

## Stili di vita e disfunzione erettile



**K. Esposito<sup>1</sup>, M.I. Maiorino<sup>2</sup>**  
katherine.esposito@unina2.it

<sup>1</sup> Dipartimento di Scienze Cardiotoraciche e Respiratorie, <sup>2</sup> Dipartimento di Geriatria e Malattie del Metabolismo, Seconda Università di Napoli

**Parole chiave:** stile di vita, disfunzione erettile, pattern alimentari, perdita di peso  
**Key words:** lifestyle, erectile dysfunction, dietary patterns, weight loss

Il Giornale di AMD, 2012;15:69-74

### Riassunto

La Disfunzione erettile rappresenta un'importante causa di riduzione di qualità di vita nel sesso maschile. La DE può rappresentare la prima manifestazione di una malattia sistemica, come l'aterosclerosi, oppure di una patologia metabolica o neurologica. Le malattie cardiovascolari (malattia coronaria, infarto miocardico, arteriopatia periferica), in particolare, risultano essere strettamente correlate alla DE, con la quale condividono numerosi fattori di rischio. L'anello di congiunzione tra DE e danno vascolare sistemico potrebbe essere rappresentato dalla disfunzione dell'endotelio, interessato dall'azione flogistica di numerose citochine infiammatorie prodotte dal tessuto adiposo viscerale, e dalla conseguente ridotta disponibilità biologica di monossido d'azoto (NO) di derivazione endoteliale. Modifiche salutari dello stile di vita, tra cui riduzione del peso corporeo, scelta di modelli alimentari salutari ed incremento dell'attività fisica, possono costituire un'utile strategia per la diminuzione del rischio di disfunzione erettile e di aterosclerosi sistemica. La possibilità di migliorare significativamente la funzione erettile con la perdita di peso e l'esercizio fisico suggerisce che un corretto stile di vita rappresenta un presidio indispensabile per prevenire e combattere molte malattie croniche, inclusa la disfunzione erettile.

### Summary

Erectile dysfunction (ED) is an important cause of decreased quality of life in men. It may be the first sign of a systemic illness and a possible signal of an atherosclerotic, metabolic or neurological condition. Particularly, cardiovascular diseases (coronary heart disease, myocardial infarction, hyperlipidemia, diabetes, peripheral arterial diseases) are closely associated with ED, having in common many risk factors. The link between ED and systemic vascular injury may be represented by the damage of endothelium, affected by different inflammatory cytokines released by adipose tissue, causing reduced bioavailability of endothelial nitric oxide (NO). Lifestyle changes, such as weight loss, healthy dietary patterns, physical exercise, could be a useful strategy in order to reduce the risk of erectile dysfunction as well as systemic atherosclerosis. Therefore, the possibility to improve the erectile function through weight loss and physical exercise suggests that a healthy lifestyle represents an essential strategy for the prevention and the fight against many chronic diseases, including the erectile dysfunction.

### Introduzione

La disfunzione erettile (DE) è stata definita dalla Consensus Conference dei National Institutes of Health (NIH) come l'incapacità a raggiungere e/o a mantenere un'erezione sufficiente a condurre un rapporto sessuale soddisfacente. Il termine "disfunzione erettile" è migliore del termine "impotenza" perché definisce più precisamente la natu-

ra di questa disfunzione sessuale<sup>(1)</sup>. Numerosi fattori fisici e psicologici sono coinvolti nella normale funzione erettile, compresi i fattori neurologici, vascolari, ormonali e cavernosi. Alterazioni di uno o più di questi fattori possono provocare DE. Per semplicità, la DE frequentemente è classificata come: organica, dovuta ad alterazioni o a lesioni vascolari, neurologiche, ormonali o cavernose; psicogena, dovuta ad un'inibizione centrale dei meccanismi dell'erezione in assenza di una causa organica rilevabile; mista (organica più psicogena), dovuta a una combinazione di fattori organici e psicogeni.

Molteplici sono le cause di DE che deve essere considerata il sintomo spia di numerosissimi disordini di natura organica o relazionale: la DE può rappresentare la prima manifestazione di una malattia sistemica, come l'aterosclerosi, od una patologia metabolica o neurologica, che spesso non viene diagnosticata. Le malattie cardiovascolari (malattia coronaria, infarto miocardico, arteriopatia periferica), in particolare, risultano essere strettamente correlate alla DE<sup>(2)</sup>. Attualmente le malattie cardiovascolari rappresentano la prima causa di morte per patologia nel mondo in entrambi i sessi<sup>(3)</sup>, in conseguenza dei profondi mutamenti dello stile di vita degli ultimi decenni che hanno diffuso comportamenti poco salutari, soprattutto nel mondo occidentale. Tutto questo ha determinato, tra l'altro, un drammatico incremento dell'incidenza di diabete nel mondo. Tale aumento è stato principalmente appannaggio del diabete di tipo 2, con la complicità della coeva epidemia di obesità, che rappresenta il fattore predittivo più importante per lo sviluppo di questa forma di diabete nell'uomo.

Molta luce è stata fatta nel recente passato sul ruolo protettivo svolto dall'endotelio in presenza di fattori di rischio cardiovascolare, rendendo chiaro, in tal modo, il legame tra deficit erettile e le differenti affezioni metaboliche accomunate dalla cosiddetta "disfunzione endoteliale". Numerosissime indagini epidemiologiche hanno messo in luce la maggior prevalenza di disfunzione erettile in uomini affetti da disordini del metabolismo quali il diabete, l'obesità, le dislipidemie<sup>(4-5)</sup>. Dunque, l'esposizione ai principali fattori di rischio cardiovascolari che agiscono come fattori stressanti per l'endotelio vascolare, limitando la disponibilità di NO, diviene essa stessa condizione predisponente al deficit erettile, oltre che alle principali patologie metaboliche, inclusa la sindrome metabolica<sup>(6)</sup>. Le numerose evidenze scientifiche testimonianti il lega-

me tra la DE e le patologie metaboliche e cardiovascolari vengono a costituirsi come il razionale di strategie di intervento basate su modifiche dello stile di vita, che comprendano l'allontanamento dei fattori di rischio cardiovascolari, un'alimentazione congrua basata sul modello alimentare di tipo Mediterraneo e lo svolgimento regolare di attività fisica. Nessuna possibilità di trattamento della DE oggi disponibile offre una risposta completa in tutti i pazienti. Così come avviene per le patologie cardiovascolari e metaboliche, la prevenzione può rappresentare l'approccio più efficace per alleviare le conseguenze della DE.

