diverse figure

specialistiche, l'integrazione tra strutture poliambulatoriali territoriali e i Servizi di Diabetologia ospedalieri. Contempla inoltre la raccolta delle competenze per l'assistenza alle patologie croniche in un unico punto di riferimento e il coordinamento funzionale dell'attività degli specialisti ambulatoriali, psicologi e MMG.

BIBLIOGRAFIA

- 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* 27:1041-8, 2010
- Giorda C, Petrelli A, Gnani R, Regional Board for Diabetes Care of Piemonte. The impact of second-level specialized care on hospitalization in persons with diabetes: a multilevel population-based study. *Diabet Med* 23:377-383, 2006
- Gnani R, Picariello R, Karaghiosoff L, Costa G, Giorda C. Determinants of quality in diabetes care process: The population-based Torino Study. *Diabetes Care* 32:1986-92, 2009
- Verlato G, Muggeo M, Bonora E, Corbellini M, Bressan F, De Marco R. Attending the diabetes center is associated with increased 5-year survival probability of diabetic patient: the Verona diabetes study. *Diabetes Care* 19: 211-213, 1996
- 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. *Annali AMD* 2010. Kino Ed. Torino, 2010. www.aemmedi.it
- Belfiglio M, De Berardis G, Franciosi M, Cavaliere D, Di Nardo B, Greenfield S, Kaplan SH, Pellegrini F, Sacco M, Tognoni G, Valentini M, Nicolucci A, Caimi V, Capani F, Corsi A, Della Vedova R, Massi Benedetti M, Nicolucci A, Taboga C, Tombesi M, Vespasiani G, the QuED Study Group. The relationship between physicians' self-reported target fasting blood glucose levels and metabolic control in type 2 diabetes. The QuED Study Group-Quality of care and outcomes in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 24:423-9, 2001
- Rossi MC, Comaschi M, Ceriello A, Coscelli C, Cucinotta D, De Cosmo S et al. Correlation between structure characteristics, process indicators and intermediate outcomes in DM2: the QUASAR (Quality Assessment Score and Cardiovascular Outcomes in Italian Diabetic Patients) study. 68th Scientific Session, American Diabetes Association, June 6-10, San Francisco, CA:1187-P, A338, *Diabetes*, 48:3, 2008
- Griffin SJ, Kinmonth AL. Systems for routine surveillance in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* Jan 21;(1): CD000541, 2009. Review.

Update sulla nota 13

Chiarimenti della Commissione Consultiva Tecnico Scientifica per la valutazione dei medicinali (CTS) riunitasi il 6 e 7 dicembre 2011



A. De Micheli

alberto_demicheli@tin.it

Direttore AMD-Comunicazione

Parole chiave: farmaci ipolipemizzanti, statine, Servizio Sanitario Nazionale

Key words: Lipid Regulating Drugs, Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors, Health System Agencies

Il Giornale di AMD, 2011;14:183

In relazione al commento alla nuova nota 13 pubblicato a pagina 121 del numero 2-3, 2011 di questo Giornale, informiamo i soci AMD che la Commissione Consultiva Tecnico Scientifica per la valutazione dei medicinali (CTS) nel corso della riunione del 6 e 7 dicembre 2011 ha ritenuto opportuno chiarire alcuni dubbi di interpretazione, derivanti anche da incongruenze fra testo e box riassuntivi.

A chiarimento e parziale rettifica di quanto già pubblicato si precisa pertanto che:

1. Nei pazienti intolleranti alle statine, l'ezetimibe è rimborsabile in monoterapia.
2. L'associazione fissa ezetimibe + statina, dove indicata, è rimborsabile sia in forma estemporanea sia nelle formulazioni di associazione fissa.
3. Nei pazienti con insufficienza renale cronica e livelli di trigliceridi > 500 sono prescrivibili e rimborsabili gli omega 3, ma non i fibrati.
4. Permane la prescrivibilità degli omega 3 nell'indicazione "prevenzione secondaria nei soggetti con pregresso infarto miocardico", senza alcuna specificazione da parte del medico nella ricetta.

Chiarimenti CTS riguardo la Nota 13

Nota AIFA

Premettendo che la nota 13 è attualmente in corso di revisione alla luce del dibattito scientifico in

atto, la Commissione Consultiva Tecnico Scientifica per la valutazione dei medicinali (CTS) nel corso della riunione del 6 e 7 dicembre 2011 ha ritenuto opportuno chiarire alcuni dubbi di interpretazione per i quali sono pervenute specifiche richieste di chiarimento.

Rimborsabilità degli omega 3

La nota 13 riguarda i farmaci per il trattamento delle iperlipidemie e pertanto non si applica alla prescrivibilità degli omega 3 nell'indicazione "prevenzione secondaria nei soggetti con pregresso infarto miocardico". Pertanto solo per questa specifica indicazione attualmente rimborsata dal SSN, gli omega 3 possono essere prescritti al di fuori del campo di applicazione della nota, non richiedendo alcuna specificazione da parte del medico nella ricetta.

Ezetimibe in monoterapia

Si precisa che, nei pazienti intolleranti alle statine, l'ezetimibe è rimborsabile in monoterapia.

Associazione fissa ezetimibe + statina

Dove indicata, l'associazione ezetimibe + statina è rimborsata sia in forma estemporanea sia nelle formulazioni di associazione fissa.

Fibrati nell'insufficienza renale cronica

In questa indicazione i fibrati non sono rimborsati. L'incongruenza della citazione nel testo esplicativo sarà corretta nel corso della revisione. Fa quindi fede quanto scritto nel box.

Omega 3 nelle iperlipidemie da farmaci

Anche in questo caso fa fede quanto scritto nel box.

Classificazione delle dislipidemie familiari

L'incongruenza sarà corretta nel corso della revisione. Per il momento si chiarisce che il trattamento è comunque lo stesso sia per le ipercolesterolemie (sia autosomiche dominanti che recessive) che per la ipercolesterolemia familiare monogenica.

Definizione del rischio moderato

Si precisa che rientrano in questa categoria i pazienti ipercolesterolemici che presentano 2 o più fattori di rischio maggiori (fa fede la tabella 1).

By-pass aorto-coronarico

Nella categoria "malattia coronarica" deve essere considerato anche il by-pass aorto-coronarico.

Proposta di un percorso diagnostico terapeutico per i pazienti diabetici nell'azienda sanitaria locale di Milano



M. Marconi¹, G. Bruno², G. Mariani³

diabetologia@sancarlo.mi.it

¹ A.O. San Carlo Borromeo, Milano, ² Dipartimento Farmaceutico, Asl Milano, ³ U.O. Diabetologia, A.O. San Carlo Borromeo, Milano

Parole chiave: diabete mellito, percorso diagnostico terapeutico, ASL Milano, libretto sanitario online

Key words: diabetes mellitus, diagnostic therapeutic pathway, ASL Milano, health card online

Riassunto

Lo scopo del lavoro è quello di proporre un Percorso Diagnostico Terapeutico per la gestione della patologia diabetica, che nella sola ASL Milano, nell'anno 2009, ha contato 86.120 pazienti e per i quali è stata sostenuta una spesa farmaceutica convenzionata pari a 67.405.410,79 euro. L'innovatività del PDT proposto consiste nel libretto sanitario online, una sorta di cartella clinica telematica del paziente, accessibile a: mmg/pls e centri diabetologici, che avranno l'onore di crearla/aggiornarla; ad Aziende Ospedaliere ed Aziende Sanitarie Locali per le attività di clinical governance; ai pazienti, che potranno monitorare l'evoluzione della propria patologia, nonché conoscere preventivamente le periodicità con cui eseguire le visite ed i controlli necessari, in maniera da poterli organizzare anticipatamente; ed infine, alle farmacie, che tramite i codici alfanumerici presenti sulle tessere sanitarie dei pazienti potranno dispensare le terapie, così come oggi avviene per la dispensazione dei presidi, facendo risparmiare al paziente la visita dal mmg/pls per la sola prescrizione. Con l'attuazione del PDT proposto è stato calcolato un risparmio del 50% per la sola area ambulatoriale, cui ovviamente seguirebbe un ulteriore risparmio per le aree farmaceutica e soprattutto ospedaliera. Il principale vantaggio consisterebbe in una maggiore compliance del paziente, con un guadagno in termini di qualità e time cost.

Summary

The aim of this work is to propose a Diagnostic and Therapeutic Pathway (DTP) for the diabetes management. In 2009 the local health authority of Milan sustained a spending on pharmaceutical products amounted to 67.405.410,79 euro for 86.120 diabetic patients. The proposed DTP introduces the online health card as electronic medical record for each patient. It will be accessible to: mmg/pls and diabetic centres, which have to create/update it; to hospitals and local health authorities for the clinical governance; to patients, that can monitor the evolution of their disease and arrange in advance their medical examinations knowing how often they need these; finally to pharmacies, that will be able to dispense the therapies using the alphanumeric code found on the patient health cards, as it currently happens for the dispensation of medical device; in this way patients will haven't to go to the mmg / pls only for the prescription. Utilizing the proposed DTP has been calculated a saving of 50% for the outpatient area, followed by further savings for hospital and pharmaceutical areas. The main benefit would be in a better patient compliance with a gain in terms of quality and time cost.

Introduzione

Il diabete mellito rappresenta una delle più gravi malattie sociali, con un trend in costante aumento sia nell'incidenza,

che nella prevalenza. Oltre a rappresentare una delle prime cause di morte al mondo, la patologia diabetica costituisce una vera piaga con le sue complicanze.

Nell'ambito dell'Azienda Sanitaria Locale di Milano nell'anno 2009 la popolazione diabetica è risultata pari ad 86.120 pazienti, per i quali è stata sostenuta una spesa pari a 67.405.410,79 euro per la sola area farmaceutica.

Con queste premesse è evidente la necessità di un approccio multidisciplinare e continuativo per la gestione della patologia diabetica, che comprenda la prevenzione primaria, la diagnosi precoce, l'educazione del paziente alla gestione della malattia, la diagnosi precoce delle complicanze acute e croniche e non da ultimo, la messa a punto di strumenti in grado di facilitare l'accesso del paziente alle prestazioni, migliorando quindi il disagio sociale e aumentando la compliance.

Scopo

Lo scopo del lavoro è quello di proporre un Percorso Diagnostico Terapeutico a vantaggio del paziente, dei Centri Diabetologici, dei Medici di Base e/o Pediatri di Libera Scelta, ma anche delle Aziende Ospedaliere e Sanitarie Locali; un modello che introduce, rispetto ad altri PDT, una maggiore facilità di accesso ai servizi, nonché una maggiore consapevolezza del paziente verso la propria patologia, grazie all'utilizzo di un libretto sanitario online consultabile dal malato stesso, oltre che da tutte le figure professionali che gli orbitano attorno.

Il modello proposto può essere così schematizzato:

- il primo step è a carico del MMG e/o PLS, che deve effettuare uno screening della popolazione a rischio, per individuare casi di diabete non diagnosticato, ridotta intolleranza glucidica (IGT), alterata glicemia a digiuno (IFG), o casi di diabete gestazionale;
- il passo successivo è quello di creare una sorta di cartella sanitaria online, che, da qui in avanti, chiameremo libretto sanitario online.

Tale libretto sanitario online, è suddiviso in almeno 4 parti:

- dati anagrafici;
 - dati anamnestici;
 - prestazioni ambulatoriali: comprendente sia la descrizione degli esami, sia la frequenza con cui eseguirli ed ovviamente gli esiti, nonché eventuali indicazioni/valutazioni del medico;
 - terapia: con una sessione dedicata alle terapie concomitanti, in maniera tale che il software segnali le possibili interazioni con farmaci già in uso dal paziente, e gli eventuali adeguamenti di posologia;
 - se il paziente risulta compensato con la terapia impostata dal MMG e/o PLS e non complicato, rimane in carico al MMG e/o PLS che gestisce il paziente come da linee guida;
 - nel caso in cui, invece, il paziente risulti non compensato e/o complicato viene preso in carico dal Centro Diabetologico che gestisce il paziente secondo un piano di cura personalizzato.
- Il libretto sanitario online sarà accessibile via telematica:
- al MMG e/o PLS ed al Centro Diabetologico che avranno il compito di crearlo/aggiornarlo;
 - alla ASL ed alla AO, che potranno solo prenderne visione per le attività di clinical governance;
 - al Paziente, che potrà solo prenderne visione, per conoscere le tempistiche con cui eseguire i controlli di routine, la tipologia degli stessi, e quindi saprà organizzarsi sul quando e dove farli; i mesi di terapia ancora disponibili prima dell'ulteriore rivalutazione, l'andamento degli esami.
 - alle Farmacie, che tramite il codice alfanumerico presente sulla tessera sanitaria del singolo paziente, potranno prenderne visione per la dispensazione della terapia, affinché il paziente eviti la visita dal MMG e/o PLS per la

sola prescrizione dei farmaci, qualora non necessitasse di cambi/adequamenti di terapia, guadagnando i termini di time cost.

L'erogazione mensile dei medicinali da parte delle farmacie, sarà subordinata all'autorizzazione da parte del medico. Questi, infatti, prescriverà la terapia mensile e indicherà la ripetibilità della prescrizione, che avrà validità sino alle date previste per le successive e necessarie prestazioni di rivalutazione.

Materiali e metodi

Per definire la popolazione diabetica assistita dall'Azienda Sanitaria Locale di Milano, nonché per il calcolo della spesa generata da questa popolazione si è proceduto con l'analisi di tutte le ricette spedite nelle 497 farmacie pubbliche e private dell'Azienda Sanitaria Locale di Milano nell'anno 2009.

Il primo passo è consistito nell'estrarre le prescrizioni in cui l'ATC di almeno un farmaco iniziasse per A10 (farmaci usati nel diabete).

In questo modo è stata eseguito il censimento dei diabetici che ha usufruito di almeno un farmaco ipoglicemizzante in regime convenzionato, che verosimilmente rappresenta l'intera popolazione diabetica. Questa popolazione pari a 86.120 diabetici è stata successivamente scorporata tra:

- pazienti residenti nella ASL Milano: 76.031
- pazienti residenti in Regione Lombardia esclusi i residenti nella ASL Milano: 5.616
- pazienti residenti fuori Regione: 310
- STP: 143
- pazienti per i quali non è stato possibile definire la residenza, in quanto il codice fiscale è risultato non corretto: 4.020

Il passo successivo è stato quello di estrarre la spesa farmaceutica convenzionata totale sostenuta per la popolazione diabetica estratta come descritto sopra, e ripartirla per ATC:

Tabella 1. Classificazione spesa sostenuta da ASL Milano nel 2009 per i pazienti diabetici suddivisa per 1 livello di ATC.

ATC	Importo (in €)	% Importo	Importo x paz (in €)	% num. Pezzi
Sistema Cardiovascolare	24.012.374,95	35,6%	278,82	40,1%
Apparato Gastrointestinale e Metabolismo	22.135.528,93	32,8%	257,03	34,9%
Sangue ed Organi Emopoietici	4.839.810,43	7,2%	56,20	8,1%
Sistema Nervoso Centrale	4.471.044,15	6,6%	51,92	4,6%
Sistema Respiratorio	2.771.957,79	4,1%	32,19	1,7%
Farmaci Antineoplastici ed Immunomodulatori	2.666.087,45	4,0%	30,96	0,5%
Antimicrobici Generali per uso sistemico	1.910.889,36	2,8%	22,19	2,5%
Sistema Genito-Urinario ed Ormoni Sessuali	1.215.820,96	1,8%	14,12	2,1%
Preparati Ormonali Sistemici, esclusi gli Ormoni Sessuali	1.075.179,39	1,6%	12,48	1,5%
Sistema Muscolo-Scheletrico	945.125,22	1,4%	10,97	2,3%
Organi di Senso	927.061,57	1,4%	10,76	1,3%
Vari	261.381,66	0,4%	3,04	0,2%
Dematologici	151.935,69	0,2%	1,76	0,2%
Farmaci Antiparassitari, Insetticidi e Repellenti	21.213,24	0,0%	0,25	0,1%

Utilizzando dati riportati in letteratura è stata calcolata empiricamente la spesa sostenuta per la stessa coorte di pazienti per le aeree ambulatoriale ed ospedaliera e pari rispettivamente a 46.692.290 € e 236.972.147 €.

Per il calcolo del risparmio che si otterrebbe per l'area ambulatoriale con l'attuazione del percorso diagnostico terapeutico proposto sono stati applicati alle linee guida concernenti gli esami programmati per i pazienti diabetici con diabete di tipo II i prezzi in vigore nell'anno in esame, quindi è stata calcolata la differenza con il valore di spesa prodotta per la stessa area con l'attuale gestione.

Risultati

Il risultato ottenuto lavorando come descritto sopra, indica un risparmio economico del 50% per la sola aerea ambulatoriale, derivante da un accesso razionalizzato alle prestazioni ambulatoriali, ovvero solo quando realmente necessario. Questo risultato economico, già degno di attenzione, va studiato nell'ottica dei clinici, che assisterebbero uno snellimento dell'afflusso dei pazienti.

Inoltre si può ipotizzare un ulteriore risparmio derivante dalla corretta gestione del diabetico. Infatti l'attuazione del protocollo proposto sarebbe in grado di monitorare e curare il paziente già nelle prime fasi dello sviluppo della malattia; ciò permetterebbe di ritardare, se non evitare, le complicanze della patologia, quindi risparmiare anche nell'area Farmaceutica e addirittura in quella Ospedaliera, che rappresenta sicuramente la spesa più importante.

Tutto ciò senza dimenticare il "guadagno" del paziente con una gestione corretta.

Conclusioni

Il modello proposto consente una migliore gestione di una patologia che oggi sta identificandosi sempre più con una vera e propria epidemia, con stime in costante crescita, sia per l'aspetto epidemiologico, che conseguentemente, economico. Inoltre c'è da tenere in considerazione che i costi diretti, già elevati, potrebbero essere superati da costi indiretti, vale a dire: perdita di produttività dovuta a inabilità al lavoro, malattia, assenze, invalidità, pensionamento anticipato o morte prematura.

Alla luce di tutto ciò un Percorso Diagnostico Terapeutico che veda il paziente protagonista della gestione della propria malattia gioverebbe al paziente stesso, nonché a tutte le figure assistenziali che gli orbitano attorno.

I principali vantaggi che deriverebbero dall'attuazione del modello proposto comprendono:

- miglioramento della qualità e delle aspettative di vita del diabetico; ritardo delle complicanze; miglioramento dell'approccio psicologico alla malattia; ottimizzazione del time-cost, in quanto il paziente potrebbe accedere con maggior velocità e facilità ai Servizi, sia per quanto concerne le prestazioni specialistiche, per cui causa il minor afflusso, dettato alla riduzione degli sprechi, potrebbero essere ridotti i tempi d'attesa, sia per quanto concerne le prescrizioni farmaceutiche, per cui si eviterebbe di andare dal mmg/pls per la sola redazione della prescrizione;
- miglioramento della qualità del loro lavoro per i mmg/pls, specie dal punto di vista organizzativo, tramite un approccio alle cure condivise, ovvero una collaborazione con le strutture di II livello; una gestione più controllata del paziente, grazie all'utilizzo del libretto sanitario online, con conseguente miglioramento degli outcome clinici. A tutto ciò seguirebbe una maggiore soddisfazione professionale, nonché dei possibili benefit economici, commisurati ai risultati ottenuti in termini di indicatori di esito e di processo;
- ai Centri Diabetologici verrebbe riconosciuta l'attività specialistica, con una conseguente riduzione del carico di

lavoro improprio, cui farebbe seguito una riduzione dei tempi di attesa per l'accesso ai Servizi;

- quest'ultimo vantaggio rappresenterebbe un obiettivo anche per le Aziende Ospedaliere, che garantirebbero, inoltre, una maggiore appropriatezza dei Servizi, identificherebbero ed abolirebbero prestazioni inappropriate, anche attraverso Interventi di Verifica e Revisione della Qualità;
 - le Aziende Sanitarie Locali incasserebbero una maggior soddisfazione del Cliente/Paziente, nonché un risparmio economico dovuto alla riduzione degli sprechi, ovvero alla razionalizzazione delle risorse (riduzione del 50% per la sola area ambulatoriale con l'attuazione del PDT proposto). Una parte del risparmio potrebbe essere investita per promuovere la gestione integrata, riconoscendo cioè una parcella al mmg/pls per ogni paziente diabetico gestito, nonché un onere professionale al farmacista che utilizza il software elettronico, peraltro già in uso per la dispensazione dei presidi diabetici.
- Il modello potrebbe, infine, rappresentare un progetto pilota da affinare per altre patologie croniche.

Conflitto di interessi nessuno

BIBLIOGRAFIA

DGR VIII / 8501 del 26.11.2008 "Determinazioni in ordine alla gestione del servizio sanitario regionale per l'esercizio 2009"

Standard italiani per la cura del diabete mellito tipo 2 versione pocket per Medici Medicina Generale http://www.aem-medi.it/files/Linee-giuda_Raccomandazioni/2008/2008-gestione-integrata.pdf

Progetto Senio: l'assistenza al paziente diabetico anziano istituzionalizzato

M.A. Pellegrini¹, G. Felace², L. Canciani³

giuseppe.felace@alice.it, anton2955@tim.it



¹ SOC Endocrinologia e Malattie del Metabolismo Azienda Ospedaliera Universitaria - Udine; ² Diabetologia Presidio di Spilimbergo Azienda Ospedaliera S.Maria degli Angeli - Pordenone; ³ Medico di Medicina Generale - Responsabile Nazionale Area Prevenzione SIMG

Parole chiave: anziano diabetico, casa di riposo, assistenza, epidemiologia

Key words: elderly, diabetes, care, nursing home resident, epidemiology

Ringraziamenti: il Progetto è stato realizzato con un contributo non condizionante da parte di Abbott Diabetes Care, BD, Sanofi Aventis

Riassunto

Scopo dello studio. Obiettivo Generale: Migliorare l'assistenza al paziente diabetico istituzionalizzato attraverso un profilo di cura omogeneo, condiviso con MMG. Obiettivi specifici: acquisire epidemiologia del diabete nelle Case di Riposo del Friuli Venezia Giulia; conoscere le modalità di erogazione dell'assistenza; evidenziare le aree di criticità suscettibili di miglioramento

Materiali e metodi. L'epidemiologia e le modalità dell'assisten-

za sono state desunte mediante questionari inviati in ogni Casa di Riposo. Per cercare di disegnare un profilo di cura omogeneo, condiviso con i Professionisti operanti nelle case di riposo, sono stati erogati 6 Corsi distinti per macroaree.

Risultati. Su un totale di 4.611 Ospiti, i diabetici sono risultati 875 (19%); di questi 1/3 in terapia insulinica e 2/3 con antidiabetici orali. La maggiore criticità rilevata può essere definita nella mancanza di protocolli diagnostico-terapeutici condivisi, in particolare: nei tempi di somministrazione dell'insulina, sulla frequenza e sui tempi di rilevazione della glicemia capillare, sulle modalità del controllo glicico-metabolico, sulle modalità di trattamento dell'ipoglicemia. Dati positivi: presenza pressoché costante di MMG ed infermiere professionali nella gestione clinica dei pazienti; ricorso a consulenze specialistiche quando ritenuto necessario (anche se non inserite in un percorso articolato).

Conclusioni. L'assistenza al paziente diabetico istituzionalizzato nelle Case di Riposo del FVG presenta diverse criticità. L'istituzione di PDTA locali, condivisi da MMG, Diabetologi e tutti gli altri Professionisti Sanitari operanti nel Settore, può rappresentare lo strumento ideale per superare le criticità e migliorare l'assistenza.

Summary

Aims. The major purpose was to improve care of home residents with diabetes by a care profile shared with General Practitioners (GP). Secondary aims were to get informations about epidemiology of diabetes in home residents; to discover critical areas of care.

Materials & methods. Epidemiology and conditions of care were obtained by questionnaires filled up by GP. In order to improve a care profile, shared with GP, we conducted six training interactive courses.

Results. The prevalence of diabetes among home residents was 19%. One third of diabetic patients were treated with insulin and 2/3 with oral agents. The main critical trouble was the lack of shared diagnostic-therapeutic protocols, in particular: the times of insulin administration, the times of blood glucose testing, how treating hypoglycaemia and when test the metabolic control.

Conclusions. The care of patients with diabetes in nursing homes presents some troubles. The institution of assistential-diagnostic-therapeutic ways, shared with all care givers, may represent an ideal tool of management of this kind of patient and may improve the quality of care.