## Epidemiologia e fattori di rischio

La Disfunzione erettile rappresenta un'importante causa di riduzione di qualità di vita nel sesso maschile<sup>(7)</sup>. Secondo statistiche recenti, si stima che il numero di soggetti affetti da deficit erettile salirà a 322 milioni entro il 2025<sup>(8)</sup>. I problemi sessuali sembrano, inoltre, essere maggiormente diffusi negli anziani<sup>(4)</sup> e associati con una peggiore qualità di vita. I fattori di rischio per la DE si possono distinguere in modificabili (fumo, obesità, sedentarietà, uso di farmaci interferenti con la funzione erettile) e non modificabili (età, diabete mellito, cardiopatia ischemica, dislipidemia, patologie neurologiche). Tra i fattori non modificabili il più importante è il diabete mellito che, quando associato a DE, comporta un rischio 7 volte superiore di avere una concomitante patologia coronarica misconosciuta<sup>(9)</sup>. Il mondo della ricerca negli ultimi anni ha catalizzato la propria attenzione sui fattori vascolari, neurologici e metabolici in grado di condizionare la genesi dei disturbi della sfera sessuale. Nello studio prospettico "Health Professional Follow up Study"<sup>(10)</sup> svariati fattori modificabili dello stile di vita, inclusa l'attività fisica e la perdita di peso venivano correlati con il mantenimento di una buona funzione erettile. Esposito et al<sup>(11)</sup> hanno studiato 110 pazienti obesi (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) scelti tra coloro che avevano totalizzato un punteggio inferiore a 21 nella compilazione dell'IEF (International Index of Erectile Function), questionario composto di 5 domande correntemente utilizzato nella diagnosi di questo disturbo. La disfunzione erettile appariva significativamente correlata al peso corporeo, alla circonferenza della vita, oltre che ai marcatori di infiammazione e di insulto vascolare, suggerendo un nesso importante tra peso corporeo, grasso viscerale e funzione erettile nell'uomo.

Anche in soggetti affetti da sindrome metabolica è stato possibile evidenziare una più larga prevalenza di DE. La sindrome metabolica rappresenta una costellazione di fattori di rischio per lo sviluppo di diabete, malattia coronaria ed altre complicanze vascolari. Per la sua diagnosi è necessaria la coesistenza di almeno tre dei criteri codificati inizialmente dall'ATPIII (circonferenza vita  $\geq 102$  cm nell'uomo,  $\geq 88$  cm nella donna; trigliceridi  $\geq 150$  mg/dl; colesterolo-HDL  $< 40$  mg/dl nell'uomo,  $< 50$  mg/dl nella donna; pressione arteriosa  $\geq 130/85$  mmHg; glicemia  $\geq 110$  mg/dl). Nello studio di Esposito et al<sup>(6)</sup>, la prevalenza della disfunzione erettile risultava significativamente più alta in 90 pazienti con sindrome metabolica (26.7%) rispetto ai soggetti senza sindrome metabolica (13%).

## Stili di vita e Disfunzione Erettile

La disfunzione erettile e quella endoteliale potrebbero condividere alcune vie metaboliche, attraverso un difetto nell'attività di NO, che potrebbe essere inibita da invecchiamento, malattie organiche e meccanismi legati allo stile di vita. Modifiche salutari dello stile di vita, in particolare la riduzione del peso corporeo e l'incremento dell'attività fisica, potrebbero in teoria costituire un'utile strategia per la diminuzione del rischio di disfunzione erettile e di disfunzione endoteliale.

## Attività fisica

Fra tutti i fattori contribuenti ad uno stile di vita salutare, quello che maggiormente influenza la DE è l'attività fisica. Quest'ultima è causa di un'intensa produzione di NO da parte dell'endotelio in risposta allo stress di parete che viene generato dall'incremento del flusso sanguigno<sup>(12)</sup>. Con l'erezione, l'incremento del flusso sanguigno a livello penieno è maggiore rispetto a quello che viene prodotto in corso di esercizio fisico.

Nello studio Health Professionals Follow-up Study<sup>(10)</sup>, diversi fattori modificabili dello stile di vita, inclusa l'attività fisica, risultavano associati al mantenimento di una buona funzione erettile. Per esempio, in soggetti appartenenti al quintile più alto di attività fisica, il rischio di DE era più basso del 30% rispetto ai sedentari. Il legame tra attività fisica e DE sembra sussistere anche per uomini diabetici. Informazioni sulla funzione erettile sono state ottenute da 1040 diabetici selezionati tra i pazienti di sesso maschile (età > 18 anni) trattati in 26 cliniche in Israele<sup>(13)</sup>: l'attività fisica ed il consumo di piccole quantità di alcol erano fattori protettivi per DE, con un OR di 0,51 (0,36-0,72) e 0,70 (0,51-0,97), rispettivamente. Dati provenienti da altre indagini indicano anche una maggiore prevalenza di DE negli uomini obesi e sedentari<sup>(14,15)</sup>. Uno stile di vita sedentario aumenta il rischio di DE di 2-10 volte<sup>(16,16)</sup> mentre un'attività fisica moderata ed intensa sembra ridurre il rischio di DE di due terzi e di circa l'80% rispettivamente<sup>(18)</sup>. Il principale meccanismo attraverso cui l'attività fisica sarebbe capace di migliorare la DE consisterebbe nel pronunciato rilascio di NO a livello sistemico con conseguenze favorevoli sul deposito di glucosio a livello muscolare e sull'insulino-resistenza. Questo meccanismo limiterebbe, pertanto, lo stress ossidativo prodotto dall'iperlipidemia sull'endotelio vascolare<sup>(19)</sup>. Inoltre, l'attività fisica aumenta i livelli circolanti di progenitori delle cellule endoteliali (EPCs)<sup>(20)</sup>, cellule staminali richiamate dal midollo osseo in presenza di danno endoteliale per presiedere ai fenomeni di rivascolarizzazione, il cui numero è significativamente ridotto in soggetti affetti da disfunzione erettile rispetto a controlli sani di pari età<sup>(21)</sup>. Infine l'esercizio fisico sarebbe in grado di aumentare l'attività di PON-1<sup>(22)</sup>, un enzima anti-ossidante associato alle HDL circolanti i cui livelli sembrano essere ridotti in presenza di deficit erettile<sup>(23)</sup>.

## Obesità, sindrome metabolica e perdita di peso

Oltre ad essere un fattore di rischio indipendente per malattie cardiovascolari, l'obesità aumenta l'incidenza di altri fattori di rischio, quali diabete, dislipidemia, iperten-

sione e stato protrombotico<sup>(24)</sup>, presumibilmente a causa dell'espressione di numerosi markers di infiammazione, quali citochine pro-infiammatorie e tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Inoltre, individui obesi richiedono un maggiore introito energetico per il mantenimento del peso corporeo e dalla combustione dell'eccesso calorico vengono prodotti radicali liberi, specie reattive dell'ossigeno che si configurano come i principali agenti dello stress ossidativo. L'associazione tra obesità e DE è confortata da numerose evidenze scientifiche.

Nello studio Health Professionals Follow-up Study<sup>(10)</sup>, soggetti con un indice di massa corporea (IMC, calcolato come peso in chilogrammi diviso per il quadrato dell'altezza in metri) superiore a 28,7 Kg/m<sup>2</sup>, presentavano un rischio di sviluppare DE superiore del 30% rispetto ai soggetti normopeso (IMC  $\leq$ 25Kg/m<sup>2</sup>). Studi prospettici, come ad esempio lo studio MMAS della durata di 9 anni<sup>(4)</sup>, e il follow-up di 25 anni del Rancho Bernardo Study<sup>(25)</sup>, hanno evidenziato come il peso corporeo costituisca un fattore di rischio indipendente per DE, con un rischio aggiuntivo del 90% rispetto ai controlli (OR tra 1.93 e 1.96 rispettivamente). In generale, in soggetti con DE, il peso corporeo e la circonferenza vita sono maggiori rispetto a soggetti senza DE; inoltre, tali individui sono più frequentemente ipertesi ed ipercolesterolemici<sup>(26)</sup>.

Anche se la relazione tra obesità e DE può essere non immediatamente evidente, un crescente numero di studi mostra che l'adiposità centrale è strettamente associata ad infiammazione cronica<sup>(27)</sup>. Tra le varie adipochine rilasciate dal grasso viscerale, sia TNF- $\alpha$  che interleuchina-6 (IL-6) sembrano giocare un ruolo importante in quanto possono deprimere la funzione endoteliale<sup>(28)</sup>. Alla luce di tali evidenze, è stato ipotizzato che un intervento mirato alla perdita di peso possa migliorare la funzione erettile in ragione dell'attenuazione dello stato di infiammazione vascolare sub-clinica associata all'obesità viscerale. Tale ipotesi è stata oggetto di studi clinici che ne hanno dimostrato la validità. In 110 soggetti obesi, la DE risultava fortemente correlata al rapporto vita-fianchi (WHR) e significativamente migliorata dalla perdita di peso e dall'incremento dell'attività fisica, fattori in grado di determinare una riduzione dei livelli glicemici ed insulinemici, una diminuzione della pressione arteriosa e dei livelli di trigliceridi ed incremento del rilascio di NO da parte dell'endotelio<sup>(11)</sup>. In un altro studio, il miglioramento dell'insulino-resistenza indotto dalla dieta e dall'attività fisica, risultava strettamente correlato con un'aumentata produzione di NO da parte dell'endotelio vascolare<sup>(29)</sup>.

La sindrome metabolica, costituita da un cluster di fattori di rischio caratterizzati da insulino-resistenza e obesità viscerale, è associata ad un aumento del rischio di malattia coronarica e mortalità cardiovascolare. Molti dei parametri clinico-laboratoristici che definiscono la sindrome metabolica, secondo le indicazioni dell'ATP III, costituiscono fattori di rischio per la DE. Questo assunto ha rappresentato la base scientifica di partenza di studi che hanno valutato l'associazione tra sindrome metabolica e DE. In un lavoro di Esposito et al<sup>(6)</sup>, pazienti con sindrome metabolica avevano una maggior prevalenza di

disfunzione erettile (26.7% vs 13% p=0.03) confrontati ad un gruppo di controllo appaiato per età e peso corporeo; inoltre, la prevalenza di DE (IIEF <21) aumentava in relazione al numero delle componenti della sindrome metabolica coesistenti nello stesso soggetto, suggerendo che il peso cumulativo del rischio cardiovascolare possa avere un ruolo centrale nella patogenesi della DE. In studi prospettici, il 43% degli uomini con DE erano affetti da sindrome metabolica<sup>(30)</sup>.

L'invecchiamento, la sindrome metabolica e l'obesità, parametri strettamente correlati con una funzione sessuale non soddisfacente, hanno, inoltre, un ruolo significativo nella riduzione del livello totale di testosterone nell'uomo, soprattutto se il confronto viene effettuato con uomini metabolicamente sani<sup>(31)</sup>. La terapia con testosterone può ridurre l'obesità centrale e migliorare l'insulino-resistenza<sup>(32)</sup>, con conseguenti effetti benefici sulla produzione endoteliale di NO e sulla funzione erettile.

In uno studio volto a valutare gli effetti di una strategia d'intervento basata su una dieta di tipo Mediterraneo sulla funzione erettile in soggetti con sindrome metabolica, nei soggetti del gruppo di intervento si produceva un significativo miglioramento delle funzioni erettile ed endoteliale, insieme con una notevole riduzione della flogosi vascolare sistemica, come indicato dai ridotti livelli di CRP<sup>(33)</sup>. Nell'insieme, questi risultati suggeriscono che una dieta di tipo mediterraneo possa rappresentare una strategia per la preservazione della salute dell'endoteliale del miglioramento delle funzioni vascolari, inclusa la funzione erettile. Questi risultati hanno aperto la strada a numerosi filoni di ricerca indirizzati allo studio dei legami tra dieta e deficit erettile, creando interessanti prospettive di speculazione sulle proprietà dei modelli alimentari e i loro rapporti con le patologie cardio-vascolari e la disfunzione erettile.

## Fattori dietetici e DE

È opinione comune che nei soggetti con DE sia operativo qualche meccanismo di danno vascolare simile a quello ritrovato nell'aterosclerosi<sup>(34)</sup>; la diagnosi di DE può essere considerata come un evento sentinella che dovrebbe richiedere una pronta valutazione del rischio di malattia coronarica anche in uomini asintomatici<sup>(35)</sup>.

Poiché la DE e l'aterosclerosi condividono alcuni percorsi patogenetici<sup>(36)</sup>, sembra ragionevole presumere che fattori dietetici, che sono così importanti per ridurre il peso della malattia CHD<sup>(37)</sup>, possono anche svolgere un ruolo nella riduzione della comparsa di DE. Diversi studi osservazionali, per esempio, sono concordi nel ritenere che l'adesione ad una dieta di tipo mediterraneo si associ con un minor rischio di morbilità e di mortalità per malattia coronarica<sup>(38)</sup>. Inoltre, alcuni studi clinici d'intervento hanno mostrato un effetto benefico di questo modello alimentare sulla prevenzione secondaria della malattia coronarica<sup>(39)</sup>. L'effetto della dieta mediterranea sul rischio di CHD può utilizzare molteplici percorsi, compresa la riduzione dello stress ossidativo e dell'infiammazione sub-clinica, il miglioramento della disfunzione endoteliale e della sensibilità all'insulina, l'attenuazione della pressione arteriosa e della tendenza trombotica<sup>(40)</sup>.

In un recente studio, è stato dimostrato che l'assunzione di alcuni cibi era meno frequente in soggetti con DE<sup>(26)</sup>; in particolare, l'assunzione di verdure, frutta e noci, e il rapporto tra grassi monoinsaturi e saturi erano significativamente più basse negli uomini con DE. È abbastanza interessante notare come il consumo di questi cibi è associato con un ridotto rischio di malattia coronarica, per un effetto di miglioramento della disfunzione endoteliale e dell'infiammazione<sup>(41)</sup>. In generale, l'assunzione di alimenti che hanno più probabilità di essere associati con un aumento del rischio di malattia coronarica era più elevato negli uomini con DE, mentre l'assunzione di alimenti associati con una diminuzione del rischio era ridotto.