Introduzione

Il diabete mellito è una patologia molto frequente nell'anziano con percentuali di prevalenza che possono essere anche superiori al 20% in persone ultrasessantenni^(1,2). L'anziano con diabete mellito è altresì una tipologia di paziente con cui il Diabetologo si confronta molto spesso. Secondo l'ultima edizione degli Annali AMD⁽³⁾ i pazienti affetti da diabete mellito di età > ai 65 anni rappresentano ben oltre la metà dei pazienti assistiti dai Centri Diabetologici Italiani; i dati riguardanti il Friuli Venezia Giulia innalzano questa percentuale ai 2/3 del totale.

Evidenti motivi epidemiologici (allungamento della vita media, aumentato introito calorico, ridotto dispendio energetico) fanno ritenere che questa prevalenza sia destinata a crescere rapidamente nel tempo.

Il termine "Anziano con diabete mellito" è, comunque, un termine generico che sottintende una grande varietà di situazioni: la malattia diabetica può essere di nuova insorgenza in età senile oppure può essere stata diagnosticata molti anni prima; possono essere presenti o meno complicanze micro- e macrovascolari; possono coesistere comorbidità o disabilità che condizionano diverse aspettative di vita; il contesto culturale, economico e sociale del paziente, non da meno, può influenzare in maniera significativa gli obiettivi e la strategia terapeutica. Tutto ciò rende oltremodo difficoltosa la gestione di questi pazienti⁽²⁾.

La prevalenza del diabete mellito tra gli ospiti delle Case

lavoro improprio, cui farebbe seguito una riduzione dei tempi di attesa per l'accesso ai Servizi;

- quest'ultimo vantaggio rappresenterebbe un obiettivo anche per le Aziende Ospedaliere, che garantirebbero, inoltre, una maggiore appropriatezza dei Servizi, identificherebbero ed abolirebbero prestazioni inappropriate, anche attraverso Interventi di Verifica e Revisione della Qualità;
 - le Aziende Sanitarie Locali incasserebbero una maggior soddisfazione del Cliente/Paziente, nonché un risparmio economico dovuto alla riduzione degli sprechi, ovvero alla razionalizzazione delle risorse (riduzione del 50% per la sola area ambulatoriale con l'attuazione del PDT proposto). Una parte del risparmio potrebbe essere investita per promuovere la gestione integrata, riconoscendo cioè una parcella al mmg/pls per ogni paziente diabetico gestito, nonché un onere professionale al farmacista che utilizza il software elettronico, peraltro già in uso per la dispensazione dei presidi diabetici.
- Il modello potrebbe, infine, rappresentare un progetto pilota da affinare per altre patologie croniche.

Conflitto di interessi nessuno

BIBLIOGRAFIA

DGR VIII / 8501 del 26.11.2008 "Determinazioni in ordine alla gestione del servizio sanitario regionale per l'esercizio 2009"

Standard italiani per la cura del diabete mellito tipo 2 versione pocket per Medici Medicina Generale http://www.aem-medi.it/files/Linee-giuda_Raccomandazioni/2008/2008-gestione-integrata.pdf

Progetto Senio: l'assistenza al paziente diabetico anziano istituzionalizzato

M.A. Pellegrini¹, G. Felace², L. Canciani³

giuseppe.felace@alice.it, anton2955@tim.it



¹ SOC Endocrinologia e Malattie del Metabolismo Azienda Ospedaliera Universitaria - Udine; ² Diabetologia Presidio di Spilimbergo Azienda Ospedaliera S.Maria degli Angeli - Pordenone; ³ Medico di Medicina Generale - Responsabile Nazionale Area Prevenzione SIMG

Parole chiave: anziano diabetico, casa di riposo, assistenza, epidemiologia

Key words: elderly, diabetes, care, nursing home resident, epidemiology

Ringraziamenti: il Progetto è stato realizzato con un contributo non condizionante da parte di Abbott Diabetes Care, BD, Sanofi Aventis

Riassunto

Scopo dello studio. Obiettivo Generale: Migliorare l'assistenza al paziente diabetico istituzionalizzato attraverso un profilo di cura omogeneo, condiviso con MMG. Obiettivi specifici: acquisire epidemiologia del diabete nelle Case di Riposo del Friuli Venezia Giulia; conoscere le modalità di erogazione dell'assistenza; evidenziare le aree di criticità suscettibili di miglioramento

Materiali e metodi. L'epidemiologia e le modalità dell'assisten-

za sono state desunte mediante questionari inviati in ogni Casa di Riposo. Per cercare di disegnare un profilo di cura omogeneo, condiviso con i Professionisti operanti nelle case di riposo, sono stati erogati 6 Corsi distinti per macroaree.

Risultati. Su un totale di 4.611 Ospiti, i diabetici sono risultati 875 (19%); di questi 1/3 in terapia insulinica e 2/3 con antidiabetici orali. La maggiore criticità rilevata può essere definita nella mancanza di protocolli diagnostico-terapeutici condivisi, in particolare: nei tempi di somministrazione dell'insulina, sulla frequenza e sui tempi di rilevazione della glicemia capillare, sulle modalità del controllo glicico-metabolico, sulle modalità di trattamento dell'ipoglicemia. Dati positivi: presenza pressoché costante di MMG ed infermiere professionali nella gestione clinica dei pazienti; ricorso a consulenze specialistiche quando ritenuto necessario (anche se non inserite in un percorso articolato).

Conclusioni. L'assistenza al paziente diabetico istituzionalizzato nelle Case di Riposo del FVG presenta diverse criticità. L'istituzione di PDTA locali, condivisi da MMG, Diabetologi e tutti gli altri Professionisti Sanitari operanti nel Settore, può rappresentare lo strumento ideale per superare le criticità e migliorare l'assistenza.

Summary

Aims. The major purpose was to improve care of home residents with diabetes by a care profile shared with General Practitioners (GP). Secondary aims were to get informations about epidemiology of diabetes in home residents; to discover critical areas of care.

Materials & methods. Epidemiology and conditions of care were obtained by questionnaires filled up by GP. In order to improve a care profile, shared with GP, we conducted six training interactive courses.

Results. The prevalence of diabetes among home residents was 19%. One third of diabetic patients were treated with insulin and 2/3 with oral agents. The main critical trouble was the lack of shared diagnostic-therapeutic protocols, in particular: the times of insulin administration, the times of blood glucose testing, how treating hypoglycaemia and when test the metabolic control.

Conclusions. The care of patients with diabetes in nursing homes presents some troubles. The institution of assistential-diagnostic-therapeutic ways, shared with all care givers, may represent an ideal tool of management of this kind of patient and may improve the quality of care.

Introduzione

Il diabete mellito è una patologia molto frequente nell'anziano con percentuali di prevalenza che possono essere anche superiori al 20% in persone ultrasessantenni^(1,2). L'anziano con diabete mellito è altresì una tipologia di paziente con cui il Diabetologo si confronta molto spesso. Secondo l'ultima edizione degli Annali AMD⁽³⁾ i pazienti affetti da diabete mellito di età > ai 65 anni rappresentano ben oltre la metà dei pazienti assistiti dai Centri Diabetologici Italiani; i dati riguardanti il Friuli Venezia Giulia innalzano questa percentuale ai 2/3 del totale.

Evidenti motivi epidemiologici (allungamento della vita media, aumentato introito calorico, ridotto dispendio energetico) fanno ritenere che questa prevalenza sia destinata a crescere rapidamente nel tempo.

Il termine "Anziano con diabete mellito" è, comunque, un termine generico che sottintende una grande varietà di situazioni: la malattia diabetica può essere di nuova insorgenza in età senile oppure può essere stata diagnosticata molti anni prima; possono essere presenti o meno complicanze micro- e macrovascolari; possono coesistere comorbidità o disabilità che condizionano diverse aspettative di vita; il contesto culturale, economico e sociale del paziente, non da meno, può influenzare in maniera significativa gli obiettivi e la strategia terapeutica. Tutto ciò rende oltremodo difficoltosa la gestione di questi pazienti⁽²⁾.

La prevalenza del diabete mellito tra gli ospiti delle Case

di Riposo è stimata, a livello internazionale, in percentuali variabili dal 7% al 27%^(4,5). Non esistono molti dati in letteratura riguardo alla situazione italiana; un'indagine condotta nel Triveneto tra il 2000 e il 2001 su 393 Case di riposo (sulle 496 interpellate), aveva rilevato una prevalenza di circa il 14 %⁽⁶⁾.

La cura dei soggetti diabetici anziani istituzionalizzati è complicata oltre che da una notevole eterogeneità clinica e funzionale (molto più frequentemente questi pazienti sono fragili, non autosufficienti, presentano in genere 2-3 comorbidità associate, complicanze micro- e macrovascolari, ecc), da carenze qualitative dell'assistenza diabetologica (*assistenza demandata principalmente al personale infermieristico, assenza di piani di cura personalizzati, mancanza di una chiara demarcazione delle competenze, inadeguata attenzione alla dieta e allo stato nutrizionale, mancanza di follow up medico specialistico*)⁽⁷⁾.

La valutazione multidimensionale può fornire informazioni fondamentali per l'inquadramento del paziente geriatrico e per definire gli obiettivi e le strategie del trattamento. La formazione ad hoc del personale dedicato all'assistenza agli anziani è altresì di fondamentale importanza⁽⁸⁾.

Scopo dello studio

Il nostro Progetto si è proposto diversi obiettivi:

- **Obiettivo Generale:** migliorare l'assistenza al paziente diabetico istituzionalizzato attraverso un profilo di cura omogeneo, condiviso tra Diabetologi, MMG, Infermieri Professionali e ogni altro Professionista si trovi a gestire questa tipologia di paziente.
- **Obiettivi specifici:** acquisire dati epidemiologici sulla prevalenza del diabete nelle Case di Riposo del Friuli Venezia Giulia; conoscere le modalità di erogazione dell'assistenza; evidenziare le aree di criticità suscettibili di miglioramento; migliorare le conoscenze su terapia insulinica, sulla gestione dell'ipoglicemia; far crescere la comunicazione fra Medico di Medicina Generale, Infermieri e Diabetologo.

Materiali e metodi

L'indagine è stata condotta nel periodo autunno 2009 - primavera 2010. L'epidemiologia e le modalità dell'assistenza sono state desunte mediante questionari inviati in ogni Casa di Riposo; questionari ai quali hanno risposto i Medici di Medicina Generale che operano in quelle Strutture.

È risultata fondamentale per la compilazione dei questionari l'interfacciamento con il Cefomed, organismo istituzionale della Regione e braccio operativo della Medicina Generale nella formazione continua dei Medici di Famiglia.

Il questionario prevedeva i seguenti quesiti: numero degli ospiti presenti nell'istituzione (suddivisi per sesso), l'età media, prevalenza dei pazienti affetti da diabete mellito (suddivisi per sesso); numero dei pazienti in trattamento con antidiabetici orali (suddivisi per tipo di molecola); numero di pazienti in trattamento insulinico (suddivisi per numero di iniezioni/die); le modalità di somministrazione dell'insulina (chi la somministra e quando viene somministrata); modalità di rilevazione delle glicemie capillari (quante volte e quando); modalità di trattamento dell'ipoglicemia; modalità del controllo metabolico (quando richiedere l'emoglobina glicata) e del controllo di esami specifici; la disponibilità e/o possibilità di ricorrere a consulenze specialistiche (diabetologiche, oculistiche, cardiologiche, nefrologiche, neurologiche, fisiatriche), la presenza quotidiana (fisica e/o telefonica) del Medico di Medicina Generale.

Per cercare di disegnare un profilo di cura omogeneo, condiviso con i Professionisti operanti nelle Case di Riposo, sono stati erogati, durante tutto il 2010, 6 Corsi, distinti per macroaree [Pordenone, Alto Friuli, due in Medio Friuli, Bassa Friulana, Gorizia] che hanno visto la partecipazione di 112 infermieri e 90 medici.

I corsi sono stati progettati secondo la metodologia Formativa AMD⁽⁹⁾ e realizzati pertanto privilegiando una metodologia interattiva basata sulle evidenze scientifiche, centrata sui bisogni (analizzati attraverso la loro raccolta con un questionario pre corso), orientata all'implementazione dell'apprendimento dinamico ed a favorire l'integrazione multiprofessionale in una logica di team building.

La presentazione da parte del Medico di Medicina generale dell'area di riferimento dei bisogni, tratti dall'elaborazione dei dati dei questionari, è stata utilizzata per aprire i corsi focalizzando così l'interesse dell'aula sulle aree critiche e sull'opportunità di acquisire strumenti e competenze per migliorarle.

A questa prima fase della giornata formativa sono seguite le 2 relazioni di contenuto scientifico presentate dai Diabetologi ("Il diabete nell'anziano: diagnosi, clinica e terapia con antidiabetici orali" e "La terapia insulinica nell'anziano diabetico: l'utilizzo degli analoghi. Significato dell'autocontrollo")

Il momento successivo è stato quello dei lavori di gruppo costruiti per dare precise risposte alle criticità mediche e infermieristiche emerse dalla raccolta dei bisogni.

Abbiamo iniziato con un primo lavoro di gruppo in plenaria volto a far riflettere medici e infermieri su come agire per superare le difficoltà emerse dalle risposte ai questionari. I dati sono stati raccolti (e fotografati per il report) utilizzando il Metaplan⁽¹⁰⁾.

Successivamente sono stati realizzati i lavori in piccoli gruppi: 2 di questi erano composti dai Medici che hanno analizzato due diversi casi clinici di anziani istituzionalizzati; l'altro gruppo era composto dalle infermiere che hanno lavorato in un primo momento su una relazione infermieristica interattiva "Terapia insulinica: istruzioni per l'uso" e in un secondo tempo hanno utilizzato il Metaplan con il mandato: "Autocontrollo: a chi, quando, perché e le mie osservazioni"

È seguita poi la presentazione in plenaria degli elaborati relativi ai casi clinici (i tutor hanno sintetizzato i risultati in una presentazione power point) e del metaplan

A fine corso ci siamo dati i "compiti per casa" e l'appuntamento per la compilazione di un nuovo questionario per la valutazione dell'efficacia dell'evento formativo.

Sulla base di quanto indicato nel modello metodologico formativo di riferimento internazionale di Kirpatrick abbiamo previsto l'inserimento di un processo di valutazione formativa⁽¹¹⁾.

Questo modello riconosce la complessità dell'attività di monitoraggio e propone 4 step di misurazione ciascuno caratterizzato da una complessità crescente e dove ogni livello rappresenta una condizione necessaria, ma non sufficiente, per il successivo livello di analisi

I livelli sono:

1. gradimento
2. apprendimento
3. trasferimento nella attività professionale quotidiana
4. risultati per l'organizzazione e per i pazienti

Risultati

Questi dati si riferiscono alle Case di Riposo delle Province di Pordenone, Udine e Gorizia.

Sono stati analizzati i questionari provenienti da 79 Case di Riposo. Le Strutture interpellate hanno mostrato una organizzazione logistica molto varia: si va da Strutture che ospitano, al momento della rilevazione, un solo anziano ad altre con 385 ospiti; la presenza del Medico è limitata ad alcune ore settimanali ma integrata dalla reperibilità telefonica; una figura infermieristica professionale è presente nella maggior parte delle strutture (80%).

Su un totale di 4.611 Ospiti, le donne sono risultate essere numericamente predominanti (3.462, vale a dire il 75,1% del totale).

L'età media degli uomini è stata di 76 anni (range 55-88). L'età media delle donne è stata di 83 anni (range 55-97)

Gli ospiti affetti da diabete mellito sono risultati 875 (18,98% del totale) (Figura 1). La prevalenza della malattia diabetica è risultata maggiore tra gli uomini (21,9%) rispetto alle donne (17,9%) (Figura 2).

593 diabetici su 875 (67,7%) sono risultati in trattamento con ipoglicemizzanti orali, mentre 282 sono risultati trattati con insulina (32,3%) (Figura 3).

L'analisi del trattamento con ipoglicemizzanti orali evidenzia un largo uso di solfaniluree da sole o in associazione preconstituita (in oltre la metà dei pazienti in trattamento con antidiabetici orali); le solfaniluree sono per la quasi totalità dei casi rappresentate da Glibenclamide (Figura 4).

Tra gli ospiti in trattamento insulinico 1/4 sono trattati "secondo stick" e 1/5 sono in trattamento insulinico intensivo (4 iniezioni), mentre quasi il 20% è trattato con 2 somministrazioni giornaliere di miscela (Figura 5).



Figura 1. Prevalenza della malattia diabetica.

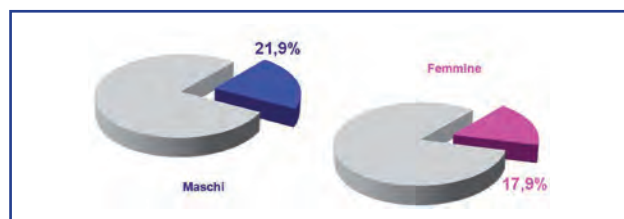


Figura 2. Prevalenza della malattia diabetica distinta per sesso: nei maschi il diabete è più frequente.

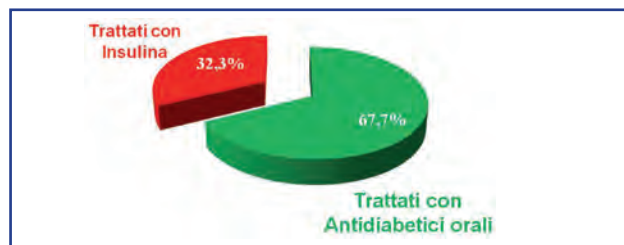


Figura 3. Tipo di trattamento.

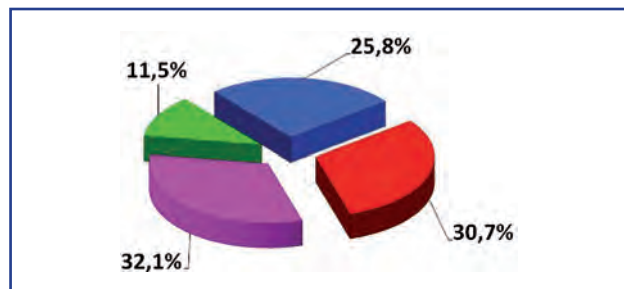


Figura 4. Pazienti in trattamento con antidiabetici orali secondo il tipo di molecola: blu = solo sulfonilurea; rosso = sola metformina; rosa = associazione preconstituita; verde = altro.

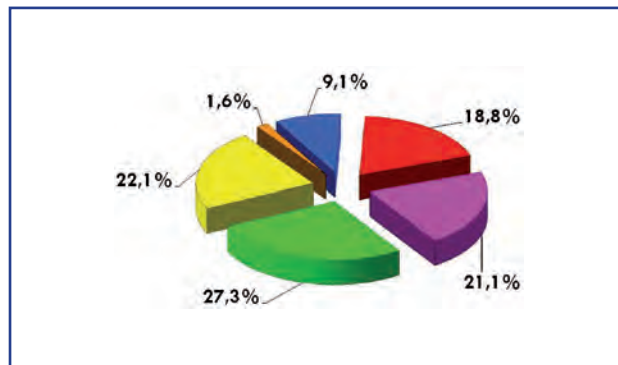


Figura 5. Modalità di somministrazione dell'insulina: blu = 1 somministrazione di insulina; rosso = doppia somministrazione di miscela; rosa = terapia intensiva (4 somministrazioni); verde = terapia secondo stick; giallo = terapia con insulina regolare o analogo ai pasti; marrone = Altro.

Criticità

La maggiore criticità (rilevata anche nei lavori di gruppo con Medici ed Infermiere in occasione dei corsi di formazione) può essere definita nella mancanza di protocolli diagnostico-terapeutici condivisi, in particolare:

- **nei tempi di somministrazione dell'insulina:** ad esempio l'insulina umana regolare, largamente presente nelle Case di Riposo, viene somministrata subito prima, durante o dopo il pasto in quasi il 50% dei casi (Figura 6).

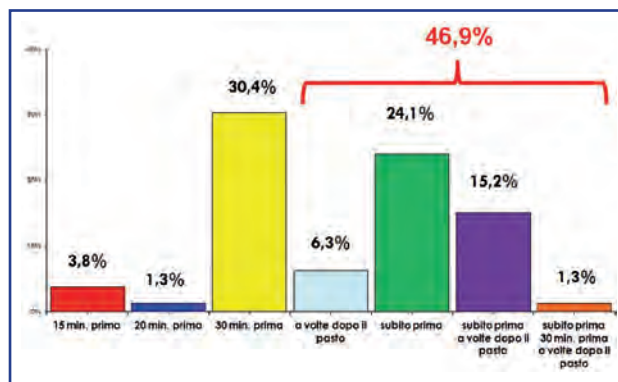


Figura 6. Quando viene somministrata l'insulina regolare (Humulin R e Actrapid): nel 46,9% dei casi viene somministrata in modo scorretto.

- **sulla frequenza e sui tempi di rilevazione della glicemia capillare:** non esiste una procedura condivisa che preveda il controllo delle glicemie capillari in 1/3 dei casi; ove esista una procedura condivisa, si assiste ad una estrema variabilità nei tempi e sulla frequenza del controllo (ad esempio nei pz in trattamento insulinico il controllo viene effettuato quotidianamente solo nella metà dei casi; nei pazienti in trattamento con ipoglicemizzanti orali viene effettuato 1 volta alla settimana in 1/3 dei casi) (Figure 7-8).
- **sulle modalità del controllo glico-metabolico e dei parametri laboratoristici:** il dosaggio della emoglobina glicata viene eseguito routinariamente solo nel 43% dei casi, e quando eseguito, avviene secondo tempistiche più varie (ogni 3 mesi nel 16% dei casi, ogni 4 mesi nel 18% dei casi, ogni 5 mesi nel 2% dei casi, ogni 6 mesi nel 48% dei casi, 1 volta all'anno nel 16% dei casi). Anche nella richiesta di esami laboratoristici specifici per il paziente diabetico (creatinina, microalbuminuria, es urine, assetto lipidico, funzione epatica) un protocollo esiste in meno della metà dei casi.

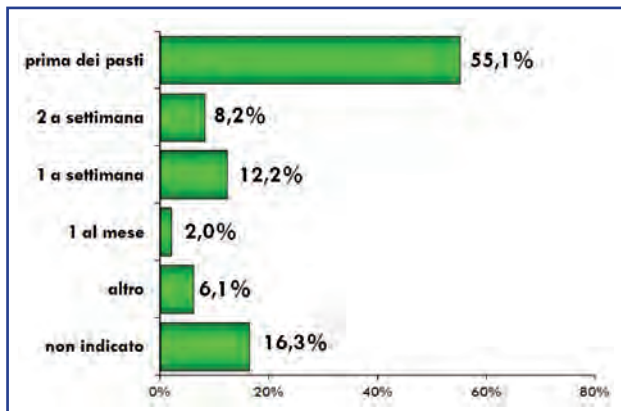


Figura 7. Modalità di controllo della glicemia con riflettometro nei pz in trattamento insulinico.

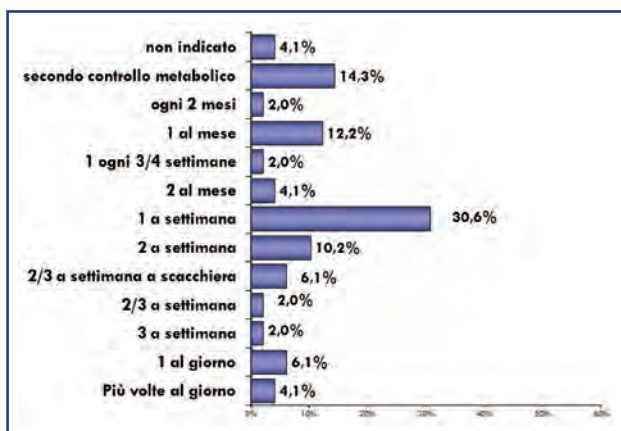


Figura 8. Modalità di controllo della glicemia con riflettometro nei pz in trattamento con antidiabetici orali.

- **sulle modalità di trattamento dell'ipoglicemia:** un protocollo condiviso per il trattamento dell'ipoglicemia esiste solo nel 20% delle Case di Riposo. In ogni caso le modalità di trattamento dell'ipoglicemia sono risultate molto varie (acqua e zucchero, spargere zucchero sulle mucose orali, ciuccio imbevuto di zucchero da tenere in bocca, glucosata ipertonica al 33%, bevanda zuccherata, ecc) (Tabella 1). Il glucagone è disponibile solo in 1/3 circa delle Strutture.