Il concetto di "modelli alimentari" ha recentemente suscitato notevole interesse nel campo dell'epidemiologia nutrizionale. Nel famoso studio noto come Health Professionals Follow-up Study, Fung et al<sup>(10)</sup> hanno messo in luce due modelli dietetici dominanti: quello prudente, caratterizzato da una più elevata assunzione di frutta, verdura, cereali integrali, e di pollame; e quello di tipo occidentale, caratterizzato da una più elevata assunzione di carne rossa, di prodotti lattiero-caseari ad alto tenore di grassi, ed di cereali raffinati. Una buona correlazione è stata segnalata tra il modello alimentare di tipo occidentale e biomarcatori plasmatici di obesità e malattie cardiovascolari, come ad esempio le concentrazioni plasmatiche di marcatori di infiammazione (PCR) e disfunzione endoteliale (ICAM-1, VCAM-1, selectina P)<sup>(42)</sup>. Inoltre, un modello alimentare ad alto tenore di bibite zuccherate, cereali raffinati e carni manipolate, del tipo hamburger e hot dog, ma a basso contenuto di vino, caffè, verdure ed ortaggi, era associato con un aumentato rischio di diabete e marker infiammatori nelle donne che partecipavano all'altrettanto famoso studio delle infermiere americane (Nurses' Health Study)<sup>(43)</sup>. Un pasto ad alto contenuto di grassi aumenta lo stress ossidativo e riduce la vasodilatazione endotelio-dipendente flusso-mediata (FMD)<sup>(44)</sup>. Lo stress ossidativo e l'aumento dei livelli circolanti dei markers di infiammazione riducono la biodisponibilità di NO, interferendo con l'azione insulinica ed aumentando l'espressione di molecole di adesione a livello endoteliale, che ulteriormente contribuiscono alla patogenesi dell'aterosclerosi. Inoltre, l'iperglicemia determina l'innalzamento dei livelli circolanti di TNF- $\alpha$  e di IL-18 in soggetti sani ed in individui con ridotta tolleranza ai carboidrati<sup>(45)</sup>. L'assunzione di agenti anti-ossidanti insieme al carico di lipidi e di zuccheri potrebbe pertanto limitare i loro effetti dannosi sulla salute vascolare<sup>(19)</sup>. Poiché l'infiammazione può svolgere un ruolo nella DE<sup>(5)</sup>, la ridotta prevalenza di DE in soggetti con un maggiore consumo di cibi tipici della dieta mediterranea potrebbe essere ricondotta alla riduzione dell'infiammazione associata con questo modello alimentare.

Nello studio di Esposito et al<sup>(26)</sup>, il modello alimentare ad elevato tenore di frutta fresca o secca, verdure, cereali integrali e pesce, e con basso consumo di carni rosse o manipolate e cereali raffinati, era più frequente in soggetti senza DE rispetto a quelli con ED. Questo modello alimentare è molto simile a quello della tradizionale die-

ta mediterranea, caratterizzata da un elevato consumo di verdure, legumi, frutta, noci e cereali, un elevato introito d'olio d'oliva, una moderata assunzione di pesce, un basso apporto di grassi saturi, di prodotti caseari, un basso apporto di carne e pollame, e un regolare ma moderata assunzione di etanolo, principalmente sotto forma di vino durante i pasti<sup>(46)</sup>.

## Dieta Mediterranea e DE

Il termine dieta mediterranea abbraccia la tradizione alimentare di un'ampia regione geografica, includente almeno 16 diversi paesi bagnati dal Mar Mediterraneo. Per gli addetti ai lavori, la dieta mediterranea esprime le abitudini alimentari tipiche degli abitanti dell'isola di Creta, di parte della Grecia e dell'Italia meridionale nei primi anni 60. Questa precisa caratterizzazione geografica e temporale trova le sue ragioni nel fatto che l'aspettativa di vita in queste aree geografiche era tra le più alte del mondo per la bassissima incidenza di malattie cardiovascolari e di cancro. Inoltre, le abitudini alimentari basate su queste comuni caratteristiche, in altre parti del mondo, si associavano ad una bassa frequenza di malattie cardiovascolari e ad un'elevata aspettativa di vita. Il termine "dieta mediterranea", si riferisce, dunque, ed in modo abbastanza generico, ad un regime dietetico basato in larga parte su prodotti vegetali quelli prodotti dalle terre bagnate da questo mare: frutta, verdura, legumi e pane, olio, noci e semi; prodotti caseari consentiti ogni giorno in quantità limitate, pesce e carne con estrema moderazione, vino ai pasti con oculatezza. Benché possano sussistere alcune differenze nella composizione della dieta rispetto alle diverse aree geografiche, il rapporto tra acidi grassi monoinsaturi/saturi è alto. Questo tipo di regime alimentare è da tempo riconosciuto come un pattern dietetico dalle comprovate proprietà cardioprotettive, alla luce della notevole mole di studi, principalmente prospettici, nei quali è stato studiato il rapporto fra l'adesione a questo modello alimentare e la mortalità cardiovascolare e per tutte le cause<sup>(38)</sup>.

La disfunzione erettile e quella endoteliale potrebbero condividere alcune vie molecolari, attraverso un difetto nell'attività di NO, amplificato da invecchiamento, malattie organiche e meccanismi legati allo stile di vita. Modifiche salutari dello stile di vita, in particolare l'adesione ad un regime alimentare salutare del tipo di quello Mediterraneo, la riduzione del peso corporeo e l'incremento dell'attività fisica, potrebbero in teoria costituire quindi un'utile strategia per ridurre tanto la disfunzione erettile quanto la disfunzione endoteliale. Nei 555 uomini afferenti al Campanian Post-prandial Hyperglycemia Study, la maggior adesione ad un regime alimentare di tipo Mediterraneo, valutato attraverso il Mediterranean diet score, correlava con una minore prevalenza di DE<sup>(47)</sup>; inoltre, i soggetti affetti da obesità, sindrome metabolica ed altre comorbidità riportavano un ridotto punteggio dell'International Index of Erectile Function (IIEF), strumento utilizzato per diagnosticare la DE. Esposito et al<sup>(11)</sup> hanno condotto uno studio randomizzato controllato coinvolgendo 110 uomini obesi con DE: per gli uomini assegnati al gruppo d'intervento era previsto un programma intensivo per la perdita del peso, comprensivo