Dati positivi

Abbiamo considerato positivamente:

- presenza pressoché costante di Medico di Medicina Generale ed Infermiere Professionali nella gestione clinica dei pazienti. Una figura infermieristica professionale è presente in oltre 80% delle strutture e si occupa della determinazione della glicemia con riflettometro e della somministrazione dell'insulina. Il Medico garantisce la sua presenza (fisica o telefonica) quasi quotidianamente.
- Per il paziente diabetico si ricorre a consulenze specialistiche quando ritenuto necessario (anche se non inserite in un percorso articolato): oltre 2/3 degli intervistati ritiene importante chiedere una consulenza diabetologia e oculistica; la metà degli intervistati una consulenza cardiologica.
- I 6 Corsi erogati nel 2010 hanno visto la partecipazione di 202 discenti (112 infermieri e 90 medici). Il 94% dei partecipanti ha giudicato l'importanza del Corso "rilevante" o "molto rilevante" e la qualità "buona" o "eccellente".

Tabella 1. Modalità di trattamento dell'ipoglicemia. Sono sintetizzate alcune delle modalità operative emerse dai questionari provenienti dalle singole Strutture.

Acqua + zucchero oppure bevanda zuccherata
Acqua + zucchero o spargere zucchero sulla mucosa gengivale
Zucchero per os se vigile; glucagone se non vigile
Bevanda zuccherata o soluzione ipertonica 33%
Ciuccio imbevuto di zucchero da tenere in bocca
Bevande zuccherate; glucagone IM o SC; glucosio EV
Glicemia < 100 mg/dl: 3-4 zollette di zucchero o 1 cucchiaino di miele o 100/120 ml succo di frutta. Dopo 15' controllare glicemia: se ancora < 100 mg/dl → ripetere
Glucosio al 33% EV + glucosata 5% 500 ml
Glucosio 33% in bolo + glucosata 10% 500 ml + eventualmente glucagone + controllo stick ogni 30'
Glucosio 33% EV
Protocollo senza Medico oppure in presenza di Medico
Condiviso caso per caso con il Medico Curante
Decide il Medico
Protocollo solo verbale (glucagone / glucosata 33% nel bag urgenze)

Discussione

L'indagine ha rilevato una elevata prevalenza del diabete tra gli ospiti delle Case di Riposo del FVG; in analoghe indagini svolte in precedenza, nella medesima regione, negli anni 1993 e 2001 la prevalenza era risultata rispettivamente del 10,6 e 14,13%^(6,12).

La cura dei soggetti anziani istituzionalizzati, complicata quasi sempre da una comorbidità plurima e da una eterogenea disabilità fisica e/o cognitiva, richiede una valutazione multidimensionale per l'inquadramento del paziente e la definizione di un piano terapeutico individualizzato. Gli obiettivi salienti per questi pazienti, come indicato anche negli Standard Italiani, dovrebbero mirare a mantenere il massimo livello di qualità di vita e di benessere, evitando interventi medici e terapeutici non appropriati e superflui. In questa ottica è raccomandato avere un piano concordato di assistenza diabetologica sottoposto a regolari revisioni⁽⁸⁾.

Che l'assistenza a questi pazienti sia particolarmente difficile ed insidiosa è stato sottolineato in diverse Linee Guida e documenti di consenso^(8,13,14). Un articolo apparso sul BMJ nel 1997 e dal titolo emblematico "I diabetici anziani istituzionalizzati: una popolazione dimenticata?" sottolineava gravi carenze nell'assistenza e peggiori outcome in una popolazione di diabetici ospiti di Case di Riposo Inglesi⁽⁷⁾. In quel caso la prevalenza della malattia diabetica era del 9,9%; il monitoraggio della glicemia capillare avveniva solo nel 19% dei casi e solo il 25% dei diabetici aveva la possibilità di ottenere una consulenza specialistica diabetologica.

Sicuramente da allora molte cose sono cambiate: nel nostro studio l'assistenza appare più attenta ma sovente è svincolata da una logica operativa. Anche l'analisi dei nostri questionari ha evidenziato diverse criticità che possono essere sintetizzate nella mancanza di protocolli diagnostico terapeutici condivisi. Tale lacuna è risultata particolarmente sentita ed è emersa con forza nei lavori di gruppo in occasione dei Corsi di formazione (Figura 9).

L'insulina umana regolare è ancora largamente usata all'interno delle Case di Riposo del Friuli Venezia Giulia (e ciò non stupisce più di tanto considerato quanto accade anche nelle corsie ospedaliere) e le sue modalità di somministrazione sono nella maggior parte dei casi scorrette, venendo somministrata in prossimità del pasto. Gli Analoghi sia Rapidi che Lenti sono poco utilizzati e non ne è conosciuta la cinetica d'azione; gli Analoghi Rapidi si dimostrano particolarmente flessibili nell'approccio terapeutico dell'anziano in generale, ed in quello istituzionalizzato in particolare, per la possibilità di poter essere somministrati subito prima, durante o subito dopo il pasto⁽¹⁵⁾. Gli Analoghi Lenti hanno dimostrato di indurre minori episodi ipoglicemici rispetto alla insulina NPH⁽¹⁶⁾.

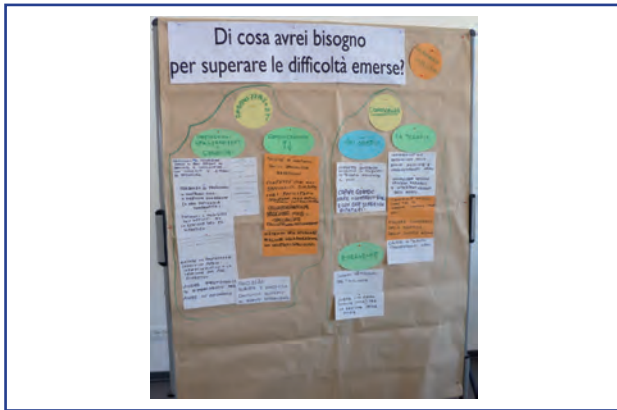


Figura 9. Lavoro di gruppo Palmanova 11/09/2010.

Nell'uso degli ipoglicemizzanti orali spicca l'uso ancora consistente di Glibenclamide (da sola o in associazione pre-costituita con Metformina), farmaco sconsigliato nel paziente anziano da molte Linee Guida, a causa della lunga emivita e perciò del rischio consistente di ipoglicemie⁽⁸⁾.

I tempi e la frequenza di controllo della glicemia capillare sono sovente effettuati al di fuori di una condivisione e di una logica operativa. Infatti il controllo glicemico con riflettometro dovrebbe permettere al Team Curante di ottenere dei dati sulla efficacia sulla terapia e di adattare il trattamento agli obiettivi prefissati, rappresentando così un vero e proprio strumento terapeutico.

Particolarmente carente è risultato l'approccio al paziente con ipoglicemia: un protocollo condiviso è risultato presente nel 20% dei casi, e quando si è andati ad analizzare le modalità operative condivise di rado sono state messe in pratica le modalità corrette.

Anche la disponibilità di glucagone, presidio da utilizzare facilmente in mancanza di medico o di infermiera professionale, è limitata a poche strutture. L'ipoglicemia può essere particolarmente pericolosa nei pazienti anziani con comorbidità e/o disabilità, potendo essere responsabile di cadute, dello scatenamento di crisi anginose o di aritmie; perciò il suo tempestivo e corretto trattamento può essere di vitale importanza in questi pazienti. Non bisogna dimenticare, infine, che gli episodi ipoglicemici che occorrono nei pazienti anziani istituzionalizzati esitano sovente in un ricorso (non sempre appropriato) alle cure del Pronto Soccorso.

A fronte di queste criticità sono emersi dei dati sicuramente positivi:

- Nella quasi totalità delle Strutture l'assistenza è prestata da personale qualificato (infermiera professionale) ed il Medico dedicato (in genere Medico di Medicina generale) è reperibile quotidianamente. Tali Professionisti si sono dimostrati particolarmente attenti ed interessati durante i Corsi di formazione, esprimendo un giudizio di gradimento rilevante o "molto rilevante" nel 95% dei casi ed auspicando ulteriori momenti di aggiornamento e verifica.
- Il paziente anziano con diabete istituzionalizzato viene considerato meritevole di consultazioni specialistiche se queste sono ritenute necessarie: il Diabetologo viene visto come un utile alleato e la sua consulenza è richiesta da parte dei 2/3 dei Medici interpellati. Anche il ricorso ad altri Specialisti (Cardiologo, Oculista, Nefrologo, Neurologo, Fisiatra) viene utilizzato con discreta frequenza.
- I Corsi erogati hanno visto una partecipazione molto attenta ed interessata. Il gradimento è risultato particolarmente elevato ed i partecipanti si sono dimostrati particolarmente motivati. Nei lavori di gruppo è emersa prepotentemente, come criticità, la carenza di protocolli operativi condivisi sia all'interno della Struttura che con i Centri Diabetologici di riferimento. Sono emersi molti bisogni formativi e sono stati richiesti aggiornamenti su: la terapia

nutrizionale, il piede diabetico, gli obiettivi terapeutici, la gestione delle emergenze, la comunicazione.

In conclusione, la malattia diabetica è una patologia diffusa all'interno delle Case di Riposo del Friuli Venezia Giulia. L'assistenza al paziente diabetico istituzionalizzato presenta diverse criticità che possono essere sintetizzate nella mancanza di protocolli diagnostico-terapeutici condivisi. L'istituzione di PDTA locali, progettati e condivisi da MMG, Diabetologi e tutti gli altri Professionisti Sanitari operanti nel Settore, può rappresentare lo strumento ideale per superare le criticità e migliorare l'assistenza.

Conflitto di interesse nessuno.

Si ringraziano tutti i Medici e Infermieri che hanno partecipato come docenti e/o tutor ai Corsi di Formazione: R. Assaloni, E. Bassi, P. Bordin, B. Brunato, S. Carlucci, B. Catone, C. Causser, R. Falanga, M. Fonda, P. Guidi, P. Li Volsi, M. Maschio, M. Nicoletti, R. Paduano, A. Pilotto, E. Rosso, M. Sancandi, C. Taboga, V. Toffoletti, L. Tonutti, C. Tortul, G. Tubaro, M.G. Urban, R. Vallini, M. Villalta, G. Zanette.

BIBLIOGRAFIA

1. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care* 1998; 21: 518-524
2. Gruppo di Lavoro Europeo sul Diabete nell'Anziano 2001-2004. Linee Guida Cliniche per il diabete mellito tipo 2. Ed Minerva Medica, Torino 2005
3. Cimino A., Fava D. Giorda CB, Meloncelli I, Nicolucci A. Pellegrini F, Rossi MC, Turco S., Vespasiani G. *Annali AMD* 2010. www.aemmedi.it
4. Sinclair A, Gadsby R, Penfold S, Bayer AJ. Prevalence of diabetes in care home residents. *Diabetes Care* 2001; 24: 1066-1068
5. Sinclair A.J. on behalf of the Task and Finish Group of Diabetes UK. Diabetes UK Position Statements and Care Recommendations. Good clinical practice guidelines for care home residents with diabetes: an executive summary. *Diabetic Medicine* 2011; 28: 772-777
6. Pellegrini MA, Miniussi PM, Maraglino G, La Porta N, Mingardi R, Confortin L, Marin N, Bais B, Faelli A, Ceriello A. Un progetto per il miglioramento della assistenza diabetologica nelle strutture residenziali per anziani del triveneto (Premio AMD). In: Atti XIII Congresso Nazionale AMD, Torino 9-12 maggio 2001; pagg 325-329, Pacini Ed. Pisa 2001
7. Benbow SJ, Walsh A, Gill GV. Diabetes in institutionalized elderly people: a forgotten population? *BMJ* 1997; 314:1868-1869.
8. AMD - SID. Standard Italiani per la cura del Diabete Mellito 2009-2010. Edizioni Infomedica
9. Vademecum della Scuola Permanente di Formazione continua AMD, II edizione 2008. www.aemmedi.it
10. Agosti Alberto: Gruppo di lavoro e lavoro di gruppo. Franco Angeli Ed. Milano 2006
11. Davis AD et al Chancing Physician Performance : A systematic review of the effect of Continuing Medical Education Strategies. *JAMA* 1995; 274:700-05
12. Miniussi PM, Pellegrini MA, Colò A, Pierangeli G, Sabbadini G, Rotolo V. Epidemiologia del diabete mellito nelle Case per Anziani del Friuli Venezia Giulia. In: Atti del Congresso regionale di Diabetologia 1994. Cividale del Friuli 8/10/1994 pagg. 105 - 112
13. Standard of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2011 (Suppl 1): S11-S61
14. Guidelines for improving the care of the older person with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51 (Suppl 5): S265-280
15. Velussi M. LysPro insulin treatment in comparison with regular human insulin in type 2 diabetic patients living in nursing homes. *Diab Nutr Metab* 2002; 15: 96-100
16. Monami M, Narchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes: A meta-analysis. *Diab Res Clin Pract* 2008; 81:184-189.

Congresso Regionale AMD-SID Sicilia

28-29 ottobre 2011

Il percorso assistenziale del paziente diabetico: Valutazione della qualità dell'assistenza attraverso un sistema di indicatori di processo e di esito in una esperienza dell'ASP di Palermo negli anni 2008-2010

R. Consagra, M.A. Costa, F. D'Agati, M.A. Fulantelli, F. Iannello, G. Mangione, G. Mattina, C. Mento, G. Ridola, M. Vaccaro, B. Vitale, M.R. Vitellaro, F. La Placa, G. Desti, F. Monterosso, A. Mattaliano

ASP Palermo

Premessa. I Percorsi Assistenziali (PA) sono dei piani di assistenza multiprofessionali ed interdisciplinari che identificano la sequenza degli atti diagnostico-terapeutico-assistenziali costruiti per specifiche categorie di pazienti, da effettuare al fine di raggiungere obiettivi di salute definiti a priori, con una efficienza ed efficacia ottimali, a costi contenuti e realizzati nell'ottica di una gestione processuale dell'assistenza.

La "qualità" del PA è valutabile attraverso la misurazione di specifici indicatori e il confronto con standard assistenziali definiti a priori.

Obiettivo. Verificare se l'applicazione della metodologia del Percorso Assistenziale, nella gestione dei pazienti affetti da diabete mellito tipo 2, consente di ottenere una migliore assistenza, misurabile attraverso l'utilizzo di indicatori di qualità resa.

Materiali e metodi. La nostra esperienza è nata in seguito all'applicazione di una deliberazione del Direttore Generale dell'ASP 6 e collegata al piano di qualità aziendale 2005-2007 (n° 0643 del 27/2/2005).

Per gestione processuale dell'assistenza intendiamo una successione strutturata di attività finalizzate a produrre un risultato (prodotto o servizio) che ha valore per il cliente-utente.

Tale impostazione metodologica consente di mettere in atto una rivalutazione continua dell'attività svolta, sia nelle modalità di espletamento sia nella valutazione dei risultati raggiunti, misurabili mediante indicatori. Tutto ciò nella logica di un processo continuo di miglioramento della qualità.

Gli **attori** sono stati gli specialisti territoriali delle branche di diabetologia, medicina interna ed endocrinologia.

Il confronto fra specialisti ha consentito di rivisitare criticamente il percorso reale evidenziandone lo scostamento dal percorso ideale. Poiché era la prima applicazione di PA nel trattamento del paziente diabetico nell'ASP di Palermo, abbiamo utilizzato come standard di riferimento i dati provenienti dagli Annali AMD.

In particolare lo sviluppo del Percorso Assistenziale ha previsto:

1. La scelta delle LL.GG. assistenziali (http://www.aemme-di.it/files/Linee-Guida_Raccomandazioni/2007-cura-diabete-mellito.pdf)
2. La formulazione di protocolli diagnostico-terapeutici locali, la disseminazione e l'implementazione degli stessi.
3. L'utilizzo della cartella clinica informatizzata (EuroTouch).
4. L'estrapolazione periodica degli indicatori (Tab. 1) col software Indicatori AMD 2008

Gli indicatori utilizzati sono stati alcuni dei parametri valutabili con il seguente software: (http://www.infodiabetes.it/pages/annali_amd/) (Tab.1).

Tabella 1. Elenco indicatori.

Soggetti a cui è stata eseguita almeno una determinazione di HbA1c
Soggetti con almeno una misurazione della pressione arteriosa
Soggetti con almeno una valutazione del profilo lipidico
Soggetti monitorati per retinopatia diabetica
Soggetti con HbA1c <= 7.0%
Soggetti con PA <= 130/80
Soggetti con C-LDL < 100
Soggetti trattati con A.S.A.
Soggetti trattati con inibitori del sistema RAA
Soggetti trattati con Statine

Risultati. L'analisi dell'esperienza in oggetto fa riferimento alla valutazione dei dati raccolti nel triennio 2008-2010.

Hanno partecipato alla raccolta dei dati i seguenti specialisti:

Anno	Totale Medici	Diabetologi	Internisti	Endocrinologi	Totale Pazienti
2008	10	8	2	0	3.367
2009	11	8	2	1	10.341
2010	7	5	1	1	8.478

I nostri risultati sono stati messi a confronto con quelli del file dati AMD del 2010.

Indicatori	Anno 2008	Anno 2009	Anno 2010	Annali AMD
Soggetti a cui è stata eseguita almeno una determinazione di HbA1c	93%	92%	90%	92%
Soggetti con almeno una misurazione della pressione arteriosa	95%	99%	94%	78%
Soggetti con almeno una valutazione del profilo lipidico	90%	92%	81%	73%
Soggetti monitorati per retinopatia diabetica	84%	90%	79%	
Soggetti con HbA1c <= 7.0%	61%	53%	57%	43%
Soggetti con PA <= 130/80	47%	44%	57%	15%
Soggetti con C-LDL < 100	49%	47%	57%	41%
Soggetti trattati con A.S.A.	71%	72%	66%	
Soggetti trattati con inibitori del sistema RAA	74%	72%	67%	
Soggetti trattati con Statine	83%	73%	64%	

L'elaborazione del dato statistico è stata fatta in collaborazione con gli operatori dell'U.O. Qualità dell'Azienda (Software EpiInfo, test χ^2 per il confronto delle proporzioni e livello minimo di significatività $p < 0,05$).

Conclusioni. Questa esperienza si è caratterizzata per una modalità di lavoro innovativa nella nostra Azienda, poiché i diversi specialisti hanno confrontato l'adesione al PA, precedentemente formulato e condiviso, per poi valutarne la reale capacità di risposta agli obiettivi terapeutici.

Gli specialisti che hanno aderito al progetto hanno sviluppato una maggiore consapevolezza rispetto alla necessità di valutare la propria attività attraverso un sistema di misura oggettivo.

Gli indicatori di processo evidenziano una modesta flessione dal 2008 al 2010, restando ai livelli evidenziati dagli Annali AMD 2010.

In particolare, per quanto riguarda, la flessione iniziale del dato relativo all' HbA1c, probabilmente, la necessità di registrare il dato standardizzato a 6% ha prodotto una iniziale confusione nel meccanismo stesso della registrazione.

L'applicazione della metodologia del PA ci ha permesso di raggiungere una buona qualità assistenziale quando confrontata con gli stessi parametri degli Annali.

Emerge la necessità di migliorare il percorso all'interno del presidio territoriale e ridurre i tempi di attesa per le prestazioni strumentali, per aumentare il numero dei pazienti che completano le indagini necessarie per l'inquadramento corretto della patologia. In particolare si nota come nel 2010 almeno il 20% dei diabetici afferenti alla struttura specialistica non sia sottoposto al controllo del fundus oculi.

Gli indicatori di esito intermedio manifestano una grossolana instabilità. La percentuale dei pazienti che raggiungono un valore di HbA1c $\leq 7\%$ tende a diminuire ($\chi^2 = 74,86$, $p < 0,0005$); mentre quelle con PA $\leq 130/80$ ($\chi^2 = 320$, $p < 0,000015$) e con LDL ≤ 100 ad aumentare ($\chi^2 = 110,79$, $p < 0,0001$).

Le prescrizioni dei farmaci si sono mantenute abbastanza stabili negli anni. Incuriosisce la flessione nella prescrizione delle statine nel biennio analizzato: 84% vs 64%. Sarebbe interessante capire se si tratti sempre del risultato di una registrazione più corretta o se si possa immaginare una progressiva sospensione dei farmaci per incremento degli effetti collaterali, magari legato all' introduzione di farmaci equivalenti.

L'analisi del processo ci ha consentito di individuare alcune criticità principalmente rispetto a:

- raccolta dei dati (metodologia di estrazione del dato, tipologia ed età del paziente);
- individuazione di nuovi target per l'HbA1c e per il Colesterolo LDL, in funzione dell'età dei pazienti;
- necessità di introdurre un indicatore per la microalbuminuria;
- condivisione di un comune misuratore per il calcolo del rischio Cardiovascolare.

In considerazione di queste evidenze è emersa la necessità di riformulare il PA per individuarne i punti critici e trovarne opportune correzioni.

BIBLIOGRAFIA

1. Standard Italiani per la cura del Diabete Mellito AMD - SID. Ed. Infomedica, Torino 2007
2. Annali AMD 2010. www.aemmedi.it
3. Noto G. I Percorsi Assistenziali: Care, Cure, Caring. In "I Profili di assistenza per le malattie croniche: il modello Diabete Mellito". Ed. Springer-Verlag, Milano 2007.
4. Orlandini D. I Profili Assistenziali: focus on. La letteratura, le definizioni, i modelli di analisi. In "I Profili di assistenza per le malattie croniche: il modello Diabete Mellito". Ed. Springer-Verlag, Milano 2007.

Diabete Mellito e Restless Legs Syndrome: caratteristiche cliniche di un gruppo di soggetti affetti da entrambe le patologie

D. Greco¹, M. Pisciotta¹, F. Gambina¹, M. Abrignani², F. Maggio¹

¹ UOC di Diabetologia e Malattie del Ricambio, P.O. "Paolo Borsellino", Marsala (TP); ² UO di Neurologia, P.O. "Paolo Borsellino", Marsala (TP)

La "Restless Legs Syndrome" (RLS) o "Sindrome delle Gambe Senza Riposo" è un disordine motosensoriale frequente, anche se ancora poco conosciuto, e spesso disabilitante. Vari studi epidemiologici suggeriscono che ne sia affetta circa il 7-10% della popolazione generale con una incidenza doppia a carico del sesso femminile. Il sintomo fondamentale è uno stimolo incontrollabile a muovere le gambe, prevalentemente serale, che spesso è così forte che il paziente non riesce a mantenerle ferme. Alterazioni riguardanti il metabolismo del ferro e della dopamina a livello del sistema nervoso centrale sarebbero alla base di questa sindrome. La RLS, specie se a insorgenza precoce, si esprime maggiormente in alcuni nuclei familiari suggerendo una base genetica per la sindrome (forma idiopatica o primaria); tuttavia, una prevalenza di RLS nettamente superiore a quella riscontrata nella popolazione generale si evidenzia in alcuni gruppi di soggetti e in particolare nelle donne in gravidanza, negli stati di carenza di ferro, nei soggetti con neuropatie periferiche e con insufficienza renale terminale (forme secondarie).

Il riscontro di una maggiore prevalenza di RLS tra i pazienti diabetici potrebbe rappresentare un dato certamente non sorprendente: come è ben noto, il diabete, specie se di lunga durata, si associa con una certa frequenza ad insufficienza renale e a neuropatia periferica, entrambe condizioni, come già detto, spesso associate allo sviluppo della sindrome. Gli studi ad oggi disponibili su diabete e RLS sono però molto pochi e hanno dato risultati talora francamente discordanti.

Scopo del presente lavoro è stato quindi quello di esaminare i dati clinici e laboratoristico-strumentali relativi ad un gruppo di soggetti diabetici affetti da RLS afferenti presso la nostra Divisione, al fine di indagare alcuni possibili presupposti fisiopatologici di questa associazione e gli eventuali risvolti clinici.

Abbiamo valutato retrospettivamente i dati clinici di 60 soggetti diabetici, in cui la diagnosi di concomitante RLS veniva posta per la prima volta durante un controllo ambulatoriale e/o un ricovero presso la nostra UO. Non sono stati considerati i pazienti dello stesso tipo ma con RLS già diagnosticata, nè sono disponibili dati descrittivi di questa popolazione. In tutti questi soggetti, la diagnosi di neuropatia diabetica, oltre che basarsi sui criteri clinici generalmente accettati, veniva confermata da un esame elettro-neurografico.

I dati clinici e laboratoristici relativi alla casistica in oggetto sono presentati nella Tabella 1.

Sulla scorta dei suddetti dati possiamo affermare che, al pari di quanto presente in letteratura, anche nella nostra popolazione viene confermata una netta prevalenza dei soggetti di sesso femminile.

Tuttavia, emergono altri aspetti che possono essere considerati peculiari e ci consentono di formulare le seguenti osservazioni:

1. la RLS, nella nostra popolazione, può considerarsi fondamentalmente "secondaria" alla presenza della neuropatia periferica: nessuno dei nostri pazienti infatti presentava un significativo deficit marziale (spesso presente nelle forme idiopatiche), né tantomeno una insufficienza renale o uno stato di gravidanza.
2. la notevole latenza tra la comparsa della sintomatologia e la diagnosi clinica di RLS deve spingere la classe medica a ricercare più precocemente la patologia ed avviare la terapia specifica; proprio la coesistenza della neuropatia e dei suoi sintomi

spesso "confondenti" può essere uno dei fattori responsabili di questo ritardato riconoscimento;

3. i soggetti in casistica presentano un compenso glicemico scadente; lo "stress" legato alle turbe del sonno dovute alla RLS potrebbe avere contribuito, almeno in parte, al mancato raggiungimento dei target glicemici. Tale possibilità potrebbe rappresentare un ulteriore stimolo al riconoscimento e al trattamento precoce della RLS nei soggetti diabetici.

Il presente studio ha chiare limitazioni metodologiche, prime tra tutte la natura retrospettiva e la mancanza di un gruppo di controllo di soggetti diabetici senza RLS; tuttavia fornisce dati preliminari e spunti di osservazione meritevoli di essere approfonditi successivamente mediante studi prospettici e a più ampio raggio.

Tabella 1. Principali caratteristiche demografiche e cliniche dei soggetti considerati. Dati espressi come media \pm DS o percentuale.

Numero	60
Sesso (M/F)	16/44
DM 2/ DM 1	58/2
Età (anni)	63.1 \pm 10.5
BMI (kg/m ²)	31.5 \pm 5.5
CV (cm)	104 \pm 11
Durata del diabete (anni)	16.5 \pm 7.9
Durata dei sintomi di RLS (anni)	2.5 \pm 1.5
Neuropatia Periferica	59 (98%)
Nefropatia Diabetica	6 (10%)
Iperensione Arteriosa	50 (83%)
Sindrome Metabolica	46 (77%)
HbA1c (%)	9.2 \pm 1.9
Creatinina (mg/dl)	0.89 \pm 0.4
Colesterolo (mg/dl)	189 \pm 46
HDL Colesterolo (mg/dl)	49 \pm 15
Trigliceridi (mg/dl)	183 \pm 150
Hb (g/dl)	12.5 \pm 1.3
Ferritina (ng/dl)	49 \pm 13

BIBLIOGRAFIA

1. Greco D et al. Recenti Progr Med 2011; 102:212-216
2. Greco D et al. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2009; 117:496-499
3. Allen RP et al. Sleep Med 2003; 4:101-119
4. Lopes LA et al. Diabetes Care 2005; 28:2633-2636
5. Merlino G et al. Sleep 2007; 30:866-871

Effetti pleiotropici della terapia orale con Acido AlfaLipoico nel diabete tipo 2: valutazioni da una casistica ambulatoriale

Conti M., Gioia D., Geraci V., Amodio E., D'Azzò G.

A.O. Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello, Palermo

Premessa. Sono ormai molte le evidenze scientifiche che indicano l'eccessiva produzione di radicali liberi dell'ossigeno causata dall'iperglicemia come meccanismo patogenetico comune delle complicanze diabetiche e tra queste in particolar modo della neuropatia diabetica. L'iperproduzione di radicali superossido (O₂⁻) a livello della catena respiratoria di traspor-

to degli elettroni nel mitocondrio è infatti un evento chiave nell'attivazione dei processi ossidativi responsabili dei deficit circolatori e di conduzione tipici della fibra nervosa neuropatica. In virtù delle sue peculiari proprietà riducenti, l'acido alfa-lipoico -"l'antiossidante degli antiossidanti"- si è guadagnato negli ultimi decenni un ruolo chiave nel trattamento della neuropatia agendo a monte dei processi ossidativi, contrastando sia la perossidazione dei grassi che l'ossidazione delle proteine e riducendo l'eccessiva formazione di radicali superossido a livello mitocondriale, *primum movens* della neuropatia diabetica. L'acido alfa-lipoico (ALA) ha mostrato un'azione importante sulle due componenti principali della neuropatia diabetica, quella vascolare e quella nervosa, migliorando sia il flusso ematico e la funzione endoteliale a livello delle fibre nervose attraverso meccanismi antinfiammatori ed antitrombotici, sia la funzionalità del nervo promuovendone la capacità di conduzione nervosa (in termini di velocità di conduzione e potenziale d'azione).

Scopo del lavoro. Scopo del nostro lavoro è stato valutare gli effetti della somministrazione per via orale dell'ALA sui sintomi, sui deficit neuropatici e sul compenso metabolico di soggetti affetti da diabete mellito tipo2 con polineuropatia simmetrica distale (PSD).

Casistica e metodi. Sono stati selezionati 77 soggetti (45 maschi, 32 femmine) di età media 58 anni affetti da Diabete Mellito Tipo2 (DMT2) della durata superiore ad 1 anno ma inferiore a 5 anni, afferiti all'ambulatorio di diabetologia generale del presidio ospedaliero V. Cervello nell'anno 2010. All'arruolamento i pazienti presentavano un indice di massa corporea (IMC) medio di 27,6 Kg/mq (sovrappeso), emoglobina glicosilata (HbA1c) media 7,2 \pm DS 1,5% (dosata con metodica HPLC) e PSD sintomatica attribuibile al diabete valutata mediante esame clinico, determinazione del Michigan Diabetic Neuropathy Index (DNI) e compilazione di questionario strutturato sui sintomi della neuropatia diabetica (redatto secondo le indicazioni del gruppo di studio SID sulla Neuropatia Diabetica). Tutti i 77 soggetti sono stati trattati aggiungendo per 90 giorni ALA 600 mg/die alla terapia antidiabetica praticata al momento della prima visita (costituita sempre da farmaci ipoglicemizzanti orali) e sono stati in seguito rivalutati i parametri clinici (DNI) e metabolici (HbA1c) considerati al *run-in*. Tutte le variabili continue distribuite normalmente sono state riportate come media + o - deviazione standard (DS). L'analisi statistica dei dati è stata condotta utilizzando lo Student t-test per dati appaiati nella valutazione tra t0 vs t1, mentre lo Student t-test per dati non appaiati è stato utilizzato per la valutazione delle differenze dei valori di HbA1c al t0 e t1 tra i due gruppi. Un valore di p<0.05 è stato considerato statisticamente significativo. Tutte le analisi sono state condotte utilizzando Excel, versione 2007.

Risultati. A tempo 0' il punteggio medio del questionario relativo ai disturbi sensitivo-motori è risultato 7,5, mentre il punteggio medio del questionario relativo ai disturbi del sistema nervoso autonomo è risultato 5,8; all'esame clinico effettuato a tempo 0' il DNI ha registrato un punteggio medio di 1,9.

Dopo tre mesi di terapia con ALA 600 mg/die i disturbi sintomatici della neuropatia sensitivo-motoria si sono modificati passando dal valore medio basale di 7,5 ad un valore medio di 2,4 (ossia con una riduzione media di 5,1 punti rispetto ai punteggi registrati nel questionario basale), mentre i disturbi propri della neuropatia autonoma si sono modificati passando dal valore medio basale di 5,8 ad un valore medio di 2,5 (quindi con una riduzione media di 3,3 punti rispetto ai punteggi registrati nel questionario basale); anche il punteggio del DNI si è contestualmente modificato passando dal valore medio basale di 1,9 ad un valore medio di 0,7 (riduzione media di 1,2 punti rispetto al basale). Il dosaggio HPLC dell'HbA1c ha infine registrato una riduzione media di -0,6 punti percentuali rispetto al valore iniziale passando dal valore medio iniziale di 7,2 % al valore medio finale di 6,6 % (tab.1).

Circa il 90% dei pazienti (69 soggetti) ha riferito buo-

Tabella 1. Variazione del compenso glicemico, della percezione sintomatologica e dell' esame clinico della neuropatia diabetica dopo 90 giorni di terapia con acido alfa-lipoico per via orale in dose di 600 mg/die. Significatività statistica vs t_0 , $p < 0,05$.

Soggetti studiati N. 77 (45M+32F)	Valore basale (t_0)	Fine trattamento (t_{90})	Variazione media assoluta	Variazione media (%)	p vs t_0
Questionario disturbi della sensibilità o motricità	7,5	2,4	-5,1	-68%	< 0,05
Questionario disturbi del sistema nervoso autonomo	5,8	2,5	-3,3	-57%	< 0,05
DNI	1,9	0,7	-1,2	-63%	< 0,05
HbA1c (%)	7,2	6,6	-0,6	-8%	n.s.

na tolleranza gastrointestinale al farmaco, mentre il restante 10% ha lamentato lieve nausea e capogiri nelle ore mattutine a seguito dell'assunzione della compressa.

Retrospectivamente, sono stati poi analizzati i parametri relativi al gruppo di pazienti "controllo" con caratteristiche di base sovrapponibili a quelle del suddetto gruppo (70 soggetti: 40 maschi, 30 femmine) di età media 55 anni affetti da Diabete Mellito Tipo2 (DMT2) della durata superiore ad 1 anno ma inferiore a 5 anni, afferiti all'ambulatorio di diabetologia generale del presidio ospedaliero V. Cervello nell'anno 2010, che presentavano un emoglobina glicosilata (HbA1c) media 7,2% (dosata con metodica HPLC) ma che non avevano praticato terapia con ALA in quanto risultati negativi al test di screening per Polineuropatia effettuato alla prima visita (esame clinico, DNI, questionario strutturato sui sintomi della neuropatia diabetica). Tutti i 70 soggetti sono stati quindi educati ad implementazione della terapia dietetico-comportamentale, senza alcun'altra modifica alla terapia antidiabetica praticata al momento della prima visita (costituita sempre da farmaci ipoglicemizzanti orali) e sono stati in seguito rivalutati i parametri metabolici (HbA1c) considerati al *run-in*. Il dosaggio HPLC dell' HbA1c in questi pazienti ha registrato una riduzione media di -0,3 punti percentuali rispetto al valore iniziale passando dal valore medio iniziale di 7,3% al valore medio finale di 7% (tab. 2).

Conclusioni. Il miglioramento sintomatologico della neuropatia sensitivo-motoria si è associato nei soggetti esaminati al miglioramento del compenso metabolico a lungo termine. Tale dato è stato ulteriormente validato dal confronto con il gruppo di pazienti in cui la terapia con ALA non è stata somministrata, poiché, non affetti da sintomatologia neuropatica: la riduzione dell' emoglobina glicosilata in tale gruppo di

Tabella 2. Variazione del compenso glicemico dopo 90 giorni rispettivamente nel gruppo trattato con ALA e nel gruppo non trattato. Significatività statistica vs t_0 e tra gruppi < 0,05.

	HbA1c (%)		Variazione media (%)		p	
	Valore basale (t_0)	Fine Trattamento (t_{90})			vs t_0	vs altri gruppi
Gruppo trattato con ALA	7,2	6,6	-0,6	-8%	p< 0,05	p< 0,05
Gruppo non trattato con ALA	7,3	7	-0,3	-4%		

controllo, ottenuta nello stesso arco di tempo solo con la modifica del *lifestyle*, è stata infatti percentualmente minore. Le note proprietà antiossidanti esplicate dalla molecola dell'ALA a livello del nervo potrebbero aver inciso positivamente nel migliorare la qualità di vita complessiva dei pazienti trattati facilitando la *compliance* nei confronti di un *lifestyle* più adatto alla loro profilo di rischio cardiovascolare (riduzione dell' introito calorico ed incremento dell' attività fisica aerobica); peraltro le sempre crescenti evidenze di effetti positivi dell'ALA nel ridurre lo stress ossidativo, condizione che esercita un effetto di promozione nei confronti dell'insulino-resistenza. suggeriscono per questa molecola un ruolo tutt'altro che marginale nel rallentare la progressione della Sindrome Metabolica. Tali considerazioni ci portano dunque ad incoraggiare il trattamento con ALA nelle fasi iniziali della storia naturale del DMT2 nell'ottica di prevenirne le complicanze sistemiche che -come la neuropatia- se misconosciute o sottovalutate possono rivelarsi a lungo termine pesantemente invalidanti e con l'auspicio di rallentarne l'evoluzione clinica verso il fallimento secondario.

BIBLIOGRAFIA

- Roy S et al. Biofactors, 7(3): 263- 1998
- Sola S et al. Circulation, 111: 343- 2005
- Ziegler D et al. Diabetes Care, 29: 2365- 2006
- Muellenbach EM et al. Life Sci, 84(15-16): 563- 2009

Malattia di Graves e diabete mellito di tipo 1: una analisi retrospettiva

D. Greco, M. Pisciotta, F. Gambina, F. Maggio

UOC di Diabetologia e Malattie del Ricambio, P.O. "Paolo Borsellino", Marsala (TP)

L'associazione tra diabete mellito di tipo 1 (DM1) e autoimmunità tiroidea è ormai ben nota. La più frequente tireopatia coesistente al DM1 è la tiroidite cronica autoimmune: in questi soggetti la funzione tiroidea è spesso normale ma molti pazienti possono presentare un ipotiroidismo subclinico o manifesto. L'associazione tra DM1 e M. di Graves è anch'essa considerata non rara, ma in realtà gli studi ad oggi disponibili in letteratura su tale argomento sono molto pochi e hanno dato risultati talora non univoci.

Scopo del presente lavoro è stato quindi quello di esaminare retrospettivamente la prevalenza ed alcune caratteristiche cliniche dei soggetti affetti da M. di Graves e DM1 osservati presso la nostra Divisione in un periodo di circa 5 anni, al fine di indagare eventuali aspetti peculiari di questa associazione e i correlati risvolti clinici.

Abbiamo esaminato le cartelle cliniche di 470 soggetti diabetici di tipo 1 afferenti a vario titolo presso la nostra UOC nel periodo considerato. Sono stati quindi reperiti 14 pazienti (3%) con storia attuale o pregressa di M. di Graves; i rimanenti 456 soggetti sono stati utilizzati come gruppo di controllo. Di ognuno abbiamo preso in considerazione sesso, età, età alla diagnosi del diabete e del Graves, terapia praticata e suo esito, coesistenza di altre patologie autoimmuni. L'analisi statistica dei dati, in accordo con le caratteristiche della variabile esaminata, è stata eseguita mediante i test di Student e del χ^2 .

Sulla scorta dei dati emersi e riassunti in Tabella 1, possiamo esprimere le seguenti considerazioni:

- nei soggetti con concomitante M. di Graves e DM1, così come avviene per altre tireopatie autoimmuni, viene confermata una netta prevalenza dei soggetti di sesso femminile;

- questi soggetti hanno evidenziato una età alla diagnosi del diabete significativamente più elevata rispetto al gruppo di controllo;
- l'esordio del Graves ha spesso preceduto di diversi anni quello del diabete (in media 6 anni con un range di 0-22 anni); la diagnosi di ipertiroidismo rispetto a quella di DM1 è stata infatti preesistente in 9 casi, contemporanea in altri 4 e successiva soltanto in uno;
- la vitiligo è stata l'unica patologia autoimmune riscontrata con una certa frequenza in questi soggetti (4 casi).
- in sei pazienti con Graves si è dovuto ricorrere a terapie definitive (chirurgica o radiometabolica) per la correzione dell'ipertiroidismo, per l'inefficacia della terapia medica.

Tabella 1. Caratteristiche demografiche e cliniche dei soggetti diabetici di tipo 1 con e senza malattia di Graves.

	M. di Graves	Controlli
Sesso (F/M)	9/5	220/236
Età (anni)	47,5±13,3 *	32,1±15,1
Età di esordio del DM (anni)	38,2±9,7*	18,2±11,4
Età di esordio del Graves (anni)	32,1±7,4	
Durata del Diabete (anni)	8,4±8,8	13,5±11,1
Celiachia	0	19 (4,2%)
Vitiligo	4 (28,5%)	4 (0,9%)
Addison	0	1 (0,2%)

I dati sono espressi come media ± DS o percentuale; * p< 0,05 vs controlli.

In conclusione i nostri dati confermano, in una popolazione di soggetti diabetici di tipo 1 della Sicilia Occidentale, una frequente associazione tra diabete e M. di Graves; questa associazione si realizza prevalentemente in soggetti di sesso femminile con elevata età all'esordio del diabete. Pertanto, i pazienti con di M. di Graves possono essere considerati a rischio di sviluppare un DM1 e devono essere in tal senso monitorati clinicamente anche per diversi anni dopo l'esordio; in questi soggetti inoltre, uno screening dell'autoimmunità pancreatica potrebbe trovare ampia giustificazione.

BIBLIOGRAFIA

- Greco D et al. Primary Care Diabetes 2011; DOI:10.1016/j.pcd.2011.06.001 (in press).
- Greco D et al. J Clin Metab & Diab 2011 (in press)
- Lombardo F et al. Horm Res Paediatr. 2011 Jul 28. [Epub ahead of print]
- Barker JM. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 1210-1217
- Boelaert K et al. Am J Med 2010; 123: 183-89

Appropriatezza d'uso delle statine Progetto di Audit nei pazienti diabetici

G. Saitta

ASP Messina

Premessa. Anche se negli ultimi anni c'è stata una riduzione delle morti causate dalle principali malattie cardiovascolari, l'infarto miocardico e l'ictus cerebrale rimangono, tuttavia, patologie frequenti e fra le maggiori cause d'invalidità permanente nella popolazione italiana.

I fattori che giocano un ruolo nel determinare questa situa-

zione sono il fumo, l'ipertensione arteriosa, la dislipidemia, il diabete mellito, l'eccesso di peso corporeo e la vita sedentaria.

L'introduzione nella pratica clinica dei farmaci inibitori dell'enzima 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasi (statine ST) ha determinato un sostanziale cambiamento nell'approccio terapeutico inteso a prevenire l'insorgenza e le recidive delle malattie cardiovascolari. Le statine sono, infatti, particolarmente efficaci nel ridurre i livelli plasmatici del colesterolo di sintesi epatica e tale riduzione comporta un significativo miglioramento della prognosi clinica in varie categorie di pazienti a rischio cardiovascolare. Il target principale della terapia con statine è rappresentato dal C-LDL. La terapia con statine consente il raggiungimento di valori di C-LDL almeno <100 mg/dl nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare. Tali valori di C-LDL devono essere mantenuti costanti nel tempo, per cui la terapia con statine deve essere continuativa. Le statine differiscono tra loro in termini di efficacia ipolipemizzante. Le diverse molecole determinano, infatti, diversi effetti su i valori di C-LDL. La continuità del trattamento e il raggiungimento degli obiettivi rappresentano parametri misurabili di adeguatezza della terapia.

Nel paziente diabetico senza storia di malattia cardiovascolare, l'obiettivo è raggiungere valori di CT <175 mg/dl e C-LDL <100 mg/dl.

L'eventuale presenza di malattia cardiovascolare nel paziente diabetico impone invece target lipidici più impegnativi (CT <155 mg/dl e C-LDL <80 mg/dl). Per cui, se i valori di C-LDL sono <130 mg/dl sarà sufficiente ricorrere a statine che consentono una riduzione massima del 40%. Nell'eventualità di valori di C-LDL > 130 mg/dl si dovrà ricorrere invece a trattamenti di elevata potenza/efficacia.

Nonostante le precise indicazioni delle linee guida sulla prevenzione primaria e secondaria della patologia cardiovascolare, a tutt'oggi il trattamento con statine risulta non appropriato.

Per quanto riguarda i pazienti diabetici, sono disponibili dati nazionale, prodotti dall'AMD (Associazione Medici Diabetologi), che periodicamente fotografano la situazione italiana (Tabella 1).

Questi dati evidenziano un aumentato uso delle ST negli ultimi anni e un aumento della percentuale di pazienti con LDL inferiore a 100 mg/dl. Tuttavia, oltre un quarto dei pazienti diabetici valutati dagli annali AMD resta con LDL superiori a 130 mg/dl.

Con la stessa metodica utilizzata dall'AMD, sono stati ricavati i dati sui pazienti diabetici seguiti presso l'ambulatorio di diabetologia della ASP di Messina (Tabella 2).

Anche se i dati dell'ambulatorio di diabetologia evidenziano una situazione migliore, rispetto al dato nazionale, solo poco meno della metà dei pazienti è in trattamento con ST e il 23% dei soggetti assistiti nel 2010 ha un LDL maggiore di 130 mg/dl.

Progetto. L'AUDIT Clinico è un processo di miglioramento costante della qualità assistenziale i cui obiettivi sono:

- Migliorare la pratica
- Sviluppare l'apertura al cambiamento
- Applicare le migliori pratiche evidence-based
- Ridurre al minimo errori o danni ai pazienti
- Utilizzare al meglio le risorse

È una metodologia che si focalizza su specifici problemi clinico/assistenziali o su aspetti della pratica corrente che vengono valutati in termini di struttura, processo o esito.

Il nostro progetto di Audit clinico è finalizzato ad ottenere la massima appropriatezza prescrittiva per le statine (ST).

Le figure professionali e amministrative chiamate a partecipare, a vario titolo, saranno MMG, Specialisti (Diabetologo, Cardiologo, Patologo clinico), infermiere professionale, Funzionari della Direzione Sanitaria, del Dip. Cure Primarie, del Servizio Farmacologico, dei Distretti, della Direzione Amministrativa, dell'Ufficio Formazione e dell'Ufficio Qualità nonché responsabili delle Associazioni dei diabetici.

Tabella 1. Dati AMD.

ANNALI AMD	Anno	N. Centri	Pazienti	Profilo lipidico	Trattati con statine	trattati con LDL<130	non trattati con LDL>130	<100	101-129	130-159	>160
2006	2004	86	114.249	64,5	33,8	67,7	36,7	29,8	35,1	24,3	10,8
2007	2005	88	128.127	59,1	27,3	71,6	33,5	33,8	35,2	21,8	9,2
2008	2007	116	188.068	70,3	43,7	76,9	29,1	39,65	33,89	18,96	7,48
2010	2009	251	451.859	73,3	40	76,7	28,6	41,8	32,2	18	8

Tabella 2. Dati dell'ambulatorio di diabetologia.

Anno	Assistiti	Profilo lipidico	Media LDL	Trattati con statine	trattati con LDL<130	non trattati con LDL>130	<100	101-129	130-159	>160
2004	693	69%	119,7±30	7,8%	91,1%	25,8%	30,4%	34,9%	21,697%	13,0%
2005	782	72,3%	120,3±35,7	24,9%	90,1%	23,2%	32,2%	34,7%	20,8%	12,3%
2006	837	76,5%	115,7±35,8	33,5%	90,1%	17,6%	38,4%	34,9%	18,9%	7,7%
2007	878	72,15%	111,9±34	35,9%	90,8%	17,5%	38,5%	34,9%	17,6%	8,9%
2008	865	69%	109±33	42,3%	90,7%	15,9%	42,6%	32,3%	17,8%	7,3%
2009	904	74,45%	108±33,7	43,6%	91,2%	16,1%	44,2%	30,8%	18,7%	6,2%
2010	993	71,1%	107±34,1	43,9%	91,1%	15,1%	44,5%	31,6%	18,2%	5,6%

Il progetto si svilupperà per due anni con valutazioni semestrali dei dati provenienti dalla cartella clinica informatizzata. L'utilizzazione delle ST sarà regolata dalle indicazioni di Appropriata prescrizione delle LL.GG. regionali.

Programma. Tutti i pazienti diabetici afferenti all'ambulatorio specialistico saranno sottoposti semestralmente alla valutazione del profilo lipidico (Colesterolo, HDL, Trigliceridi e calcolo del Colesterolo LDL).

In base alla valutazione del Rischio CV e del profilo lipidico si procederà a individualizzare il trattamento con le singole molecole in base alle LL.GG. regionali (schema di Percorso in figura 1).

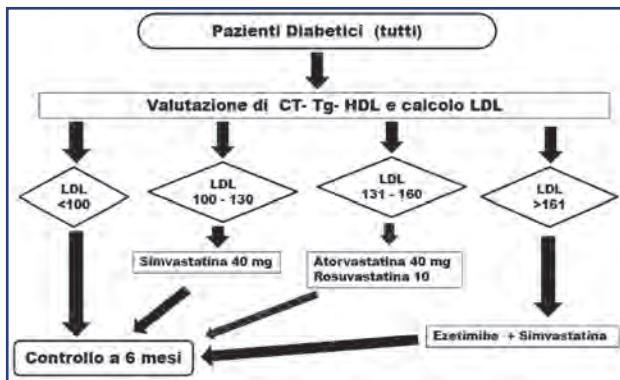


Figura 1.