di una consulenza dietologica personalizzata, oltre a regolari incontri con un nutrizionista ed un personal trainer. I soggetti assegnati al gruppo di controllo ricevevano soltanto una guida generica per la perdita di peso ad ogni visita. Dopo 2 anni, gli uomini del gruppo d'intervento avevano perso significativamente più peso ed aumentato la loro attività fisica, con notevoli miglioramenti dell'indice della funzione endoteliale e un aumento del punteggio medio totalizzato all'IEEF rispetto ai soggetti del gruppo di controllo. Questo studio fornisce prove a favore dell'ipotesi che i cambiamenti dello stile di vita possono parzialmente migliorare la funzione erettile negli uomini obesi. Il ruolo specifico della dieta rispetto a quello dell'attività fisica è stato studiato in un lavoro nel quale sono stati valutati gli effetti di una dieta di tipo Mediterraneo sulla funzione erettile in soggetti con sindrome metabolica<sup>(33)</sup>. La composizione del regime alimentare raccomandato era: carboidrati dal 50 al 60%, proteine dal 15 al 20%, consumo totale di grassi <30%, grassi saturi <10%, e meno di 300 mg di colesterolo al giorno. Inoltre, i soggetti del gruppo d'intervento ricevevano istruzioni di consumare ogni giorno almeno 250-300 g di frutta, 125-150 g di verdura, e 25-50 g di noci, 400 g di cereali integrali (legumi, riso, mais e frumento) e di aumentare il consumo di olio d'oliva. Dopo 2 anni, gli uomini del gruppo dieta mediterranea consumavano una maggiore percentuale di calorie da grassi monoinsaturi e polinsaturi, una maggiore quantità di acidi grassi omega-3 e una quantità inferiore di grassi saturi rispetto ai soggetti del gruppo di controllo. Il consumo giornaliero di frutta, ortaggi, noci e cereali integrali, nonché il consumo di olio d'oliva erano inoltre significativamente maggiori nel gruppo di intervento. Inoltre, a 2 anni dall'inizio dello studio il numero di soggetti che avevano recuperato una soddisfacente funzione erettile era significativamente superiore nei soggetti del gruppo di intervento rispetto ai controlli. Nel gruppo d'intervento, infine, i cambiamenti nello score IIEF erano associati ad una maggiore assunzione di frutta, verdura, frutta secca, legumi e al rapporto tra i lipidi polinsaturi a saturi.

## Conclusioni

I fattori metabolici che possono favorire lo sviluppo di disfunzione endoteliale nell'uomo sono numerosi. Purtroppo questi fattori sono in costante aumento nella popolazione e sempre più spesso associati alla presenza di problemi erettivi. In un recente studio osservazionale comprendente quasi 300.000 pazienti affetti da DE negli Stati Uniti<sup>(48)</sup>, gli autori hanno dimostrato l'importante presenza di comorbidità costituite da ipertensione arteriosa (41,6%), dislipidemia (42,4%) e diabete (20,2%). Poiché alcune componenti modificabili dello stile di vita sono associate alla DE nell'uomo, il mantenimento di uno stile di vita salutare può prevenire lo sviluppo di problemi erettivi. Uno studio randomizzato e controllato ha valutato gli effetti di modifiche dello stile di vita sulla funzione erettile in 209 soggetti con DE<sup>(49)</sup>. I 104 soggetti del gruppo di intervento venivano istruiti su come perdere peso, migliorare la qualità della dieta ed implementare il livello di attività fisica, mentre ai soggetti del gruppo di

controllo venivano somministrate informazioni generali su scelte alimentari salutari e sull'aumento del tempo dedicato all'attività fisica. A 2 anni dall'inizio dello studio la funzione erettile era migliorata significativamente nel gruppo di intervento dove 58 soggetti recuperavano una funzione erettile soddisfacente rispetto ai 40 del gruppo di controllo. I vantaggiosi effetti di modifiche dello stile di vita sulla DE sono stati confermati da una recentissima meta-analisi includente studi randomizzati controllati, caratterizzati da un follow up di almeno 6 settimane<sup>(50)</sup>. Fra i 597 individui afferenti ai 4 trials clinici selezionati si osservava un significativo miglioramento della funzione erettile espressa da un cambiamento del punteggio IIEF-5. Dunque, la possibilità di migliorare significativamente la funzione erettile con la perdita di peso e l'esercizio fisico suggerisce che un corretto stile di vita rappresenta un presidio indispensabile per prevenire e combattere molte malattie croniche, inclusa la DE. La promozione di stili di vita salutari, tra cui il modello alimentare di tipo mediterraneo e l'esercizio fisico, per la prevenzione primaria tra gli individui di tutte le età, reca grandi benefici e riduce il peso delle malattie croniche, e, si spera, l'onere della DE.

## BIBLIOGRAFIA

1. NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence JAMA. 270:83-90. 1993
2. Lindau ST, Schumm LP, Laumann EO, Levinson W, O'Muirheartaigh CA, Waite LJ. A study of sexuality and health among older adults in the United States. N Engl J Med. Aug 23;357(8):762-74. 2007
3. American Heart Association Statistics Committee and Stroke statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics 2011 update: a report from the American Heart Association. Circulation. Oct 18;124(16):e426. 2011
4. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. J Urol. Jan;151(1):54-61. 1994
5. Esposito K, Giugliano D. Obesity, the metabolic syndrome, and sexual dysfunction in men. Clin Pharmacol Ther. Jul;90(1): 169-173; 2011
6. Esposito K, Giugliano F, Martedì E, Feola G, Marfella R, D'Armiento M, Giugliano D High proportions of erectile dysfunction in men with the metabolic syndrome. Diabetes Care. May;28(5):1201-3. 2005
7. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. JAMA 281: 537-44; 1999
8. Ayta IA, McKinlay JB, Krane RJ. The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences. BJU Int. Jul;84(1):50-6. 1999
9. García-Malpartida K, Mármol R, Jover A, Gómez-Martínez MJ, Solá-Izquierdo E, Victor VM, Rocha M, Sanmiguel D, Hernández-Mijares A. Relationship between erectile dysfunction and silent myocardial ischemia in type 2 diabetic patients with no known macrovascular complications. J Sex Med. Sep;8(9):2606-16; 2011
10. Bacon CG, Mittleman MA, Kawachi I, et al. Sexual function in men older than 50 years of age: results from the health professionals follow-up study. Ann Intern Med;139:161-8; 2003
11. Esposito K, Giugliano F, Di Palo C, et al. Effect of lifestyle