Gli Indici di valutazione (raccolti ogni sei mesi) saranno:
Numero pazienti totali
Percentuale dei pazienti con valutazione semestrale del profilo lipidico
Valori medi dei singoli parametri (CT, HDT, LDL),
Tipo di trattamento e valutazione costi
Percentuale di pazienti con LDL >130 non trattati con ST
Percentuale di pazienti con LDL >130 trattati con ST
Percentuale di pazienti con LDL < 100
Percentuale di pazienti con LDL < 70
Percentuale di pazienti con LDL >130

Gli Obiettivi finali del processo di audit saranno:
Percentuale di pazienti sottoposti a valutazione del profilo lipidico 90%
Percentuale di pazienti con LDL >130 non trattati con ST 10%
Percentuale di pazienti con LDL >130 trattati con ST 5%
Percentuale di pazienti con LDL < 100 60%
Percentuale di pazienti con LDL < 70 30%

Fasi dell'Audit
Comunicazione a tutti gli Stakeholder del progetto
Formazione specifica per MMG, specialisti, IP
Individuazione di un percorso condiviso
Rilevazione semestrale dei risultati
Comunicazione periodica dei risultati e discussione con tutte le figure professionali e gli uffici dell'ASP
Rilevazione risultati a due anni
Comunicazione finale dei dati e conclusione processo di audit

Ricadute dell'Audit
Valutazione effetti collaterali delle ST
Verifica drop out del trattamento
Valutazione Impatto economico
Riduzione del numero degli esami di laboratorio
Educazione del paziente
Formazione del personale e dei Quadri

BIBLIOGRAFIA

1. Averna M, Alecci U. Media 2009; 9: 147-151.
2. Ministero della Salute. Dipartimento della Qualità – Direzione Generale della Programmazione Sanitaria, dei Livelli Essenziali di Assistenza e dei Principi Etici di Sistema. L'Audit Clinico. Maggio 2011. [www.salute.gov.it/imgs / C_17_pubblicazioni_1552_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1552_allegato.pdf)
3. Assessorato della Salute. Decreto 6 aprile 2011: Linee guida per la prescrizione di antipertensivi e statine. GURS n.22 del 20 maggio 2011 (n.20) Suppl. n.2
4. Annali AMD 2010. Indicatori di qualità dell'assistenza diabetologica in Italia. AMD, 2010 Roma. www.infodiabete.it/pages/annali_amd/
5. Saitta G. Statine e diabete: appropriatezza d'uso nel territorio. Atti XVI Congresso Nazionale AMD Sorrento, 21/24 novembre 2007; 367-370. Pacini, 2007 Pisa.

Progetto di educazione terapeutica in pazienti con diabete di tipo 1 in terapia con infusione sottocutanea continua di insulina (CSII)

V. Rapisarda, C. Egiziano, R. Reale, L. Tomaselli

Dipartimento Biomedica Clinica e Molecolare, Università di Catania, Az. Ospedaliera Garibaldi Nesima, Catania

Più del 95% delle cure necessarie per il controllo del diabete sono gestite direttamente dal paziente; quindi è egli stesso che deve essere messo in condizione di autogestire la propria malattia, imparando a prendersi cura di se stesso, con l'aiuto e il supporto del personale sanitario. Oltre alle terapie mediche tradizionali entra pertanto in gioco l'educazione terapeutica, ovvero un percorso che medico e paziente fanno assieme per migliorare l'"empowerment" della persona con diabete, e migliorare quindi la gestione quotidiana e di conseguenza la qualità di vita.

Nell'ambito delle nostre iniziative di educazione terapeutica abbiamo organizzato degli incontri di gruppo periodici, al di fuori del contesto ambulatoriale, per poter approfondire diversi aspetti sia cognitivi che pratici legati al diabete, per implementare la partecipazione attiva alla cura della persona con diabete.

Il lavoro di gruppo facilita la cooperazione tra i partecipanti, ma anche tra partecipanti e conduttori. Aiuta a risolvere problemi con lo scambio di esperienze tra persone che vivono ogni giorno la stessa realtà. L'utilizzo di tecniche di tipo ludico favorisce il coinvolgimento di tutti i partecipanti, anche di chi è caratterialmente più riservato; favorisce l'apprendimento, rende più accettabile procedure noiose che fanno in qualche modo parte della cura.

Negli ultimi due anni abbiamo organizzato incontri di gruppo periodici per persone con diabete tipo 1 in trattamento con infusione sottocutanea continua di insulina tramite microinfusore. Ogni incontro era specificatamente rivolto all'apprendimento e approfondimento del "calcolo dei carboidrati", nella convinzione che l'educazione alimentare è uno dei punti cardine della terapia del diabete. I partecipanti sono stati 15 per ogni incontro, per permettere la partecipazione attiva di tutti.

Ogni incontro durava una intera giornata, e si svolgeva in ambiente extra-ospedaliero; la prima parte veniva dedicata all'approfondimento dei principi di una corretta alimentazione; poi si entrava maggiormente nell'argomento specifico dei carboidrati, facendo insieme attività pratiche che evidenziassero: in quali cibi si trovano i carboidrati; quali sono gli alimenti che in percentuale ne contengono di più o di meno; come determinare la porzione dell'alimento che si sta per assumere; come determinare la quantità di carboidrati che si è deciso di assumere e come adeguare ad essi la giusta dose di insulina. Si

sono usati cibi veri, misure casalinghe, bilance per la verifica del peso. Sono stati elaborati cartelloni esplicativi anche del vissuto dei partecipanti nei confronti del cibo e della terapia insulinica. I pazienti hanno anche "contato" i carboidrati del pranzo, momento di verifica di quanto appreso.

Tutti i partecipanti a questi incontri praticavano terapia insulinica tramite microinfusore. È stato quindi anche implementato l'uso del "calcolatore di boli", ovvero una funzione avanzata presente nei microinfusori di nuova generazione, che suggerisce i boli da effettuare sulla base dei carboidrati ingeriti e della glicemia rilevata in modo personalizzato, sulla base dei parametri inseriti dal personale medico specializzato. Il "calcolatore di boli" tiene anche conto dell'insulina residua, ovvero dell'insulina ancora attiva da un bolo precedente, funzione che permette di evitare l'ipoglicemia da eventuali boli di insulina ravvicinati.

Poi la giornata finisce e i pazienti si portano a casa un nuovo modo per accostarsi al problema "dieta". Da quel momento cominciano a ragionare e a pensare a quello che mangiano, a guardare le etichette nutrizionali e ad acquisire una maggiore flessibilità e consapevolezza a tavola. È proprio la consapevolezza il primo passo verso una più attenta gestione della malattia.

L'efficacia dell'apprendimento viene valutata nei successivi incontri ambulatoriali; viene rivista la validità dei parametri utilizzati; viene discusso il diario alimentare compilato. Viene valutato l'apprendimento con un questionario conoscitivo, le modifiche del compenso glicometabolico tramite glicemie ed emoglobina glicata.

Vi proponiamo alcuni commenti delle persone che hanno partecipato a questa iniziativa:

1. Trascorsi questi mesi, qual è il tuo ricordo più significativo dell' incontro su diabete e CSII?

-L'ambiente di amicizia che ho trovato fra tutti

-Non mi sono più sentito solo nel convivere con il diabete vedendo tante altre persone che lo affrontano in modo positivo.

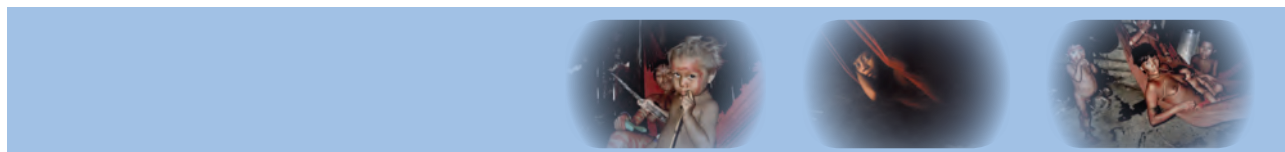
2. Ti ricordi qualche sentimento o emozione sperimentata durante tale giornata?

-Mi sono sentita molto emozionata, perchè ho potuto parlare liberamente della mia malattia. All'inizio ho provato un po' di vergogna nel descrivere il mio rapporto con il diabete, poi al contrario ho provato un senso di liberazione nel poterne parlare in maniera leggera e divertente.

-È stata la prima volta che mi sono trovato insieme a tante persone, tutte con il diabete e nessuno che si commiserava del suo stato. Mi sono sentito parte di un gruppo forte e sereno nell'affrontare le sfide della vita senza nascondersi con la frase: "... non posso, ho il diabete ."

BIBLIOGRAFIA

1. Anderson RM, Funnell MM. Diabetes Educ 2000; 26:597-604
2. Funnell MM, et al. Diabetes Educ 1991;17:37-41
3. Chiesa G et al. Acta Biomed 2005;76 Suppl 3:44-8
4. Walsh J et al. J Diabetes Sci Technol 2011; 5(1):129-35
5. Laurenzi A et al. Diabetes Care 2011 Apr;34(4):823-7
6. 2011 Apr;34(4):823-7.



Position statement AMD – SID sulla terapia incretinica



Parole chiave: diabete tipo 2, incretine, AMD, SID
Key words: type 2 diabetes mellitus, Incretine, AMD, SID

Il Giornale di AMD, 2011;14:198-201



segreteria@aemmedi.it

siditalia@siditalia.it

La terapia incretinica (con agonisti del recettore del GLP-1 o con gliptine) rappresenta una importante innovazione nel trattamento del diabete di tipo 2, portando vantaggi sia in termini di obiettivo glicemico (più facilmente raggiungibile) sia di riduzione degli effetti collaterali e, potenzialmente, di risparmio economico. Le linee guida nazionali e internazionali ne raccomandano un utilizzo più frequente e precoce, in considerazione del profilo favorevole in termini di sicurezza ed efficacia; ciononostante gli enti regolatori italiani hanno finora fortemente limitato il loro utilizzo. Le società scientifiche della Diabetologia italiana (AMD e SID) ritengono pertanto indispensabile un ampliamento delle possibilità di prescrivere tali farmaci, promuovendo l'appropriatezza prescrittiva mediante linee guida condivise che limitino il loro impiego ai casi in cui il rapporto costo benefici sia documentato.

Gestione del diabete mellito di tipo 2: l'esigenza di nuove opzioni terapeutiche

Il Diabete Mellito di tipo 2 (DMt2) è una delle sfide più ardue per tutti i sistemi sanitari del pianeta, a causa della continua e inesorabile crescita della sua prevalenza, dipendente soprattutto dalla diffusione dell'obesità e dall'invecchiamento della popolazione. Si stima che entro il 2030, nei Paesi industrializzati, il DMt2 possa diventare la quarta causa di morte⁽¹⁾; Inoltre, tra le persone affette da diabete le patologie cardiovascolari sono da due a quattro volte più frequenti rispetto ai soggetti non diabetici di pari sesso ed età⁽²⁾.

Alla base del DMt2, condizione multifattoriale complessa, vi sono principalmente una ridotta ed alterata produzione di insulina e la resistenza agli effetti biologici dell'insulina. Studi longitudinali hanno dimostrato l'esistenza di una stretta correlazione tra migliore controllo glicemico, ottenuto sin dalle prime fasi della malattia, e riduzione delle complicanze croniche del diabete^(3,4).

Una quota rilevante di pazienti con DMt2, peraltro, non raggiunge o non riesce a mantenere nel tempo il proprio obiettivo di compenso glicemico, a causa della perdita di efficacia dei trattamenti sin qui impiegati^(5,6). Obiettivo fondamentale della terapia del diabete è fornire un trattamento tempestivo, efficace e personaliz-

zato in grado di garantire il raggiungimento di valori di emoglobina glicata (HbA1c) <7%⁽⁷⁾.

Un compenso glicemico insufficiente si associa, infatti, allo sviluppo di complicanze micro- e macrovascolari. Tale obiettivo deve essere conseguito con il minor tasso possibile di effetti collaterali.

Fino a pochi anni orsono la terapia farmacologica del diabete era basata pressoché esclusivamente sulla metformina, sui secretagoghi (sulfoniluree e glinidi), sui glitazoni (oggi solo pioglitazone) e sull'insulina, con l'inesorabile necessità di adeguamenti posologici e potenziamenti nel tempo. Questi farmaci, tuttavia, inducono importanti e dimostrati effetti collaterali (Tabella 1) che rendono spesso difficile il raggiungimento dell'obiettivo metabolico, limitandone l'efficacia o l'utilizzo⁽⁸⁾. L'ipoglicemia, inoltre, si sta dimostrando come uno dei principali fattori di rischio per eventi cardiovascolari nei pazienti diabetici^(9,10).

Tabella 1. Effetti collaterali dei farmaci per il Diabete Mellito di tipo 2 di seconda linea.

Secretagoghi (sulfoniluree, repaglinide) e insulina
• incremento ponderale
• ipoglicemie
Pioglitazone
• incremento ponderale
• ritenzione idrica e scompenso cardiaco
• fratture

Inoltre, i farmaci tradizionali non sempre sono in grado di correggere in modo razionale i multipli difetti che contribuiscono allo sviluppo e progressivo peggioramento della alterazione metabolica. In quest'ottica, trattamenti basati sul difetto fisiopatologico e con un migliore rapporto costo/beneficio sono auspicabili.

Agonisti del recettore del GLP-1 e gliptine: aspetti clinici

Gli agonisti del recettore del GLP-1 (ARGLP-1, exenatide e liraglutide) e le gliptine (inibitori della dipeptidil-peptidasi 4 [DPP-4], enzima responsabile dell'inattivazione delle incretine: sitagliptina, vildagliptina e saxagliptina), sono

classi farmacologiche innovative. Questi farmaci assicurano una riduzione dell'HbA1c (0,8-1,5% per gli ARGLP-1; 0,6-0,8% per le gliptine,¹¹) sovrapponibile a quella degli altri farmaci tradizionali, come dimostrato anche dal monitoraggio del registro AIFA. A fronte di una comprovata efficacia, queste molecole esercitano un effetto favorevole sul peso corporeo (riduzione con gli ARGLP-1; effetto neutro con le gliptine), un rischio praticamente assente di ipoglicemia, un effetto positivo sul profilo di rischio cardiovascolare (per gli ARGLP-1,¹²) ed una incidenza di effetti collaterali decisamente poco frequente (per le gliptine) o limitata a disturbi gastrointestinali, quali nausea, vomito e diarrea (per i soli ARGLP-1) come evidenziabile dal registro AIFA. Questo profilo favorevole è in larga parte spiegabile dal fatto che i farmaci incretinici stimolano la secrezione di insulina in modo glucosio-dipendente (Tabella 2).

Inoltre gli ARGLP-1, ripristinando la prima fase della secrezione insulinica, rallentando lo svuotamento gastrico ed inibendo la produzione di glucagone, esercitano un effetto favorevole sull'iperglicemia post-prandiale.

La combinazione di queste caratteristiche ha positive ripercussioni sulla qualità della vita e sull'autostima del paziente, sul compenso metabolico e sulla sua progressione nel tempo, con la possibilità di garantire un controllo glicemico più persistente nel tempo e quindi posticipare l'introduzione della terapia insulinica⁽¹³⁾. L'effetto sul profilo di rischio cardiovascolare è di particolare interesse ed attualmente oggetto di specifici studi controllati.

Tabella 2. Meccanismi d'azione dei farmaci incretinici.

• Stimolazione della secrezione insulinica glucosio-dipendente
• Soppressione della secrezione del glucagone in presenza di iperglicemia
• Rallentamento dello svuotamento gastrico (ARGLP-1), con riduzione del picco glicemico post-prandiale
• Riduzione dell'appetito e dell'apporto calorico (ARGLP-1)
• Ripristino della prima fase di secrezione insulinica (ARGLP-1)

Sulla scorta di queste caratteristiche i trattamenti basati sulle incretine sono stati a pieno titolo inseriti negli algoritmi terapeutici emanati da tutte le società scientifiche endocrino-diabetologiche internazionali. Gli enti regolatori hanno quindi il compito di trovare un'adeguata collocazione di queste molecole nei programmi sanitari, con l'obiettivo di massimizzare gli outcome clinici, pur nel rispetto del principio di razionalizzazione della spesa sanitaria. Questo obiettivo deve essere perseguito con l'appropriatezza prescrittiva.

Le linee guida per il trattamento del diabete mellito di tipo 2

Le linee guida e le raccomandazioni terapeutiche delle principali società scientifiche di tutto il mondo⁽¹⁴⁻¹⁷⁾, AMD-SID comprese⁽⁷⁾, hanno riconosciuto l'im-

portanza degli ARGLP-1 e delle gliptine nel trattamento del DMt2. La maggioranza di queste raccomandazioni vedono l'introduzione degli ARGLP-1 come terapie di seconda o di terza linea (in generale, dopo fallimento della sola metformina o dell'associazione di metformina + sulfonilurea o pioglitazone), prima dell'avvio della terapia insulinica.

Peraltro, l'Associazione Americana degli Endocrinologi Clinici⁽¹³⁾ raccomanda il loro uso in monoterapia ed in prima linea in pazienti selezionati nei quali sia particolarmente importante limitare l'aumento del peso ed il rischio di ipoglicemie. I più moderni algoritmi terapeutici^(18, 19), riconoscendo l'importanza fondamentale della precocità d'intervento e dell'individualizzazione del trattamento, propongono soluzioni calibrate sulle caratteristiche del paziente (età, comorbilità, peso, caratteristiche dell'iperglicemia, risposta ai vari farmaci, occupazione professionale) nell'ambito delle quali ARGLP-1 e gliptine possono trovare, grazie alle caratteristiche prima ricordate, specifiche indicazioni.

Agonisti del recettore del GLP-1 e gliptine: aspetti economici

Come tutti i farmaci innovativi, i farmaci incretinici hanno un costo maggiore, esponendo il sistema sanitario al rischio di un aumento della spesa farmaceutica. A fronte di questo possibile incremento di spesa, è però opportuno considerare le possibili implicazioni cliniche ed economiche. Infatti lo studio ARNO⁽²⁰⁾, basato su un ampio numero di osservazioni, ha evidenziato come i costi assistenziali del diabete non consistano tanto nella spesa farmaceutica per il trattamento dell'iperglicemia, quanto in quella dei farmaci per il trattamento delle complicanze cardiovascolari e dei ricoveri per complicanze acute e croniche. Questi ultimi sono infatti responsabili, da soli, del 50% circa dei costi assistenziali del diabete, rispetto a meno del 10% della spesa legata ai farmaci. In questo contesto ci sembra utile sottolineare che le ipoglicemie da sulfoniluree o insulina rappresentano una frequente causa di ricovero per effetti collaterali da farmaci nelle persone con età superiore a 65 anni⁽²¹⁾. Una maggiore persistenza della efficacia terapeutica e la ritardata introduzione della terapia insulinica, per esempio, riduce i costi associati a quest'ultima, dovuti alla necessaria educazione da parte del personale sanitario, alla necessità di intensificare l'automonitoraggio glicemico e ad un numero ed una gravità maggiore degli episodi di ipoglicemia.

L'introduzione dei nuovi farmaci nella farmacopea italiana è avvenuta con l'obbligo del monitoraggio online da parte del prescrittore specialista. Questo processo si è associato ad un tetto di rimborsabilità (42 mln complessivi). Di fatto questa situazione ha limitato l'impiego di questa nuova categoria di farmaci, come appare ancor più evidente se si confrontano le percentuali di giorni di terapia nel 2010 nel nostro Paese (1,1%) con

quelle registrate in Germania (8,6%), Francia (6,9%) e Spagna (10%)⁽²²⁾. Il recente aumento del 35% del tetto di rimborsabilità per i farmaci incretinici continuerà a rappresentare una forte limitazione alla possibilità di trattare tutti i pazienti che potrebbero beneficiare di questo approccio terapeutico, anche alla luce dell'introduzione prossimo-futura di nuove molecole. SID e AMD ritengono che si dovrebbero trovare soluzioni alternative al fine di non prevenire a priori l'impiego di farmaci innovativi. In quest'ottica sono disponibili esempi che potrebbero ispirare una soluzione ragionevole.

Una recente valutazione di health technology, richiesta dal Sistema Sanitario Nazionale britannico in previsione dell'aggiornamento delle linee guida per la gestione del DMt2 del National Institute for Health and Clinical Excellence, ha concluso dimostrando come la terapia con gli ARGLP-1 e quella con gliptine offrono un buon rapporto costo-efficacia, soprattutto se raffrontate con le alternative terapeutiche più comunemente utilizzate nella terapia di seconda o terza linea del DMt2 (rispettivamente: analoghi basali dell'insulina e pioglitazone)^(23,24). L'analisi ha anche dimostrato come l'aumento di 1 punto percentuale del peso comporti un aumento dei costi sanitari del 2-4%.

Sulla scorta della analisi costo/beneficio, il NICE ha emanato linee guida che contemplano l'utilizzo di gliptine e ARGLP-1 in alcune tipologie d'individui: le persone sovrappeso/obese (che si avvantaggerebbero di una riduzione dell'eccesso ponderale in ragione della presenza di comorbidità); pazienti diabetici con rischio elevato di ipoglicemie; pazienti fragili (anziani o persone che vivono sole); individui che svolgono occupazioni professionali a rischio; pazienti con intolleranza ai farmaci tradizionali; soggetti a rischio di discriminazioni lavorative in caso di terapia insulinica; pazienti con insufficienza renale cronica moderata.

Una possibile opzione, suggerita dalla NICE, è quella di vincolare la prosecuzione della terapia con ARGLP-1 ai soggetti che mostrino una risposta favorevole in termini di riduzione ponderale e/o di miglioramento del compenso glicemico; tale proposta è in linea con l'esigenza sempre più percepita di personalizzare gli obiettivi glicemici e il trattamento sulla base di un'accurata caratterizzazione del paziente ("fenotipizzazione").

Agonisti del recettore del GLP-1 e gliptine: una proposta

La terapia incretinica può offrire un buon rapporto costo/efficacia se impiegata in categorie specifiche di pazienti con diabete mellito di tipo 2. In questi soggetti è possibile calcolare come l'aumento di spesa iniziale possa fornire un risparmio economico a lungo termine grazie alla riduzione dei costi assistenziali diretti e di ricovero. Per ottenere tali risparmi, tuttavia, è indispensabile garantire la prescrivibilità degli ARGLP-1 e delle

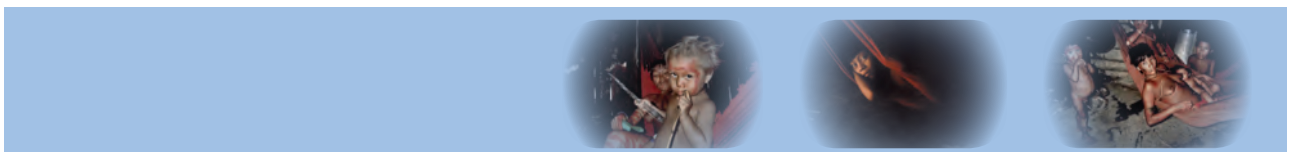
gliptine ai pazienti nei quali i benefici terapeutici, inclusa la documentata riduzione delle complicanze acute e croniche, giustifichino l'incremento dei costi farmaceutici. L'attuale tetto di spesa non è in grado di garantire la prescrivibilità al paziente fragile, che svolge professioni a rischio, con fattori predittivi di rischio di grave ipoglicemia, in quello con intolleranza alla metformina.

La Società Italiana di Diabetologia e l'Associazione Medici Diabetologi si rendono immediatamente disponibili a collaborare all'elaborazione di linee guida condivise sull'uso di questi farmaci che prevedano indicazioni precise al loro uso (anche mediante un'apposita nota AIFA alla prescrivibilità di questi farmaci) costituire un osservatorio sull'appropriatezza prescrittiva, verificare gli outcomes della terapia. In questa prospettiva un valore aggiunto avrebbe la promozione delle cartelle cliniche informatizzate già in uso presso Medici di Medicina Generale e Diabetologia Specialistica, con la possibilità di scambio dati per la verifica dell'appropriatezza prescrittiva e degli outcomes della terapia.

BIBLIOGRAFIA

1. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010 Jan;87(1):4-14.
2. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ.* 2006;332:73-78.
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet.* 1998 Sep 12;352(9131):854-65.
4. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008 Oct 9;359(15):1577-89.
5. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998 Sep 12;352(9131):837-53.
6. 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 Sep;27(9):1041-8.
7. Bruno G, De Micheli A, Frontoni S, Monge L; Società Italiana di Diabetologia-Associazione Medici Diabetologi (SIDAMD) Working Group on the Standards of Care for Diabetes. Highlights from "Italian Standards of care for Diabetes Mellitus 2009-2010". *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2011 Apr;21(4):302-14.
8. McGuire DK, Inzucchi SE. New drugs for the treatment of diabetes mellitus: part I: Thiazolidinediones and their evolving cardiovascular implications. *Circulation.* 2008 Jan 22;117(3):440-9.
9. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, Buse JB, Byington RP, Cutler JA, Dudl RJ, Ismail-Beigi F, Kimel AR, Hoogwerf B, Horowitz KR, Savage PJ, Seaquist ER, Simmons DL, Sivitz WI, Speril-Hillen JM, Sweeney ME. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ.* 2010 Jan 8;340:b4909.