- changes on erectile dysfunction in obese men: a randomized trial. *JAMA*; 291: 2978-84. 2004
12. Meldrum DR, Gambone JC, Morris MA, Meldrum DAN, Esposito K, Ignarro LJ. The link between erectile and cardiovascular health: the canary in the coal mine. *Am J Cardiol*; 108: 599-606. 2011
  13. Kalter-Leibovici O, Wainstein J, Ziv A, et al. Clinical, socioeconomic, and lifestyle parameters associated with erectile dysfunction among diabetic men. *Diabetes Care*;28:1739-44; 2005
  14. Pinnock CB, Stapleton AM, Marshall VR. Erectile dysfunction in the community: a prevalence study. *Med J Aust* 1999; 171: 353-7
  15. Chung WS, Sohn JH, Park YY. Is obesity an underlying factor in erectile dysfunction? *Eur Urol* 1999; 36: 68-70
  16. Selvin E, Burnett AL, Platz EA. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in the US. *Am J Med*; 120: 151-157. 2007
  17. Agostini LCM, Netto JMB, Miranda MV, Figueiredo AA. Erectile dysfunction association with physical activity level and physical fitness in men aged 40-75 years. *Int J Impot Res*; 23: 115-121. 2011
  18. Akkus E, Kadioglu A, Esen A, Doran S, Ergen A, Anafarta K, et al. (Turkish Erectile Dysfunction Prevalence Study Group). Prevalence and correlates of erectile dysfunction in Turkey: a population-based study. *Eur Urol*; 41: 298-304, 2002
  19. Meldrum DR, Gambone JC, Morris MA, Esposito K, Giugliano D, Ignarro LJ. Lifestyle and metabolic approaches to maximizing erectile and vascular health. *Int J Impot Res*. Nov 10; 2011
  20. Van Craenenbroeck EM, Conraads VM Endothelial progenitor cells in vascular health: focus on lifestyle. *Microvasc Res*. May;79(3):184-92; 2010
  21. Esposito K, Ciotola M, Maiorino MI, Giugliano F, Autorino R, De Sio M, Jannini E, Lenzi A, Giugliano D. Circulating CD34+ KDR+ endothelial progenitor cells correlate with erectile function and endothelial function in overweight men. *J Sex Med*. Jan;6(1):107-14. 2009
  22. Senti M, Tomas M, Anglada R, Elosua R, Marrugat J, Covas MI et al. Interrelationship of smoking, paraoxinase activity, and leisure time physical activity: a population-based study. *Eur J Intern Med*; 14: 178-184. 2003
  23. Ciftci H, Yeni E, Savas M, Verit A, Celik H. Paraoxinase activity in patients with erectile dysfunction. *Int J Impot Res*; 19: 517-520. 2007
  24. Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature*; 404:635-643; 2000
  25. Fung MM, Bettencourt R, Barrett-Connor H. Heart disease risk factors predict erectile dysfunction 25 years later. *J Am Coll Cardiol*; 43:1405-11. 2004
  26. Esposito K, Giugliano F, De Sio M, et al. Dietary factors in erectile dysfunction. *Int J Impot Res*;18:370-4; 2006
  27. Esposito K, Giugliano D. The metabolic syndrome and inflammation: association or causation? *Nutr Metab Cardiovasc Dis*;14:228-32; 2004
  28. Bhagat K, Balance P. Inflammatory cytokines impair endothelium dependent dilatation in human veins in vivo. *Circulation*;96:3042-7; 1997
  29. Roberts CK, Nosratola D, Vaziri MD, Barnard J. Effect of diet and exercise intervention on blood pressure, insulin, oxidative stress, and nitric oxide availability. *Circulation*; 106: 2530-2532. 2002
  30. Bansal TC, Guay AT, Jacobson J, Woods BO, Nesto RW. Incidence of metabolic syndrome and insulin resistance in a population with organic erectile dysfunction. *J Sex Med* 2005; 2: 96-103.
  31. Corona G, Mannucci E, Fisher AD, Lotti F, Petrone L, Balercia G, Bandini E, Forti G, Maggi M Low levels of androgens in men with erectile dysfunction and obesity.. *J Sex Med*. Oct;5(10):2454-63; 2008
  32. Stanworth RD, Jones TH. Testosterone for the aging male: current evidence and recommended practice. *Clin Interv Aging*; 3: 25-44. 2008
  33. Esposito K, Ciotola M, Giugliano F, De Sio M, Giugliano G, D'armiento M, Giugliano D. Mediterranean diet improves erectile function in subjects with the metabolic syndrome. *Int J Impot Res*. Jul-Aug;18(4):405-10; 2006
  34. Cheitlin MD. Erectile dysfunction. The earliest sign of generalized vascular disease? *J Am Coll Cardiol*;43:185-6; 2004
  35. Blumentals WA, Gomez-Caminero A, Joo S, et al. Should erectile dysfunction be considered as a marker for acute myocardial infarction? *Int J Imp Res*;16:350-3; 2004
  36. Sullivan ME, Thompson CS, Dashwood MR, et al. Nitric oxide and penile erections: is erectile dysfunction another manifestation of vascular disease? *Cardiovasc Res* 43:658-65; 1999
  37. Hu FB, Willett WC. Optimal diets for prevention of coronary heart disease. *JAMA*; 288:2569-78. 2002
  38. Thricoupoulou A, Costacou T, Bamia C, et al. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med*;348:2599-608; 2003
  39. Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, et al. Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process in healthy adults. The ATTICA Study. *J Am Coll Cardiol*;44:152-8; 2004
  40. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, et al. Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA*;292:1440-6; 2004
  41. Esposito K, Giugliano D. Diet and inflammation: a link to metabolic and cardiovascular disease. *Eur Heart J*; 27:15-20; 2006
  42. Lopez-Garcia E, Schulze MB, Fung TT, et al. Major dietary patterns are related to plasma concentrations of inflammatory and endothelial dysfunction markers. *Am J Clin Nutr*;80:1029-35; 2004
  43. Schulze MB, Hoffman K, Manson JE, et al. Dietary pattern, inflammation, and incidence of type 2 diabetes in women. *Am J Clin Nutr*; 82:675-84; 2005
  44. Esposito K, Ciotola M, Sasso FC, Cozzolino D, Saccomanno F, Assaloni R et al. Effect of a single high-fat meal on endothelial function in patients with the metabolic syndrome: role of tumor necrosis factor-alpha. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007; 17: 274-279.
  45. Esposito K, Nappo F, Marfella R, Giugliano G, Giugliano F, Ciotola M et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation*; 106: 2067-2072; 2002
  46. Willett WC, Sacks F, Trichopoulou A, et al. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr*;61(Suppl 6):S1402-6; 1995
  47. Giugliano F, Maiorino MI, Bellastella G, Autorino R, De Sio M, Giugliano D, Esposito K. Adherence to Mediterranean diet and erectile dysfunction in men with type 2 diabetes. *J Sex Med*. May;7(5):1911-7; 2010
  48. Seftel AD, Sun P, Swindle R. The prevalence of hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus and depression in men with erectile dysfunction. *J Urol*. Jun;171(6 Pt 1):2341-5. 2004
  49. Esposito K, Ciotola M, Giugliano F, Maiorino MI, Autorino R, De Sio M, Giugliano G, Nicoletti G, D'Andrea F, Giugliano D. Effects of intensive lifestyle changes on erectile dysfunction in men. *J Sex Med*. 2009 Jan;6(1):243-50.
  50. Gupta BP, Murad MH, Clifton MM, Prokop L, Nehra A, Kopecky SL. The effect of lifestyle modification and cardiovascular risk factor reduction on erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. Nov 14;171(20):1797-803; 2011

## L'uso di tecnologie alimentari per la produzione di alimenti funzionali utili nella prevenzione e terapia del diabete tipo 2



R. Giacco<sup>1</sup>, G. Costabile<sup>2</sup>, M. Vitale<sup>1</sup>, B. De Giulio<sup>2</sup>

rgiacco@isa.cnr.it

<sup>1</sup> Istituto di Scienze dell'Alimentazione del CNR- Avellino, <sup>2</sup> Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale dell'Università degli Studi "Federico II" di Napoli

**Parole chiave:** Diabete, Alimento Funzionale, Indice glicemico, Cereali integrali, Tecnologie alimentari  
**Key words:** Diabetes, Functional Food, Glycemic index, Whole grains, Food Technologies

Il Giornale di AMD, 2012;15:75-83

### Riassunto

Negli ultimi anni un notevole impulso allo sviluppo degli alimenti funzionali è stato dato dai risultati delle ricerche scientifiche che legano il consumo di alcuni alimenti o pattern alimentari ad un ridotto rischio di sviluppare le malattie cronico-degenerative. Tutto ciò ha contribuito a cambiare il significato di alimento che non è più, quindi, inteso solo come fonte di energia e veicolo di nutrienti essenziali per l'organismo, ma anche come strumento in grado di influenzare beneficamente alcune funzioni biologiche e/o il rischio di sviluppo di malattie.

Il mercato offre diversi tipi di alimenti funzionali: convenzionali e modificati. I primi sono quelli che contengono naturalmente componenti con effetti benefici per la salute. Un esempio interessante è rappresentato dai cereali integrali le cui componenti (fibre, oligosaccaridi, minerali, vitamine e molecole antiossidanti) migliorano diverse funzioni biologiche riducendo il rischio di sviluppo del diabete tipo 2 (DM2). Gli alimenti modificati sono, invece, quelli resi funzionali attraverso processi tecnologici che arricchiscono o aggiungono all'alimento di uno o più componenti con effetti benefici, rimuovono dall'alimento uno o più componenti con effetti negativi, sostituiscono un componente con un altro con effetti benefici o migliorano la biodisponibilità di alcune molecole. In particolare, nella prevenzione e terapia del DM2 tra gli alimenti funzionali di interesse possiamo annoverare quelli diretti al miglioramento dell'ambiente intestinale (prebiotici, probiotici e/o simbiotici); infatti, le più recenti evidenze scientifiche suggeriscono che l'alterazione della flora batterica intestinale è coinvolta sia nello sviluppo dell'obesità che della sindrome metabolica, importanti fattori di rischio per tale patologia. Un'altra categoria di alimenti funzionali, utili nel trattamento del DM2, è rappresentata dagli alimenti a basso indice glicemico il cui consumo migliora il controllo glicemico e la sensibilità insulinica nei pazienti diabetici ed aiuta a prevenire lo sviluppo della malattia nella popolazione generale. Infine, particolarmente interessanti risultano gli alimenti funzionali con proprietà ipocolesterolemizzante, che contribuiscono a ridurre notevolmente il rischio cardiovascolare che nel paziente diabetico è maggiore rispetto alla popolazione generale.

A fronte di un buon numero di alimenti funzionali presenti sul mercato, ad oggi solo pochi di essi hanno ottenuto il conferimento di un "Health Claim" per l'assenza di evidenze scientifiche sufficienti basate su studi d'intervento sull'uomo. D'altra parte, gli alimenti funzionali rappresentano anche una sfida per l'industria alimentare che è chiamata ad implementare e/o sviluppare tecnologie innovative utili per la creazione di nuovi alimenti che, oltre ad avere proprietà salutistiche esaltate, abbiano anche proprietà organolettiche migliori così da poter essere consumati nella dieta abituale.

### Summary

In the last two decades the results of epidemiological studies linking the consumption of some foods and/or dietary patterns with a low risk to develop chronic-degenerative diseases increased the interest in functional foods. In fact, the meaning attributed to food has changed: it is considered not only a source of energy and nutrients, but also as having beneficial properties for some biological functions and/or its role in preventing some diseases. The market offers a variety of functional foods, both conventional and modified. The former are those that contain natural components with beneficial properties for human health. An interesting example is provided by whole grain cereals whose components (fiber, oligosaccharides, minerals, vitamins and antioxidant molecules) improve several biological functions that reduce the risk to develop type 2 diabetes. Modified functional foods, on the other hand, have undergone technological modifications consisting in the enrichment or addition of components with beneficial properties, removal of component with dangerous properties, substitution of components with beneficial effects or that improve bioavailability of some molecules. Functional foods for type 2 diabetes have a role in improving the intestinal habitat (prebiotics, probiotics and/or symbiotics) since recent scientific evidences suggests that the abnormalities of the intestinal bacterial flora are involved in the development of obesity and metabolic syndrome. Another category is represented by food with a low glycemic index whose consumption improves blood glucose metabolism and insulin sensitivity in patients with diabetes, and reduces the risk to develop such disease in the general population.

Finally, functional foods with cholesterol lowering properties contribute to lower cardiovascular risk in diabetic patients, who are at greater risk for this condition than the general population.

Although several functional foods are available on the market, only a few have a "health claim" due to scant scientific evidence based on human interventions studies. Functional foods represent a challenge for food industry, which needs to implement and/or develop innovative technologies to create new foods with improved healthy properties, but also with better organoleptic properties that would favour its every day consumption.

### Introduzione

L'interesse nei confronti degli alimenti funzionali è fortemente aumentato nelle ultime due decadi, soprattutto in nord America, grazie alla capacità mostrata da alcuni alimenti di influenzare beneficamente i parametri metabolici e le malattie cronico-degenerative quali il

Tabella 1. Alimenti, nutrienti e modelli alimentari associati al rischio di sviluppo del diabete tipo 2.

	Rischio ↑	Grado di evidenza	Rischio ↓	Grado di evidenza
ALIMENTI	Bevande zuccherate	++	Cereali integrali	++
	Carne rossa e processata	++	Caffè e tea	++
	Olio e margarine idrogenate	+	Latte e derivati a basso contenuto in grassi	++
	Uova	+	Frutta, verdura, Legumi	+
			Consumo moderato di alcool	+
			Nocciole (donne)	+
NUTRIENTI	Acidi grassi saturi	+	Fibre	++
	Acidi grassi trans	+	Acidi grassi insaturi	++
			Antiossidanti	+
			Magnesio	+
MODELLO ALIMENTARE	Alto Indice Glicemico	++	Basso Indice Glicemico	+
	Pattern Dieta occidentale	++	Dieta Mediterranea	+++
			Dieta a basso contenuto in grassi	+++

Rischio: ↑ = aumentato; ↓ = diminuito.

Grado di evidenza dagli studi epidemiologici prospettici e trial clinici = +++ Alto; ++ Moderato; + Ragionevole.

diabete tipo 2 (DM2), le malattie cardiovascolari (MCV) ed alcuni tipi di neoplasie.