10. Mannucci E, Monami M, Lamanna C, Gori F, Marchionni N. Prevention of cardiovascular disease through glycaemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2009 Nov;19(9):604-12.
11. Inzucchi SE, McGuire DK. New drugs for the treatment of diabetes: part II: Incretin-based therapy and beyond. *Circulation.* 2008 Jan 29;117(4):574-84.
12. Monami M, Cremasco F, Lamanna C, Colombi C, Desideri CM, Iacomelli I, Marchionni N, Mannucci E. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and cardiovascular events: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Exp Diabetes Res.* 2011;2011:215764.
13. Garber AJ. Incretin-based therapies in the management of type 2 diabetes: rationale and reality in a managed care setting. *Am J Manag Care.* 2010 Aug;16(7 Suppl):S187-94.
14. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B; American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia.* 2009 Jan;52(1):17-30.
15. Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, Einhorn D, Garber AJ, Grunberger G, Handelsman Y, Horton ES, Lebovitz H, Levy P, Moghissi ES, Schwartz SS. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocr Pract.* 2009 Sep-Oct;15(6):540-59.
16. 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.* 2009 May 22;338:b1668.
17. 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. Accessed at www.terveysportti.fi/xmedia/ccs/varhainen_diabetes_en.html on December 10th 2011.
18. 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.
19. Ceriello A, Gallo M, Armentano V, Perriello G, Gentile S, De Micheli A, on behalf of Associazione Medici Diabetologi (AMD). Personalizing treatment in type 2 diabetes: a SMBG inclusive innovative approach. *Diabetes Technol Ther* 2012 Jan 4 [Epub ahead of print] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22216963>.
20. Marchesini G, Forlani G, Rossi E, Berti A, De Rosa M; ARNO Working Group. The direct economic cost of pharmacologically-treated diabetes in Italy-2006. The ARNO observatory. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2011 May;21(5):339-46.
21. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med.* 2011 Nov 24;365(21):2002-12.
22. <http://www.imshealth.com/portal/site/ims> accessed on December 10th, 2011.
23. 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.* 2010 Jul;14(36):1-248.
24. Misurski D, Lage MJ, Fabunmi R, Boye KS. A comparison of costs among patients with type 2 diabetes mellitus who initiated therapy with exenatide or insulin glargine. *Appl Health Econ Health Policy.* 2009;7:245-254.



**ASSOCIAZIONE
MEDICI
DIABETOLOGI**

Affiliata IDF - International Diabetes Federation

La rete di ricerca



PIEMONTE

F. Travaglini, E. Massimetti - Biella
G. Bargerò - Casale Monferrato
C.B. Giorda, L. Marafetti, E. Nada -
Chieri
A. Chiambretti, R. Fornengo,
F. Capano - Chivasso
G. Magro - Cuneo
M. Comoglio, G. Micalli - Moncalieri

LOMBARDIA

N. Musacchio, A. Lovagnini Scher -
Cusano Milanino
G. Marelli - Desio
L. Sciangula, E. Banfi - Mariano
Comense
G. Testori, P. Morpurgo - Milano
C. Invitti - Milano
G. Mariani - Milano

VENETO

G.P. Beltramello, A. Pianta - Bassano
del Grappa
D. Fedele, G. Sartore - Padova
F. Mollo - Rovigo

FRIULI VENEZIA GIULIA

M.A. Pellegrini - Udine

LIGURIA

A. Corsi - Arenzano
L. Corsi - Chiavari
G. Viviani, A. Durante - Genova
A.M. Aglialaro, R. Guido, M. Patrone -
Genova

EMILIA ROMAGNA

A. Storza, G. Corona - Bologna
V. Manicardi, M. Michelini -
Montecchio Emilia

TOSCANA

M. Rossi, F. Quadri - Grosseto
R. Miccoli - Pisa
A. Arcangeli, A. Sergi, M. Biagioni -
Prato

MARCHE

P. Fogliini, E. Tortato - Fermo
G. Vespasiani - San Benedetto
del Tronto

LAZIO

F. Chiaromonte - Roma
S. Leotta, C. Suraci, L. Fontana - Roma

ABRUZZO

P. Di Berardino, P. Romagnì - Atri
J. Grosso, F. De Marco - Castel
di Sangro
R. Iannarelli, A.E. Giuliani - L'Aquila
M. Pupillo, L. Paterna - Lanciano
V. Paciotti, P. Alfidi - Avezzano

MOLISE

A. Aiello - Campobasso

CAMPANIA

G. Corigliano - Napoli
S. Gentile, G. Guarino, L. Carbone
- Napoli
S. Turco, B. Capaldo, E. Massimino
- Napoli
G. Clemente - Salerno
V. Armentano, M. Piscopo - Napoli
L. Improta - S. Agnello di Sorrento

PUGLIA

M. Cignarelli, K. Monteleone - Foggia
S. De Cosmo - S. Giovanni Rotondo
S. Albano, M. Sciarrafia - Taranto

CALABRIA

G. Perrone - Reggio Calabria
G. Pipicelli - Soverato
G. Armentano, S. Filippelli - Rossano
Calabro

SICILIA

M. Di Mauro - Catania
D. Cucinotta, L. Giorgianni - Messina
P. Pata, T. Mancuso - Messina
C. De Francesco - Catania

SARDEGNA

M. Songini, M.B. Carboni, M. Piras -
Cagliari
A. Corda - Iglesias
A. Gigante, A. Cau - Nuoro

Newsletter n. 13 dicembre 2011

Carissimi ricercatori e amici della ricerca AMD, come di consueto prima del periodo natalizio vi riportiamo di seguito le novità a riguardo degli studi in essere.

SUBITO!DE

In data 30/11/2011 si è concluso definitivamente l'arruolamento arrivando al target previsto di 450 pazienti. Ai centri coinvolti arriverà a breve comunicazione più dettagliata sull'andamento e sulle procedure da intraprendere a partire dall'inizio del nuovo anno per l'invio delle crf compilate.

In questa fase ,in cui ci stiamo adoperando per avere il quadro complessivo più dettagliato possibile, cogliamo l'occasione per ringraziare chi si è impegnato (arruolando anche più del numero richiesto di pazienti) per il raggiungimento dell'obiettivo.

Ricordiamo ai centri partecipanti che a breve riceveranno la newsletter specifica dello studio in cui segnaleremo i passaggi successivi e ricorderemo loro di richiedere le crf per la fase 2 a 18 mesi.

Una volta raccolte tutte le crf inizieremo con la fase di input dei dati sperando di poterli già presentare in una fase preliminare al CSR di ottobre 2012 a Napoli.

BETA DECLINE

Ormai si è alle visite del secondo anno, anche in questo caso specifico vi chiediamo di fare riferimento al monitor del vostro centro per la spedizione delle crf già completate e ai data manager ricordiamo che la tranche relativa ai pagamenti per le visite del 2 anno avverrà al completamento delle visite per tutti i pazienti inclusi.

A riguardo dei dati della fase uno raccolta è partita un'analisi statistica approfondita che prevederà una prima pubblicazione dei dati al CSR di Napoli ad ottobre 2012.

ACCEPT-D

L'arruolamento dello studio finirà ad aprile 2012 per cui preghiamo i centri "ritardatari" di darsi da fare, mentre ringraziando gli altri che hanno dato un grosso contributo, ricordiamo loro di mantenere i contatti con il Consorzio Mario Negri Sud per la compilazione delle crf, mentre restiamo a vostra disposizione per il pagamento dei data manager. Vi ricordiamo che per i 50 pazienti arruolati spettano ad ogni visita annuale (effettuata da tutto il gruppo di 50 pazienti) 1500 euro.

ARRIVE

Lo studio prosegue con le visite annuali e i contatti telefonici. I problemi relativi alle crf vengono risolti dai monitor locali mentre si fa riferimento alla segreteria AMD per le questioni relative ai data manager.

START DIAB

Si tratta di uno studio che ha come sponsor non condizionante Takeda, ma promosso e progettato dalla Rete. Vi partecipano 50 diabetologie sparse sul territorio nazionale con lo scopo di arruolare circa 2500 pazienti (50 per centro).

La situazione dell'arruolamento è presentata nello schema successivo.

Molti pazienti hanno già effettuato tutte le visite previste (a 3 e 6 mesi), per tutte le comunicazioni o le problematiche relative all'immissione dei dati nelle crf si fa riferimento alla QBgroup nella figura della Dr.ssa Magni e del Dr Toson.

totale centri coinvolti	48	visite follow up a 3 mesi effettuate	1160
totale pazienti arruolati	2245	visite follow up a 6 mesi effettuate	420

Nell'augurarvi di proseguire con il massimo impegno negli studi in cui siete coinvolti, restiamo a vostra completa disposizione per ogni dubbio o per suggerimenti.

Carlo B. Giorda
Elisa Nada

Newsletter n. 2

Newsletter ANNALI AMD



ANNALI AMD

Comitato Editoriale

Adolfo Arcangeli
 Antonino Cimino
 Paolo Di Bartolo
 Danila Fava
 Sandro Gentile
 Carlo Bruno Giorda
 Augusto Lovagnini Scher
 Ilidio Meloncelli
 Maria Franca Mulas
 Antonio Nicolucci
 Fabio Pellegrini
 Alberto Rocca
 Maria Chiara Rossi
 Salvatore Turco
 Giacomo Vespasiani

CONTATTI

Segreteria

Segreteria Nazionale AMD
 Viale delle Milizie, 96
 00192 Roma
 Tel.: 06.7000599
 Fax: 06.7000499

Indirizzi e-mail

Segreteria
 segreteria@aemmedi.it

Amministrazione
 amministrazione@aemmedi.it

ECM
 ecm@aemmedi.it

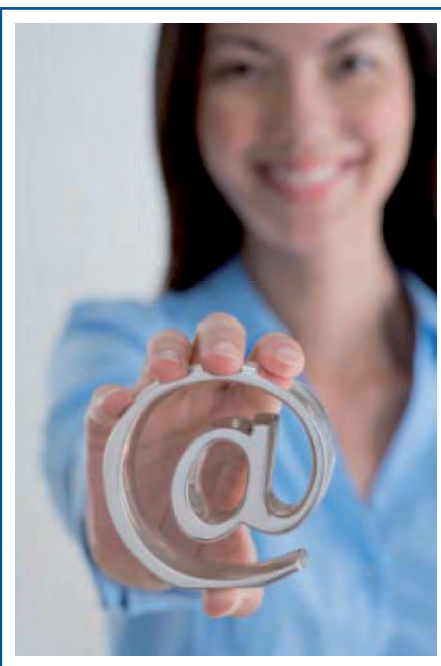
Eventi
 eventi@aemmedi.it

Orari degli uffici di Segreteria
 Dal lunedì al venerdì, ore
 9.00-13.30 e 14.00-17.30

Cari Soci,

il 20 Dicembre 2011 si è tenuto a Roma l'evento di lancio della nuova edizione degli Annali AMD 2011. Il nuovo volume presenta un contenuto rinnovato rispetto alle edizioni precedenti. Infatti, il focus dell'elaborazione non è la semplice fotografia trasversale della qualità dell'assistenza, bensì come si è evoluta in cinque anni, dal 2005 al 2009, la performance dei centri rispetto alla cura del diabete di tipo 2.

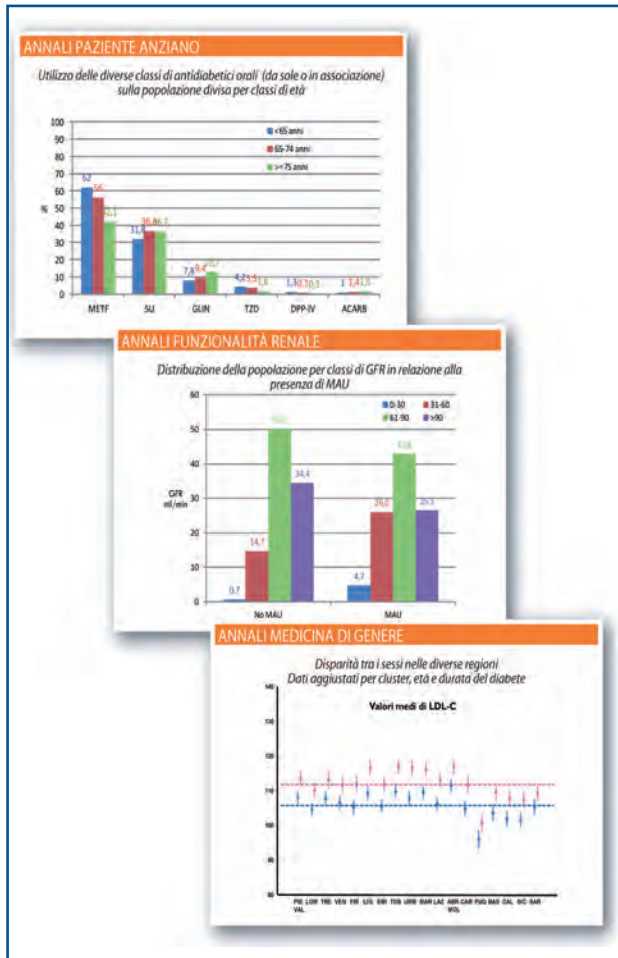
In aggiunta, per la prima volta, è stata data grande enfasi all'intensità e all'appropriatezza terapeutica ed è stato indagato come si sono modificate le prescrizioni e l'utilizzo delle diverse classi di farmaci nel corso del periodo considerato. L'ottica non è ovviamente quella del confronto di efficacia tra i farmaci,



non possibile in un contesto non sperimentale, ma quella di fornire strumenti nuovi e utili su cui misurare l'inerzia terapeutica e i bisogni inevasi del trattamento, al fine di identificare strategie di miglioramento.

Il nuovo volume, distribuito a tutti i soci, sarà presto disponibile anche sul sito AMD alla pagina http://www.infodiabetes.it/pages/annali_amd/

Il sito offrirà la possibilità di avere a disposizione i risultati degli Annali anche sottoforma di diapositive a disposizione di chiunque ne abbia bisogno.



strutture diabetologiche? Quali sono i pattern assistenziali in base al livello di funzionalità renale? Come vengono utilizzati i farmaci in relazione alle alterazioni della funzionalità renale?

MEDICINA DI GENERE: esistono disparità legate al genere nella qualità di cura erogata dai servizi di diabetologia? Quali sono i fattori che si associano alle differenze evidenziate?

L'evoluzione del File Dati: i centri partecipanti che possiedono adeguata bontà dei dati sulle complicanze, che sarà verificata secondo modalità attualmente in fase di definizione e nel rispetto dell'anonimato, avranno la possibilità di partecipare anche al "Full Data Circle". Questo gruppo di studio parallelo avrà il compito di fornire dati completi per il calcolo degli Indicatori di Esito Finale. A questi Centri verrà chiesto inoltre di garantire una adeguata raccolta delle informazioni sulle dosi dei farmaci e anche sui valori glicemici scaricati dai glucometri. Queste tre tipologie di informazioni aggiuntive (complicanze, dosi, glicemie) permetteranno al database Annali di rispondere ancora più nel dettaglio a quesiti cruciali sull'efficacia dell'assistenza erogata e su quali debbano essere le principali aree di intervento delle prossime fasi del benchmarking. Così come per gli Annali AMD il numero dei centri è passato dal 2006 al 2011 da 89 a 253, anche per il "Full Data Circle" è auspicabile che il numero di servizi coinvolti possa crescere progressivamente di pari passo con la formazione e il miglioramento della bontà dei dati.

1° FILMATO: Come registrare in maniera codificata le informazioni su: INFARTO DEL MIOCARDIO

<http://www.youtube.com/watch?v=Tqx5N6wuSiE&feature=youtu.be>



La giornata ha rappresentato anche l'occasione per illustrare tutto ciò che si sta muovendo attorno all'iniziativa Annali:

La formazione dei partecipanti: un utilizzo sempre più completo e consapevole della cartella informatizzata verrà promosso grazie a diverse iniziative parallele, ovvero il programma di Formazione a Distanza, in procinto di attivazione, i Filmati su "YouTube", con istruzioni pratiche alla corretta registrazione di specifici dati, e l'implementazione dei Reminders sulla nuova versione della cartella informatizzata, in grado di fornire una visione d'insieme sulla completezza dei dati registrati. In questo ambito di crescita professionale, i Tutor regionali avranno un ruolo sempre più determinante di figure di riferimento.

L'utilizzo intensivo dei dati: il database Annali rappresenta una fonte preziosa di dati utilizzabili per rispondere a numerosi quesiti di ricerca. Per questa ragione, AMD promuove le "Monografie", ovvero analisi di approfondimento su temi specifici. Sono attualmente in fase di completamento 3 monografie:

GLI ANZIANI E IL DIABETE: la qualità della cura riservata ai pazienti sopra i 75 anni è diversa da quella riservata ai pazienti più giovani? Come vengono usati i farmaci e quali sono i principali problemi connessi al trattamento del diabete e dei fattori di rischio cardiovascolare?

FUNZIONE RENALE: qual è la prevalenza delle alterazioni della funzionalità renale (microalbuminuria, riduzione del GFR) registrata fra i pazienti che afferiscono alle



Il Comitato Redazionale ANNALI AMD

Subito! News

A cura di

Valeria Manicardi

Maria Franca Mulas

Antonino di Benedetto

Giacoma Di Vieste

Gennaro Clemente



segreteria@aemmedi.it

Adolescent BMI Trajectory and Risk of Diabetes versus Coronary Disease

Tirosh A, Iris Shai I, Afek A, Dubnov-Raz G, Ayalon N, Gordon B, Derazn E, Tzur D, Shamis A, Vinker S, Rudich A.

N Engl J Med 2011; 364:1315-1325

News di Maria Franca Mulas

Messaggio chiave. Prevenzione diabete e malattie cardiovascolari: meglio subito e prima, anche nei maschi adolescenti.

Lo studio pubblicato su N E J MED di aprile 2011 a cura di Amir Tirosh, M.D., Ph.D et al "Adolescent BMI Trajectory and Risk of Diabetes versus Coronary Disease" affronta il tema della correlazione tra BMI all'adolescenza e in giovane rispetto all'obesità in età più avanzata e al rischio di malattia coronarica.

Esiste una buona documentazione che dimostra come l'obesità in adolescenza e nell'età adulta, rappresenti un importante fattore di rischio sia per il diabete, sia per la malattia coronarica. Rimane da chiarire se anche la durata di sovrappeso e obesità o il loro inizio precoce rappresentino un fattore addizionale di rischio.

A questo scopo, gli autori hanno usato i dati del Metabolic Lifestyle and Nutrition Assessment in Young Adults (MELANY) di Israel Defense Forces (IDF) Medical Corps Staffs Periodic Examination Center (SPEC) e reclutato giovani maschi adulti di cui era stato misurato il BMI in adolescenza e in giovane età, per identificare casi di diabete tipo 2 e malattia coronarica.

Lo studio includeva 37.674 (età media 17,44 ± 0.46 anni) maschi che in adolescenza, al momento dell'avvio alle armi, avevano presentato un BMI tra 15 e 35 Kg/m².

L>IDF registrava il BMI all'arruolamento e ogni 3-5 anni, accompagnato dalla compilazione di un questionario per raccogliere informazioni mediche e demografiche.

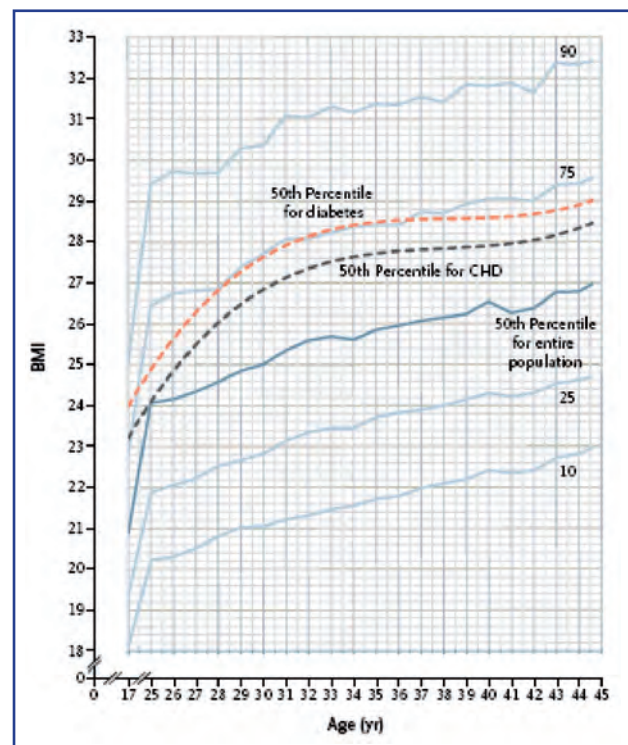
Sono stati esclusi dallo studio gli uomini con precedente diagnosi di diabete o positivi agli autoanticorpi per il Diabete tipo 1 e tutti quelli che avevano presentato malattia coronarica in adolescenza.

La diagnosi di diabete era basata su due riscontri di glicemia ≥126 mg/dl. La definizione di malattia coronarica era basata sul riscontro all'angiografia di una stenosi coronarica superiore al 50%.

Principali risultati

Nel corso dei 17 anni di Follow-up è stato osservato un progressivo incremento del BMI con un tasso di 0.2-0.3 unità per anno, sino a raggiungere una media d'incremento di peso di circa 15 Kg tra i 17 e i 30 anni.

Durante il periodo di follow-up, sono stati docu-



mentati 1.173 casi di diabete di tipo 2 e 327 casi di malattia coronarica.

La progressione della curva del BMI mostra come vi sia un suo progressivo aumento dall'adolescenza all'età adulta e come quella concernente il 50th percentile, per il gruppo di uomini a rischio di diabete e malattia coronarica, rappresenti valori di BMI superiori a favore della malattia coronarica rispetto alla popolazione generale.

In un modello statistico multivariato aggiustato per età, presenza o assenza di una storia familiare di diabete, malattia coronarica, pressione arteriosa e parametri ematici, un elevato BMI durante l'adolescenza era predittivo del rischio di sviluppare sia di diabete sia di malattia coronarica. Un aggiustamento statistico per il BMI in età adulta, tuttavia, eliminava l'associazione tra BMI in adolescenza e diabete, ma la confermava con la malattia coronarica. Utilizzando un modello multivariato infine, solo un elevato BMI in età adulta si associava al rischio di sviluppare il diabete tipo 2, mentre un elevato BMI durante l'adolescenza e l'età adulta si correlava in modo significativo e indipendente alla probabilità di incorrere nella malattia coronarica.

Ricadute Cliniche

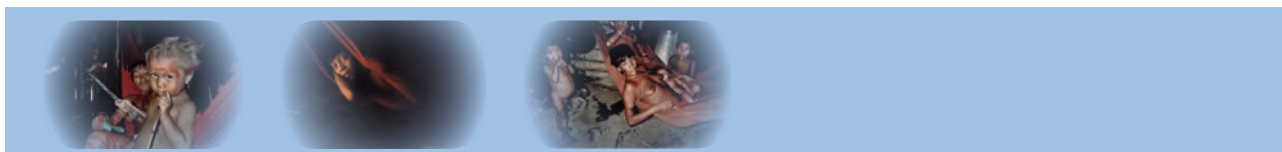
Un elevato BMI in adolescenza, oggi considerato nel range di normalità, costituisce un rischio sostanziale per i disordini metabolici obesità correlati che caratterizzano l'età di mezzo della vita. La differenza è che/con

una differenza, mentre il diabete è influenzato principalmente dall'incremento di peso e il BMI presente nel periodo più vicino alla sua diagnosi, invece, l'insorgenza della malattia coronarica è strettamente correlata sia al BMI elevato al momento della diagnosi, sia a quello presente in adolescenza, che rappresentano fattori indipendenti di rischio.

Questi risultati sostengono l'ipotesi che il processo aterosclerotico è un processo più lento e graduale rispetto all'insorgenza del diabete e che la malattia coronarica ha "una più lunga memoria" del BMI. L'aumento del BMI durante l'adolescenza avrebbe un effetto di facilitazione sul processo aterosclerotico, mentre sul rischio di diabete l'effetto del BMI si osserverebbe solo nel breve termine.

Pertanto, la storia del BMI di un individuo dovrebbe essere parte della valutazione del rischio di malattia coronarica, soprattutto perché, mentre il rischio di diabete è prontamente reversibile in risposta a modifiche dello stile di vita o chirurgia bariatrica, l'evoluzione del processo aterosclerotico risponde a un cambiamento dell'alimentazione solo se l'intervento avviene prima che la malattia abbia raggiunto "l'orizzonte clinico del non ritorno!"

In termini di salute pubblica, questo studio sostiene la già nota associazione tra l'incremento di morbilità cardiometabolica nel giovane adulto e l'aumento del BMI, suggerendo l'intervento di piani di prevenzione diversificati per il diabete e la malattia coronarica.



Le news di questo numero

tratte dal sito AMD www.infodiabetes.it

a cura di Marco Gallo

mgallo4@molinette.piemonte.it

SCDU Endocrinologia Oncologica
Ospedale Molinette, Torino

Il Giornale di AMD, 2011;14:207-210



Iperglicemia nel paziente critico ospedalizzato

Marcia indietro sul controllo glicemico intensivo nel paziente critico

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

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

A breve distanza dalla pubblicazione dei risultati di questo studio, una metanalisi pubblicata dal Dott. Donald E.G. Griesdale (Vancouver, British Columbia; Canada) e coll., sul Canadian Medical Association Journal (4), fornisce un aggiornamento dei dati sull'influenza della terapia insulinica intensiva (vs. quella convenzionale) sulla mortalità dei soggetti ricoverati nelle UTI, includendo anche i dati del NICE-SUGAR. L'analisi, relativa a 26 trial randomizzati e controllati, per un totale di 13.567 pazienti, indica l'assenza di un vantaggio di sopravvivenza nei soggetti trattati in maniera intensi-

va (RR 0,93; IC 95% da 0,83 a 1,04), con un rischio 6 volte più elevato di ipoglicemie. Farebbero eccezione a quest'assenza di beneficio gli individui trattati presso UTI chirurgiche (RR 0,63; IC 95% da 0,44 a 0,91).

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

Consensus statement ACE/ADA sul controllo glicemico nel paziente ospedalizzato

21 settembre 2009 – I soggetti affetti da diabete presentano un rischio nettamente aumentato di essere ospedalizzati e di avere degenze prolungate, rispetto alla popolazione generale. Si stima, d'altra parte, che il 22% di tutte le giornate di ricovero nosocomiale riguardi pazienti diabetici, con costi sanitari esorbitanti e notevoli ricadute assistenziali, tra le quali l'importanza di perseguire e mantenere un adeguato compenso glicemico nel corso del ricovero. Numerose evidenze pongono infatti in correlazione l'iperglicemia dei soggetti ricoverati (con o senza diabete) con outcome sfavorevoli; per contro, solamente alcuni studi hanno dimostrato che un controllo glicemico intensivo (in determinati contesti) si associ a una riduzione della mortalità e a un miglioramento degli endpoint sanitari.

Negli anni scorsi, diverse società scientifiche hanno pubblicato proprie raccomandazioni sul trattamento dell'iperglicemia intraospedaliera; tale argomento viene affrontato anche negli standard di cura dell'ADA (American Diabetes Association)(1) e nella versione italiana, curata da AMD-SID (2), generalmente con la proposta di perseguire, soprattutto negli ambiti in cui sono minori le evidenze a favore di un controllo intensivo, un compenso simile a quello dei pazienti ambulatoriali. Recentemente, peraltro, alcuni studi hanno sottolineato i rischi di un atteggiamento terapeutico troppo aggressivo per i pericoli legati alle ipoglicemie. L'ACE (American Association of Clinical Endocrinologists) e l'ADA hanno quindi pubblicato sulle rispettive riviste ufficiali (3,4) un consensus statement contenente le loro posizioni aggiornate sul tema, con l'obiettivo fondamentale di identificare dei target glicemici ragionevoli, perseguibili e sicuri, e di descrivere i protocolli, le procedure e le modifiche da apportare ai sistemi per agevolarne l'implementazione.

Il nuovo Consensus statement affronta le seguenti domande:

1. Il miglioramento del compenso glicemico fornisce vantaggi in termini di outcome clinici, nei soggetti ricoverati con iperglicemia?
2. Quali target glicemici sono raccomandabili, nelle varie popolazioni di pazienti?
3. Quali opzioni terapeutiche sono disponibili per raggiungere tali obiettivi ottimali efficacemente e in sicurezza, nelle specifiche situazioni cliniche?
4. La gestione intraospedaliera dell'iperglicemia presenta problemi di sicurezza?
5. Di quali sistemi occorre disporre per soddisfare tali raccomandazioni?
6. Il trattamento dell'iperglicemia intraospedaliera è vantaggiosa in termini di rapporto costo/efficacia?
7. Quali sono le strategie ottimali per la transizione all'assistenza extra-ospedaliera?
8. Quali sono le aree delle future ricerche?

Vengono forniti pareri aggiornati ed esaustive risposte a ognuna di tali aree, dalle quali emerge ancora una volta l'indicazione all'impiego della terapia insulinica, con target glicemici variabili secondo le condizioni cliniche affrontate.

Standards of Medical Care in Diabetes 2009 - ADA - Diabetes Care 2009; 32(S1): S13-S61
Standard italiani per la cura del diabete mellito - AMD/SID Diabetes Care 2009; 32(6): 1119-1131
Endocr Pract. 2009;15(4):353-369

Diabete e neoplasie

Dati rassicuranti sulla relazione tra liraglutide e carcinoma midollare della tiroide nell'uomo



25 febbraio 2011 - Nella primavera 2009, contrapponendosi al parere favorevole dell'EMA (European Medicines Agency), l'FDA (Food and Drug Administration)

degli Stati Uniti aveva espresso parere contrario alla commercializzazione della liraglutide per il riscontro, su modelli relativi a topi e ratti, di un' aumentata incidenza di iperplasia delle cellule C (o parafollicolari) della tiroide, di aumentati livelli circolanti di calcitonina e di neoplasie midollari della tiroide (vedi la newsletter dedicata, all'epoca, su www.infodiabetes.it [1]). La spiegazione fornita dagli sperimentatori era che tali roditori, già predisposti a un'insorgenza superiore di neoplasie midollari della tiroide e con un'elevata espressione sulle cellule parafollicolari di recettori per il GLP-1, rispondessero a dosi del farmaco circa 8 volte superiori a quelle presenti nel plasma dei soggetti trattati con l'iperplasia, l'iperattivazione e infine la carcinogenesi di tali elementi cellulari. Il dato non è stato replicato su cellule di carcinoma midollare umano in coltura (linea TT) e sulle scimmie, entrambi con una bassissima espressione dei recettori per il GLP-1 sulle cellule C. Esistono almeno due studi, uno dei quali molto recente (Lotte Bjerne Knudsen e coll. [2]; e Laszlo Hegedus e coll. [3]), che hanno valutato, su oltre 5000 pazienti trattati con liraglutide, i livelli di calcitonina prima dell'inizio della terapia confrontandoli con quelli fino a 2 anni dopo: una bassa percentuale ha mostrato un aumento dei valori di calcitonina, quasi sempre comunque restando all'interno del range di norma (<10-20 ng/l). Anche coloro che avevano mostrato un incremento (<2%) hanno mantenuto valori stabili durante il follow-up, senza evidenziare una progressione dei valori potenzialmente indicativa di una neoplasia midollare. Va tenuto presente che, nella pratica clinica, valori fino a 10-20 ng/l sono ritenuti normali, da 20 a 100 ng/l sospetti e meritevoli di approfondimento e >100 ng/l fortemente indicativi di carcinoma midollare. Non essendo comunque stato registrato alcun caso di carcinoma midollare della tiroide, nel gennaio 2010 anche l'FDA ha approvato la commercializzazione del farmaco, chiedendo comunque l'istituzione di un registro dei carcinomi midollari per i prossimi 15 anni per valutare le terapie associate e il rischio eventuale da liraglutide (vedi la newsletter dedicata, all'epoca, sempre su www.infodiabetes.it [4]). Confrontando i pazienti trattati con liraglutide con quelli di controllo (placebo e comparator), Hegedus ha descritto 7 casi di iperplasia delle cellule C tra i soggetti trattati con liraglutide (ma nessun carcinoma midollare!), e due carcinomi midollari tra i pazienti di confronto (glargine o

glimepiride +/- metformina). Va ricordato che alcune serie autoptiche descrivono un'elevata prevalenza di iperplasia delle cellule C in soggetti considerati sani. Senza nessun apparente razionale fisiopatologico, nel gruppo trattato con liraglutide è stata registrata un'incidenza lievemente maggiore di carcinomi papilliferi della tiroide (neoplasie del tutto diverse da quelle midollari per origine filogenetica, caratteristiche cliniche, comportamento biologico, ecc.): 1,8 vs. 0,9 eventi ogni 1000 soggetti trattati l'anno. In tutti i casi si trattava di microcarcinomi papilliferi (pT1), a prognosi favorevole. La spiegazione fornita è che, cercando un'eventuale iperplasia delle cellule C in soggetti trattati con liraglutide, siano stati trovati pazienti con valori modestamente elevati di calcitonina in quadri di gozzi nodulari, e il conseguente intervento ha rilevato microcarcinomi di riscontro occasionale. Inoltre si trattava di un numero limitato di casi, con la possibilità di ulteriori bias. L'attuale scheda tecnica del farmaco, nel paragrafo dedicato agli effetti indesiderati, e in particolare agli "eventi tiroidei", riporta: "Nei pazienti trattati con liraglutide, gli eventi avversi tiroidei più frequenti sono neoplasie alla tiroide, aumento dei livelli ematici di calcitonina e gozzo, e sono stati riportati rispettivamente nello 0,5%, 1% e 0,8% dei pazienti" (5). A vari soci di AMD il messaggio è parso ambiguo e preoccupante. I dati attuali relativi all'uomo, anche alla luce dei nuovi studi, sembrano invece alquanto rassicuranti; la direzione medica dell'Azienda produttrice ha per questo annunciato di aver recentemente modificato la scheda tecnica proprio in virtù dei nuovi dati, e che l'EMA ha recepito e autorizzato tale modifica. Una condivisibile posizione prudenziale sembra quella adottata a oggi dall'FDA, che invita a non utilizzare il farmaco nei rari casi di soggetti affetti da carcinoma midollare della tiroide (il 4-5% di tutte le neoplasie di tale ghiandola) o con predisposizione verso questa forma tumorale (famiglie affette da FMTC [Familial Medullary Thyroid Carcinoma] o con MEN 2 [Multiple Endocrine Neoplasia type 2, una sindrome genetica con aumentata predisposizione verso alcune neoplasie endocrine, tra le quali il carcinoma midollare tiroideo])(6).

Infodiabetes 24 luglio 2009
Endocrinology 2010;151(4):1473-1486
J Clin Endocrinol Metab 2011 Jan 5. [Epub ahead of print
Infodiabetes 16 aprile 2010
La scheda tecnica del farmaco sul sito dell'EMA
La notizia sul sito dell'FDA

Pioglitazone e carcinoma della vescica: un altro antidiabetico nell'occhio del ciclone



17 giugno 2011 - Il 9 giugno, l'agenzia francese per la sicurezza dei prodotti sanitari (Afsaps) ha sospeso l'autorizzazione al commercio dei farmaci

contenenti pioglitazone sul territorio d'oltralpe (1). La decisione è stata assunta dopo aver esaminato i pareri delle commissioni per l'autorizzazione all'immissione sul mercato dei farmaci (AMM) e di farmacovigilanza, a loro volta espressi dopo la divulgazione dei risultati di uno studio di monitoraggio condotto su richiesta del Fondo Assicurativo Sanitario Francese (CNAMTS) (2). L'analisi ha riguardato circa 155.000 soggetti con diabete di tipo 2 ed età compresa tra 40 e 79 anni trattati con pioglitazone, nell'ambito di una coorte complessiva di circa 1.491.060 individui dia-

betici. I dati hanno evidenziato un'associazione tra l'utilizzo del glitazone e un aumento del rischio d'insorgenza di carcinoma della vescica (HR aggiustato: 1,22; IC 95% da 1,05 a 1,43); l'associazione, significativa solo tra i soggetti di sesso maschile, è parsa sensibile alla posologia assunta e alla durata del periodo di trattamento (aumentando già oltre i 12 mesi di terapia).

Una possibile relazione tra il pioglitazone e questa patologia oncologica era già stata segnalata nel 1999 dalla FDA degli Stati Uniti, emergendo da dati preclinici precedenti la commercializzazione della molecola, ma sperimentazioni successive avevano interpretato tale legame come specifico per i ratti. Successivamente, il noto studio PROactive (3) aveva registrato una maggiore incidenza di neoplasie vescicali nel braccio trattato con pioglitazone rispetto a quello del placebo (0,5 vs. 0,2%; n.s. per $p = 0,069\%$), minimizzando il problema, ma inducendo comunque la FDA a chiedere la prosecuzione del monitoraggio per valutare i rischi connessi all'utilizzo del farmaco a lungo termine. Interessante notare come già all'epoca, in una lettera di commento su Lancet del Dott. M.R. Goldstein, venisse posto l'accento su questo potenziale effetto sfavorevole (4), suggerendo cautela nei pazienti con anamnesi positiva per tale neoplasia e invitando a indagare attentamente eventuali riscontri di ematuria nei pazienti trattati con il farmaco. Il possibile legame è stato successivamente confermato in un'analisi sulla sicurezza della molecola pubblicata nel 2009 (5). La vicenda si è dipanata mentre l'agenzia farmacologica europea (EMA) revocava l'autorizzazione alla commercializzazione del rosiglitazone e la FDA ne ridimensionava l'utilizzo per i noti rischi cardiovascolari, inducendo così lo "shift" di una quota non trascurabile di pazienti diabetici dal trattamento con rosiglitazone a quello con pioglitazone.

Nell'aprile scorso, il gruppo del Dott. James D. Lewis (Philadelphia, Pennsylvania; USA) ha pubblicato su Diabetes Care (6) i dati relativi a un trial di coorte sul rischio d'insorgenza delle dieci neoplasie più frequenti (prostata, mammella, polmone, endometrio, colon, linfoma non Hodgkin, pancreas, rene, retto, melanoma) tra i pazienti trattati con pioglitazone, e in uno studio di midpoint separato (richiesto espressamente dall'EMA, per verificare il possibile incremento del rischio emerso nel PROactive) (7) quello inerente il carcinoma della vescica, relativo a circa 190.000 individui (30.000 dei quali trattati con il glitazone) seguiti presso il Kaiser Permanente Northern California. In merito al primo studio, non è emerso alcun incremento significativo del rischio, con l'unico dubbio di un follow-up necessariamente di breve durata (visto che il pioglitazone è in commercio dal 1999); per quanto riguarda il carcinoma della vescica, è stata confermata un'associazione modesta, ma non irrilevante, per assunzioni superiori a 24 mesi. Gli autori notavano come, pur aumentando le diagnosi in fase precoce e quelle di lesioni "in situ" (sovraregolazioni da "notoriety bias"?), non si potesse escludere un ruolo direttamente promuovente la tumorigenesi da parte della molecola; nei ratti si è ipotizzato che tale effetto derivi dall'alterazione dell'ambiente urinario e dalla precipitazione di cristalli di metaboliti (forse prevenibile con la dieta, una maggiore idratazione o l'acidificazione del milieu urinario), ma viene invocato anche un possibile effetto dei glitazoni sui tassi replicativi cellulari e sui processi differenziali nei tessuti uro-epiteliali. Da questo punto di vista, gli effetti dei glitazoni, agenti sui PPAR-alfa e -gamma, sono ambivalenti, inducendo anche l'apoptosi delle cellule tumorali su modelli sperimentali in vitro e inibendone l'attività invasiva in vivo; per questo, è stato spesso affermato che i glitazoni possono aumentare, ridurre o avere un effetto neutro sul rischio tumorale o sulla progressione delle neoplasie nell'uomo (8).

Ancor più recentemente, uno studio condotto dal Dott. Carlo Piccini e coll. (Bologna, Italia) e pubblicato su Diabetes Care (9), ha analizzato l'associazione tra utilizzo di antidiabetici e insorgenza di carcinoma della vescica partendo dai dati di segnalazione degli eventi avversi pervenuti alla FDA tra il 2004 e il 2009. Anche tale analisi ha rilevato un'associazione tra questa neoplasia e l'esposizione al pioglitazone (odds ratio di segnalazione: 4,30; IC 95% da 2,82 a 6,52), registrando un effetto analogo, seppure di dimensioni inferiori, per gliclazide e acarbose (OR rispettivamente di 3,56 e 3,47).

Il carcinoma della vescica (quarta neoplasia per incidenza e nona causa di mortalità tumorale, negli USA) riconosce, tra i fattori di rischio noti (oltre all'età), la consuetudine al fumo, le infezioni croniche delle vie urinarie, l'esposizione professionale a idrocarburi policiclici o ad amine aromatiche, e l'assunzione protratta di farmaci (per es., ciclofosfamide e steroidi per via sistemica). Sfortunatamente, i dati epidemiologici di associazione tra pioglitazone e rischio di carcinoma della vescica non hanno potuto tenere conto di tali fattori, e questo rappresenta un limite evidente. L'analisi francese, inoltre, non prende in considerazione la durata del diabete, e i casi di neoplasia vescicale si basano sui dati riferiti, piuttosto che sui referti istologici. In ogni caso, resta il dubbio derivante dall'omogeneità di direzione della maggior parte dei risultati delle analisi condotte.

Nel rapporto francese, gli effetti di riduzione del rischio cardiovascolare del pioglitazone vengono ritenuti incerti, così come non vengono valorizzati i dati relativi a una possibile diminuzione del rischio di epatocarcinoma emersi in un altro recente studio condotto dall'M.D. Anderson Cancer Center della University of Texas su 420 pazienti affetti da carcinoma del fegato e 1104 controlli sani (riduzione del rischio del 70% nei soggetti diabetici trattati con metformina o glitazoni, rispetto al trattamento con dieta, sulfonilurea e insulina) (10). Vengono invece sottolineati anche gli altri effetti collaterali dell'utilizzo dei glitazoni (aumentato rischio di fratture, incremento ponderale, edema maculare, insufficienza cardiaca).

Nelle prossime settimane, il comitato dell'EMA per le specialità farmacologiche a uso umano (CHMP) riesaminerà i dati emersi nella loro totalità, compresi quelli derivanti dagli studi farmacoepidemiologici, i dati clinici e non, le segnalazioni di post-marketing e i risultati degli studi di fase IV, per rivalutare il rapporto rischio/beneficio dell'utilizzo del pioglitazone ed esprimere una propria posizione ufficiale in merito*.

Comunicato Afsaps del 09/06/2011

Risque de cancer de la vessie chez les personnes diabétiques traitées par pioglitazone en France: une étude de cohorte sur les données du SNIIRAM et du PMSI

Lancet 2005;366(9493):1279-1289

Lancet 2006 Jan 7;367(9504):23

Drug Saf 2009;32(3):187-202

Diabetes Care 2011;34(4):923-929

Diabetes Care. 2011;34(4):916-922

Diabetes Care 2010;33(7):1674-1685

Diabetes Care 2011;34(6):1369-1371

Cancer 2010;116(8):1938-1946

* Il 21/7/2011, l'EMA ha espresso parere contrario al ritiro del farmaco, tenendo conto dei verosimili effetti di riduzione del rischio cardiovascolare e della sua utilità in determinate categorie di soggetti, quando la metformina non sia risultata adeguata o tollerata.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/07/WC500109176.pdf

Antipertensivi e rischio tumori: assoluzione quasi piena

8 aprile 2011 – I farmaci per l'ipertensione vengono assunti per periodi prolungati, talvolta ad alti dosaggi: esiste la possibilità che alcuni di loro, o alcune classi di antipertensivi, si associno a un'aumentata incidenza di alcune neoplasie, o a un incremento della mortalità tumorale? Lo scorso anno, la rivista *Lancet Oncology* aveva destato qualche preoccupazione in tal senso pubblicando una metanalisi di 8 studi firmata dal Dott. Ilke Sipahi e coll. (Cleveland; Ohio; USA) (1-2) che documentava un aumento dell'1-2% del rischio d'insorgenza di tumori con i sartani, rispetto alla popolazione di controllo: un incremento in gran parte sostenuto dal telmisartan e interpretato come legato agli effetti positivi sulla proliferazione cellulare e sull'angiogenesi dell'inibizione cronica dei recettori dell'angiotensina. Anche alcuni beta-bloccanti (propranololo ad alte dosi in studi in vitro; atenololo in alcuni trial randomizzati) e i diuretici (per le neoplasie renali) hanno mostrato di aumentare il rischio oncologico, mentre alcuni trial osservazionali per gli ACE-inibitori e studi in vitro per i calcioantagonisti hanno documentato effetti protettivi per queste categorie.

Una nuova metanalisi, pubblicata sulla stessa rivista dal Dott. Sripal Bangalore coll. (New York; New York; USA) (3), fornisce risultati decisamente tranquillizzanti escludendo l'esistenza di differenze di rischio per tutte le categorie, utilizzate da sole o in associazione, con la sola eccezione legata alla persistenza di un dubbio di un modesto aumento del rischio tumorale (+2,30%) con l'associazione di un sartano e un ACE-inibitore; tale dubbio viene sollevato prevalentemente dai risultati dello studio ONTARGET. Questa nuova metanalisi, che ha utilizzato metodologie statistiche più robuste ed è stata condotta secondo le raccomandazioni della Cochrane Collaboration, ha analizzato ben 70 studi randomizzati e controllati per un totale di oltre 320.000 individui, estendendo l'indagine sui consueti motori di ricerca dal 1950 al 2010.

È possibile che gli incrementi riportati in altri studi siano dovuti al cosiddetto "survivor bias", l'effetto legato all'aumentata sopravvivenza (dovuta alla riduzione degli eventi cardiovascolari) nei soggetti trattati e alla concomitanza di fattori confondenti (obesità, tabagismo, consumo di alcool ed età avanzata). L'indagine attuale non tiene conto degli alfa-litici, tradizionalmente poco utilizzati per il trattamento dell'ipertensione negli Stati Uniti. Il messaggio chiave è che si può essere ragionevolmente sicuri che i farmaci utilizzati non favoriscano l'insorgenza o una prognosi sfavorevole dei tumori; per quanto riguarda le terapie di associazione sartani-ACE inibitori (di efficacia peraltro dubbia anche nella prevenzione della nefropatia proteinurica), resta qualche piccolo sospetto.

Lancet Oncol 2010;11(7):627-636
 Infodiabetes, 26 novembre 2010
Lancet Oncol 2011;12(1):65-82

Incretine

Effetti antinfiammatori, antiaterogeni e anti-tumorali delle incretine

19 dicembre 2011 – La ricerca riguardante le incretine e gli effetti dell'attivazione del recettore per il GLP-1 (glucagon-like peptide-1) è in continua evoluzione, ed è ve-

rosimilmente destinata a fornire ancora nuovi elementi. Due articoli di ricerca, accettati come "rapid publication" su prestigiose riviste internazionali, rivelano aspetti interessanti in merito a questo filone.

Nel primo articolo, del gruppo del Dott. Paresh Dandona (Buffalo, New York; USA) (1), vengono riportati rilevanti effetti antinfiammatori dell'exenatide (10 mcg, in due iniezioni/die), somministrata a 12 soggetti obesi affetti da diabete di tipo 2 per un periodo di 12 settimane. Le valutazioni effettuate durante il follow-up, su campioni ematici prelevati agli individui trattati e ad altri 12 soggetti di controllo randomizzati al trattamento con placebo, hanno rivelato una prolungata soppressione dei ROS (specie reattive dell'ossigeno) e di importanti modulatori della flogosi a livello plasmatico e delle cellule mononucleate del sangue periferico. Oltre all'attesa riduzione dei livelli di emoglobina glicata (da 8,6 a 7,4%), della glicemia basale e degli acidi grassi liberi, i ricercatori hanno osservato, nei confronti del gruppo del placebo, una diminuzione significativa della capacità di legame del fattore nucleare NF-KB (-26%), dell'espressione dell'mRNA del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF-alfa; -31%), dell'interleuchina IL-1beta (-22%) e di numerosi altri marcatori (IL-6, JNK-1 [kinasi-1 N-terminale di c-Jun], TLR-2 [toll-li e receptor-2], TLR-4, SOCS-3, amiloide sierica A, metallo-proteinasi di matrice 9, ecc., tutti con riduzioni comprese tra il 15 e il 25%; $p < 0,05$ per tutti i confronti). A tali fattori è stato attribuito un ruolo nell'aterogenesi e nella formazione della placca, ma anche un effetto favorevole l'oncogenesi, mediato dall'attivazione di reazioni flogistiche croniche, che sarebbero contrastate dalla terapia con exenatide. Tutto questo mentre le aziende Amylin Pharmaceuticals e Eli Lilly & Co. annunciavano l'interruzione della propria collaborazione commerciale per la molecola.

In un altro articolo, pubblicato pochi mesi prima dal Dott. Hagai Ligumsky e coll. (Tel Aviv, Israele) (2), viene segnalato un effetto antiproliferativo del GLP-1 (ormone peptidico prodotto dalle cellule intestinali L in risposta all'assunzione degli alimenti) su cellule di carcinoma mammario. Come noto, il GLP-1 stimola la secrezione insulinica e la replicazione/differenziazione delle cellule beta del pancreas, ne inibisce l'apoptosi, rallenta lo svuotamento gastrico e favorisce la sazietà, tanto da indurre calo ponderale. Gli effetti di riduzione del peso e insulino-sensibilizzanti potrebbero avere un ruolo protettivo nei confronti della tumorigenesi, contrastando i dati provenienti da indagini osservazionali che sembrerebbero documentare un aumento del rischio di alcune neoplasie (pancreatiche e tiroidee). Partendo dall'osservazione che obesità, insulino-resistenza e diabete, oltre ad associarsi a una riduzione dei livelli circolanti di GLP-1, correlano con un'incrementata incidenza di neoplasie mammarie, gli autori hanno testato gli effetti del GLP-1 e di exendin-4 (della quale l'exenatide rappresenta una versione di sintesi) su cellule di carcinoma mammario, non esprimenti (a differenza del pancreas e di altri tessuti) il recettore per il GLP-1 (GLP-1R). Le due molecole hanno ridotto la proliferazione e aumentato l'apoptosi delle cellule tumorali (ma non delle omologhe sane), e attenuato l'attaccamento tumorale di questi elementi in topi privati del timo. Malgrado l'assenza del GLP-1R, l'AMP ciclico pare il mediatore degli effetti antiproliferativi sulle cellule mammarie, probabilmente attraverso recettori o meccanismi alternativi di stimolo. Secondo gli autori, ridotti livelli di GLP-1 potrebbero rappresentare un nuovo collegamento tra obesità, diabete di tipo 2 e carcinoma della mammella.

J Clin Endocrinol Metab 2011 Oct 19. [Epub ahead of print]
Breast Cancer Res Treat 2011 Jun 3. [Epub ahead of print]

Trial controllato randomizzato: un disegno, numerose varianti

Guida Metodologica all'articolato linguaggio dei trial



A. Cartabellotta

nino.cartabellotta@gimbe.org
Presidente Fondazione GIMBE

Parole chiave: Trial controllato randomizzato; Metodologia della ricerca; Medicina basata sulle evidenze
Key words: Randomized controlled trial; Research Methodology; Evidence-based Medicine

Il Giornale di AMD, 2011;14:211-214

Il gold-standard della ricerca clinica per dimostrare l'efficacia degli interventi sanitari è costituito dai trial controllati e randomizzati - *Randomized Controlled Trials* (RCTs). Nel disegno più semplice, i partecipanti selezionati secondo criteri di inclusione/esclusione, vengono assegnati in maniera casuale al gruppo sperimentale o al gruppo di controllo. Le tecniche di randomizzazione distribuiscono equamente i fattori prognostici tra i due gruppi di pazienti, tra i quali l'unica differenza risulta essere l'intervento in studio. Se il trial è condotto e analizzato in maniera corretta, l'eventuale differenza statisticamente significativa di esiti tra i due gruppi viene attribuita all'intervento in studio.

Considerato che i trial possono essere utilizzati per valutare, con diversi obiettivi, svariati interventi sanitari in diverse popolazioni e setting, nel corso degli anni si sono moltiplicati i termini utilizzati per descriverne le numerose varianti (box). Di conseguenza la terminologia, se da un lato si è arricchita ed evoluta progressivamente, sino a dar vita ad un "linguaggio dei trial", dall'altro non risulta sempre intuitiva né di immediata comprensione anche per la difficoltà di reperire in letteratura una fonte unica che riporti definizioni chiare e semplici.

Utile precisare che, se alcuni termini sono mutuamente esclusivi, altri si sovrappongono in maniera variabile e/o possono essere utilizzati in maniera complementare.

Classificazione dei trial clinici in relazione a:

1. Obiettivi

- 1.1. *Explanatory* (efficacy) vs *pragmatic* (effectiveness)
- 1.2. Trial di fase I, II, III, IV
- 1.3. Trial di superiorità, di equivalenza, di non-inferiorità

2. Modalità di assegnazione dei partecipanti all'intervento

- 2.1. Disegno parallelo
- 2.2. Disegno crossover
- 2.3. Disegno fattoriale

3. Unità di randomizzazione

- 3.1. Partecipanti
- 3.2. Gruppi di partecipanti
- 3.3. Parti del corpo

4. Numero dei partecipanti

- 4.1. N-of-1 trial vs mega-trial
- 4.2. Campione fisso vs campione variabile

5. Numero dei centri coinvolti

- 5.1. Trial monocentrici
- 5.2. Trial multicentrici

6. Conoscenza del trattamento assegnato

- 6.1. Trial in aperto
- 6.2. Trial in cieco

7. Considerazione delle preferenze dei partecipanti

- 7.1. Disegno di Zelen
- 7.2. Disegno di Brewin-Bradley (*comprehensive cohort*)
- 7.3. Disegno di Wennberg

Presentazione a cura di Stefano De Riu



Con questo numero del Giornale di AMD inizia una nuova collaborazione editoriale con la Fondazione GIMBE di Bologna, il cui Presidente e Direttore della Rivista GIMBENews, ha concesso l'autorizzazione alla ristampa integrale degli articoli già editi nella Rubrica *Pillole di Metodologia della Ricerca*. La nuova rubrica proporrà ai lettori periodicamente argomenti utili per meglio interpretare e impiegare le evidenze scientifiche che la letteratura medica costantemente rende disponibili, fornendo spunti per migliorare la capacità di lettura critica della letteratura scientifica, dando consigli pratici, utili ad evitare le trappole della disinformazione, troppo spesso in agguato in modo impercettibile, se sforniti di una opportuna competenza.

Tutto questo in linea con il dettato EBM, per consentire ai soci AMD di utilizzare al meglio le evidenze maggiormente in linea con il proprio contesto clinico e per migliorare le proprie performances professionali ed offrire una migliore qualità di cura in linea con le aspettative e i bisogni di ogni singolo nostro paziente.

Leggere una rivista medica in modo critico ci aiuta a dare la giusta autonomia alle nostre azioni professionali. Buona lettura.

1. Classificazione in relazione agli obiettivi

1.1. Explanatory vs pragmatic trial. Gli *explanatory trial* hanno l'obiettivo di dimostrare l'efficacia (*efficacy*) degli interventi sanitari (farmaci in particolare) in contesti sperimentali ideali. Questi studi arruolano, infatti, popolazioni selezionate e omogenee escludendo i pazienti "complessi" (comorbidità, polifarmacia, anziani, donne); spesso l'intervento in studio è confrontato con il placebo, con un farmaco meno efficace o utilizzato a dosaggi inferiori; prevedono generalmente periodi di *run-in* e/o di *wash-out*; infine le competenze e le motivazioni dei professionisti e gli standard organizzativo-assistenziali sono ideali rispetto alla realtà. Poiché l'efficacia reale degli interventi sanitari viene influenzata da numerosi fattori – grado di accuratezza diagnostica, aderenza dei professionisti ai risultati del trial, compliance dei pazienti, diffusione delle tecnologie, equità d'accesso ai servizi sanitari – per dimostrare l'efficacia nel mondo reale si fa spesso riferimento agli studi osservazionali che, rispetto ai trial, tendono a sovrastimare l'efficacia dei trattamenti.

I *pragmatic trial* hanno l'obiettivo di dimostrare l'efficacia reale (*effectiveness*) di un intervento sanitario di provata *efficacy*. In questi studi i partecipanti vengono randomizzati per prevenire il bias di assegnazione, ma i criteri di selezione sono molto ampi, al fine di arruolare un campione quanto più simile alla popolazione reale; i pazienti vengono inclusi nello studio in base ai sintomi, piuttosto che dopo essere stati sottoposti a test diagnostici molto accurati; i regimi terapeutici sono flessibili e prevedono che il paziente possa rifiutare il trattamento proposto; infine, le condizioni assistenziali e il training dei professionisti sono simili a quelli reali.

Di fatto, è impossibile classificare i trial in due categorie mutuamente esclusive, perché nello stesso studio generalmente convivono "attitudini" sia *explanatory*, sia *pragmatic*.

1.2. Trial di fase I, II, III, IV. Premesso che questa terminologia è propria della ricerca farmacologica, i **trial di fase I** vengono avviati dopo la conclusione della ricerca pre-clinica: il loro obiettivo è testare la sicurezza dei farmaci sull'uomo. Si tratta di studi non controllati, condotti su poche decine di volontari sani o di pazienti in fase terminale e/o senza altre alternative terapeutiche (AIDS, oncologia, malattie rare). Il farmaco viene somministrato a dosaggi crescenti per verificare l'eventuale comparsa di effetti collaterali.

Documentata la "verosimile" sicurezza della nuova molecola, vengono avviati i **trial di fase II** con l'obiettivo primario di valutare la potenziale efficacia del nuovo farmaco studiando differenti dosaggi e frequenze di somministrazione. Ovviamente, durante questa fase possono anche essere identificati effetti avversi non rilevati nella fase I. In coerenza con i loro obiettivi primari, i trial di fase II dovrebbero sempre essere non controllati, ma negli ultimi anni - per l'incalzante necessità di anticipare l'immissione in mercato di nuovi farmaci - un numero sempre maggiore di studi di fase II sono controllati vs placebo.

I **trial di fase III** corrispondono ai trial controllati e randomizzati, evidenze scientifiche che permettono, nella maggior parte dei casi, di ottenere la registrazione del farmaco e la conseguente immissione sul mercato. Gli studi di fase III, per ragioni etiche, dovrebbero sempre confrontare il nuovo farmaco con il miglior trattamento disponibile in quel determinato momento. L'attitudine prevalente del trial di fase III (*efficacy vs effectiveness*) dipende dai criteri sopra elencati.

I **trial di fase IV** possono essere condotti solo dopo l'immissione in commercio del nuovo farmaco e oggi, di fatto, si identificano con i trial pragmatici. Attenzione a non far coincidere la fase IV della ricerca farmacologica (costituita prevalentemente da studi osservazionali postmarketing con l'obiettivo di valutare la sicurezza dei farmaci a seguito del loro uso su larga scala) con i trial di fase IV, per definizione studi sperimentali eseguiti sempre dopo la commercializzazione del farmaco con l'obiettivo di valutare l'*effectiveness* di trattamenti di dimostrata *efficacy* negli studi di fase III.

1.3. Trial di superiorità, di equivalenza, di non-inferiorità. L'obiettivo dei **trial di superiorità** è dimostrare che il trattamento sperimentale è più efficace rispetto a quello standard (o al placebo). Infatti, un trial di superiorità risulta statisticamente significativo quando viene rifiutata l'ipotesi nulla, secondo la quale i due interventi sanitari confrontati sono di pari efficacia.

I **trial di equivalenza** hanno l'obiettivo di dimostrare che il trattamento sperimentale è equivalente a quello standard. Questi studi non permettono di dimostrare l'equivalenza assoluta dei trattamenti a confronto, ma solo l'assenza di differenze all'interno di un intervallo definito (marginale di equivalenza) che, oltre a essere molto piccolo - dovrebbe identificare una differenza clinicamente irrilevante. I trial di equivalenza sono poco diffusi perché richiedono, comunque, l'arruolamento di un numero molto elevato di partecipanti, senza offrire grandi vantaggi organizzativo-economici rispetto ai trial di superiorità.

Molto più diffusi sono, invece, i **trial di non-inferiorità**, il cui obiettivo è dimostrare che il trattamento sperimentale non è inferiore rispetto al controllo, accettando che possa anche essere meno efficace di un valore predefinito (marginale di non-inferiorità) che identifica una differenza non rilevante dal punto di vista clinico. Senza entrare nel merito della non eticità di questi trial, né delle loro criticità metodologiche, questa tipologia di studi si è progressivamente diffusa in un particolare momento storico della ricerca clinica (in particolare farmacologica) dove, se è molto difficile e costoso dimostrare la superiorità di una nuova terapia rispetto a quella standard, le evidenze di non-inferiorità assicurano comunque al prodotto l'immissione nel mercato.

2. Classificazione in relazione alle modalità di assegnazione dei partecipanti all'intervento

Nei **trial con disegno parallelo** ciascun gruppo di partecipanti riceve un intervento differente: nella sua struttura più semplice a due bracci il gruppo dei trattati riceve l'intervento sperimentale e il gruppo dei controlli il trattamento standard o il placebo.

Nei **trial con disegno crossover** ciascun partecipante riceve entrambi gli interventi in studio: sperimentale (A) e controllo (B) con sequenza differente definita dalla randomizzazione. In altre parole, i partecipanti vengono randomizzati a ricevere due (o più trattamenti): il gruppo sperimentale riceve la sequenza A → B e il gruppo di controllo la sequenza B → A. La criticità principale è l'estensione degli effetti del primo trattamento che possono alterare la risposta del secondo (*carry over effect*); per tale ragione i trial con disegno crossover spesso prevedono un periodo di *wash-out* tra la sospensione del primo trattamento e l'inizio del secondo. Questi studi hanno un utilizzo abbastanza limitato: in particolare per valutare l'efficacia di interventi sanitari, possibilmente senza effetti prolungati, su outcome a breve termine in malattie croniche relativamente stabili.

Nei **trial con disegno fattoriale** l'efficacia di due (o più) interventi sanitari non è valutata solo individualmente, ma anche in associazione e vs placebo. Ad esempio, in un trial con disegno fattoriale che valuta l'efficacia degli interventi A e B i partecipanti vengono randomizzati in quattro bracci: A, B, A+B, placebo. Questo disegno è spesso utilizzato per valutare l'efficacia d'interventi di prevenzione primaria e di promozione della salute.

3. In relazione all'unità di randomizzazione

Nella maggior parte dei trial l'unità di randomizzazione è rappresentata dal singolo **partecipante**, sia esso malato o sano.

Nei trial con randomizzazione cluster, invece, vengono assegnati in maniera casuale **gruppi di partecipanti** costituiti da ospedali, distretti sanitari, famiglie, scuole, comuni, etc. Questi trial, che presentano varie complessità metodologiche nel disegno, nella conduzione e nell'analisi dei dati, sono indispensabili quando esiste una probabilità molto elevata di *contamination bias*. In alcune situazioni, infatti, i partecipanti allocati al gruppo di controllo, di propria iniziativa, assumono l'intervento assegnato al gruppo sperimentale. Di conseguenza, la contaminazione tende a rendere omogenei i due gruppi rispetto all'assunzione del trattamento, con possibile riduzione dell'efficacia dell'intervento in studio.

Alcuni trial, infine, randomizzano **organi o parti del corpo** bilaterali: ad esempio, in oculistica e in dermatologia o sono pubblicati RCTs in cui l'unità di randomizzazione è costituita, rispettivamente, dall'occhio o da un arto con lesioni cutanee. Uno dei presupposti fondamentali per la pianificazione di questi trial è che l'efficacia dell'intervento in studio possa essere valutata solo nell'organo randomizzato e non abbia effetti sistemici (ad. es. chirurgia della cataratta, terapie topiche in dermatologia).

4. In relazione al numero dei partecipanti

Un trial clinico può arruolare da un singolo partecipante (N-of-1-trial) a svariate migliaia (mega-trial). Il **N-of-1 trial** è una sperimentazione clinica condotta sul paziente individuale che viene sottoposto a periodi, assegnati in maniera random, in cui si alternano trattamento sperimentale e controllo, rappresentato generalmente dal placebo. Sia il medico che il paziente dovrebbero essere mantenuti in cieco rispetto al trattamento ricevuto e la valutazione degli outcome, prevalentemente soggettivi, viene effettuata dal paziente utilizzando un diario standardizzato. Nonostante l'entusiasmo per questa particolare tipologia di sperimentazione clinica e la sua potenziale utilità - specialmente in alcune patologie - l'esiguo numero di N-of-1-trials pubblicati testimoniano, oltre a limitati settori di applicazione, notevoli difficoltà metodologiche e organizzative.

I **mega-trial** sono sperimentazioni cliniche, quasi sempre multicentriche, che arruolano migliaia di partecipanti. Anche se nell'immaginario collettivo il numero di soggetti arruolati è uno dei criteri di qualità di un trial, i "grandi numeri" sono in realtà necessari per dimostrare la significatività statistica di differenze sempre minori tra i nuovi trattamenti e quelli tradizionali. Pertanto, nonostante la presunta superiorità dei mega-trials, anche nella gerarchia delle evidenze scientifiche, il loro principale deficit metodologico è rappresentato da un protocollo finalizzato a massimizzare il reclutamento dei partecipanti e la loro compliance. Inoltre, la rilevanza clinica e l'applicabilità dei risultati al paziente individuale risulta spesso modesta.

Rispetto alle modalità utilizzate dai ricercatori per definire il campione, esistono **trial a campione fisso** (*fixed-size*) e trial sequenziali. Nei primi, che rappresentano la

maggioranza, viene effettuata a priori la stima della dimensione del campione necessario. Nei **trial sequenziali**, invece, i partecipanti vengono progressivamente arruolati sino al raggiungimento di una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi, oppure alla ragionevole certezza di equivalenza tra i due trattamenti. La pianificazione di un trial sequenziale dovrebbe essere considerata solo quando è possibile verificare il raggiungimento dell'outcome primario in tempi molto brevi.

5. In relazione al numero dei centri coinvolti

Nei **trial monocentrici** i partecipanti vengono arruolati da un unico centro, mentre nei **trial multicentrici** da due o più centri, senza alcuna limitazione di numero e di area geografica. I trial multicentrici richiedono consistenti investimenti per l'identificazione e il reclutamento dei centri, consentono l'arruolamento di un numero molto elevato di partecipanti e aumentano l'applicabilità clinica dei risultati, in quanto le popolazioni provengono da differenti setting assistenziali ubicati in paesi o in continenti diversi. Le eventuali differenze di risultati tra i diversi centri, svelate dalle analisi per sottogruppi, sono condizionate sia dalle performance dei vari setting assistenziali, sia da fattori etnici, genetici e ambientali delle popolazioni arruolate.

6. In relazione alla conoscenza del trattamento.

La cecità (*blinding*) è lo strumento metodologico che impedisce a una o più categorie di soggetti coinvolti nel trial di conoscere il trattamento è assegnato ai due (o più) gruppi di partecipanti. L'obiettivo del *blinding* è di prevenire sia il *performance bias* - differenza dell'assistenza erogata ai due gruppi di pazienti - sia il bias di accertamento dell'esito (*detection bias*). Questi due errori sistematici conseguono, infatti, alla conoscenza del trattamento ricevuto dal paziente da parte di una o più categorie di soggetti coinvolti nello studio. Considerato che la terminologia classica (singolo, doppio, triplo cieco) è poco riproducibile e ambigua, il CONSORT Statement 2010 raccomanda di descrivere, quali tra le seguenti categorie di soggetti coinvolti nel trial, non sono a conoscenza dell'intervento somministrato:

- **Participants:** soggetti randomizzati.
- **Healthcare providers:** medici, infermieri, fisioterapisti e altri professionisti che erogano l'assistenza sanitaria e/o somministrano l'intervento.
- **Data collectors:** professionisti che raccolgono i dati (segni, sintomi, questionari, etc.); possono identificarsi con gli *healthcare providers* e/o con gli *outcomes assessors*.
- **Outcomes assessors:** professionisti che hanno il compito di definire se il partecipante ha raggiunto, o meno, l'outcome di interesse. Negli studi che valutano outcome soggettivi (ad es. intensità del dolore), l'*outcome assessor* è il partecipante.
- **Data analysts:** statistici che analizzano i dati.
- **Data safety and monitoring committee:** comitato che rivede i dati sulla sicurezza-efficacia dei trattamenti.
- **Writers:** autori del manoscritto.

Oggi, dunque, l'aggettivo *open* (trial in aperto) dovrebbe essere utilizzato solo quando nessuna delle categorie dei soggetti coinvolti è *blinded* rispetto all'intervento somministrato ai due (o più) gruppi.

7. Trial che considerano le preferenze dei partecipanti

In un trial controllato randomizzato, per definizione, i partecipanti hanno la stessa probabilità di essere assegnati al gruppo sperimentale o a quello di controllo.

lo. Questa peculiarità metodologica dei RCTs determina inevitabilmente un errore sistematico nella popolazione che accetta di partecipare al trial. Infatti, i pazienti che vorrebbero essere assegnati all'intervento da loro "preferito" rifiutano di partecipare allo studio. Questo problema si presenta quando i partecipanti hanno una maggiore preferenza sia per l'intervento tradizionale, sia per quello sperimentale, in particolare se accessibile solo all'interno di una sperimentazione clinica perché non ancora disponibile sul mercato. In alcune situazioni questo bias può essere prevenuto utilizzando specifici disegni di trial che considerano le preferenze dei pazienti (*patient preferences trials*): il **disegno di Zelen**, il **disegno di Brewin-Bradley** (*comprehensive cohort design*) e il **disegno di Wennberg**. La relativa complessità di questi disegni, insieme ai limitati campi di applicazione, rimandano il lettore agli approfondimenti bibliografici.

Articolo riprodotto con permesso da: GIMBE-news 2010;3:51-2; GIMBEnews 2010;3:63-4

BIBLIOGRAFIA

Lecture introduttive

- Jadad A, Enkin M. Randomized controlled trial. Blackwell Publishing 2007.

Explanatory and pragmatic trials

- Thorpe KE, Zwarenstein M, Oxman AD, et al. A pragmatic-explanatory continuum indicator summary (PRECIS): a tool to help trial designers. *CMAJ* 2009;180:E47-57.
- Zwarenstein M, Treweek S, Gagnier JJ, et al. Improving the reporting of pragmatic trials: an extension of the CONSORT statement. *BMJ* 2008;337:a2390.

Equivalence and non-inferiority trials

- Scott IA. Non-inferiority trials: determining whether alternative treatments are good enough. *Med J Aust* 2009;190:326-30.
- Garattini S, Bertelè V. Non-inferiority trials are unethical because they disregard patients' interests. *Lancet* 2007;370:1875-7.
- Piaggio G, Elbourne DR, Altman DG, et al. Reporting

of noninferiority and equivalence randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *JAMA* 2006;295:1152-60.

- Djulbegovic B, Clarke M. Scientific and ethical issues in equivalence trials. *JAMA* 2001;285:1206-8.
- Gøtzsche PC. Lessons from and cautions about noninferiority and equivalence randomized trials. *JAMA* 2006;295:1172-4.
- Le Henanff A, Giraudeau B, Baron G, Ravaud P. Quality of reporting of noninferiority and equivalence randomized trials. *JAMA* 2006;295:1147-51.

Cluster randomization trials

- Giraudeau B, Ravaud P. Preventing bias in cluster randomised trials. *PLoS Med* 2009;6:e1000065.
- Eldridge S, Kerry S, Torgerson DJ. Bias in identifying and recruiting participants in cluster randomised trials: what can be done? *BMJ* 2009;339:b4006.
- Eldridge S, Ashby D, Bennett C, et al. Internal and external validity of cluster randomised trials: systematic review of recent trials. *BMJ* 2008;336:876-80.
- Campbell MK, Elbourne DR, Altman DG; CONSORT group. CONSORT statement: extension to cluster randomised trials. *BMJ* 2004;328:702-8.

N-of-RCT and mega-trials

- Charlton BG. Fundamental deficiencies in the mega-trial methodology. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2001;2:2-7.
- Guyatt G, Sackett D, Adachi J, et al. A clinician's guide for conducting randomized trials in individual patients. *CMAJ* 1988;139:497-503.

Patients preference trials

- Preference Collaborative Review Group. Patients' preferences within randomised trials: systematic review and patient level meta-analysis. *BMJ* 2008;337:a1864.
- Torgerson DJ, Sibbald B. Understanding controlled trials. What is a patient preference trial? *BMJ* 1998;316:360.
- Torgerson DJ, Roland M. What is Zelen's design? *BMJ* 1998;316:606.
- Schmoor C, Olschewski M, Schumacher M. Randomized and non-randomized patients in clinical trials: experiences with comprehensive cohort studies. *Stat Med* 1996;15:263-71.