I risultati di numerosi studi epidemiologici e clinici concordano, ad esempio, nell'indicare che il consumo di bevande zuccherate, carne rossa, insaccati, grassi saturi e *trans* è strettamente connesso ad un aumentato rischio di sviluppare il diabete tipo 2<sup>(1,2)</sup>. Al contrario, il consumo di cereali integrali, legumi, frutta, verdure, nuts (frutta secca con guscio o nocciole), tè e caffè è associato ad un ridotto rischio<sup>(3-5)</sup> (Tabella 1). È noto anche che la combinazione di questi alimenti in un modello alimentare quale quello mediterraneo, o cosiddetto "prudenziante", risulta ancora più efficace nel prevenire questo tipo di patologia rispetto all'approccio del singolo alimento<sup>(6)</sup>, in quanto la loro sinergia massimizza l'effetto su tutti i meccanismi coinvolti nel processo di prevenzione del DM2 quali: la diminuzione del peso corporeo, la migliorata sensibilità insulinica, la riduzione dello stress ossidativo e dell'infiammazione subclinica. Si può quindi affermare che gli alimenti il cui consumo è associato ad un più basso rischio di sviluppare DM2, oltre ad essere una fonte di nutrienti essenziali per la vita contengono, di fatto, altre componenti (es: fibre vegetali, oligosaccaridi, fitosteroli, oligominerali, vitamine e varie molecole ad attività antiossidante) capaci di influenzare in modo benefico numerose funzioni dell'organismo, indipendentemente dal loro valore nutrizionale e che, perciò, li rendono "funzionali" per la prevenzione e il trattamento del DM2.

Negli ultimi due decenni, grazie ad evidenze di questo tipo, il significato di alimento è andato via via cambiando: il cibo non è, infatti, più inteso solo come fonte di energia e veicolo di nutrienti essenziali per l'organismo, ma rappresenta oramai un vero e proprio mezzo per raggiungere uno stato di benessere, il cosiddetto

"wellness". Da tutto ciò è derivato un aumentato interesse per gli alimenti funzionali a cui hanno, però, contribuito non solo i risultati di ricerche scientifiche, che legano la dieta allo sviluppo di malattie croniche, ma anche un maggiore coinvolgimento del consumatore nel controllare la propria salute, l'aumento dei costi sanitari, l'elevata competitività del mercato degli alimenti, la nuova legislazione che regola gli alimenti e l'avanzamento delle tecnologie quali la biotecnologia.

## Definizione di "alimento funzionale"

Negli Stati Uniti la categoria dei cosiddetti alimenti funzionali non è soggetta ad una normativa da parte dell'American Food and Drug Administration (FDA)<sup>(7)</sup>, pertanto il termine "alimento funzionale" non è giuridicamente valido ed è utilizzato solo nel marketing. Non esiste, perciò, una definizione universale e univoca di "alimento funzionale" ma, piuttosto, è possibile trovarne diverse, quali quelle proposte dall'American Dietetic Association (ADA)<sup>(8)</sup>, dall'International Food Information Council (IFIC)<sup>(9)</sup> o ancora dall'Institute of Food Technologists (IFT)<sup>(10)</sup>. Tutte queste definizioni, al di là di piccole differenze, specificano, però, che un alimento per essere considerato "funzionale" oltre a soddisfare le esigenze nutrizionali deve possedere ulteriori proprietà benefiche per l'organismo.

Per quanto riguarda invece l'Europa, l'European Commission Concerted Action on Functional Food Science in Europe (FUFOSE)<sup>(11)</sup> definisce un alimento "funzionale" solo qualora sia dimostrato con sufficiente chiarezza il suo effetto positivo su una o più funzioni dell'organismo, in maniera tale da essere rilevante per il miglioramento dello stato di salute e/o nella riduzione del rischio di malattie, indipendentemente dal suo

effetto nutrizionale. Inoltre, deve poter esercitare i suoi effetti per le quantità normalmente consumate con la dieta. Quest'ultima caratteristica distingue l'alimento funzionale dal nutraceutico, col quale spesso viene confuso e che per definizione esibisce i suoi effetti in dosi di gran lunga superiori a quelle abitualmente assunte con la dieta, cioè per dosi farmacologiche e non necessariamente all'interno dell'alimento. In effetti, i nutraceutici, anch'essi divenuti particolarmente famosi negli ultimi anni, a differenza degli alimenti funzionali sono delle vere e proprie preparazioni farmaceutiche (pillole, capsule, opercoli, ecc) contenenti principi attivi presenti naturalmente negli alimenti, ma estratti, purificati, concentrati e, pertanto, dosabili.

### Categorie di alimenti funzionali

Esistono diverse tipologie di "alimenti funzionali", ma sostanzialmente essi possono essere suddivisi in alimenti convenzionali e alimenti modificati. Esempi di alimenti convenzionali sono: i cereali integrali, i nuts, la soia, i pomodori etc., in quanto in essi i componenti con effetti positivi sono già naturalmente presenti. Gli alimenti modificati sono quelli in cui è la tecnologia a rendere un alimento funzionale arricchendolo o addizionandolo di uno o più componenti con effetti benefici, oppure rimuovendo dall'alimento uno o più componenti con effetti negativi (es: proteine allergizzanti, latte delattosato), oppure sostituendo un componente con un altro con effetti benefici o migliorando la biodisponibilità di alcune molecole con un potenziale beneficio per la salute.

Un esempio particolarmente interessante di alimento funzionale convenzionale è rappresentato dai cereali integrali; tra questi quello più consumato nel mondo è certamente il frumento, principale fonte di energia

nell'alimentazione umana. Il frumento, come altri cereali destinati al consumo umano, può essere utilizzato sia nella forma integrale che in quella raffinata.

In particolare, nei consumatori di cereali integrali è stato osservato un più basso rischio di sviluppare il DM2 rispetto a quelli che consumano cereali raffinati. Per poter spiegare i meccanismi che sono alla base di tale osservazione bisogna innanzitutto comprendere a pieno ciò che succede durante il processo di raffinazione della cariosside, la cui struttura è riportata in Figura 1. Essa è formata da tre diversi strati:

- 1) la parte più esterna, è formata dal pericarpo, dallo spermoderma e dal perisperma; essa è conosciuta più comunemente come *crusca* e costituisce l'involucro esterno del chicco; tale strato è ricco di fibre, vitamine del gruppo B, fitonutrienti (flavonoidi, indoli), antiossidanti, sali minerali e contiene anche una piccola quantità di proteine;
- 2) la parte intermedia, la più importante ai fini alimentari, è costituita dall'endosperma. Essa a partire dalla periferia è composta dallo strato aleuronico, costituito da cellule monostratificate ricche di proteine ad elevato valore biologico, lipidi, vitamine, sali minerali ed enzimi; al centro è presente l'endosperma amilifero, conosciuto anche come mandorla farinosa o albume, con cellule contenenti granuli di amido e proteine di riserva che costituiscono una specie di cemento attorno ai granuli. Questa parte della cariosside è ricca di amido e proteine ma povera di micronutrienti;
- 3) la parte più interna è rappresentata dall'embrione o germe, separato dall'endosperma grazie alla presenza di un rivestimento esterno detto scutello. Essa è ricca di lipidi e proteine, di minerali (Fe, Zn), vitamine del gruppo B, fitosteroli, antiossidanti e vitamina E (Figura 1)<sup>(12)</sup>.

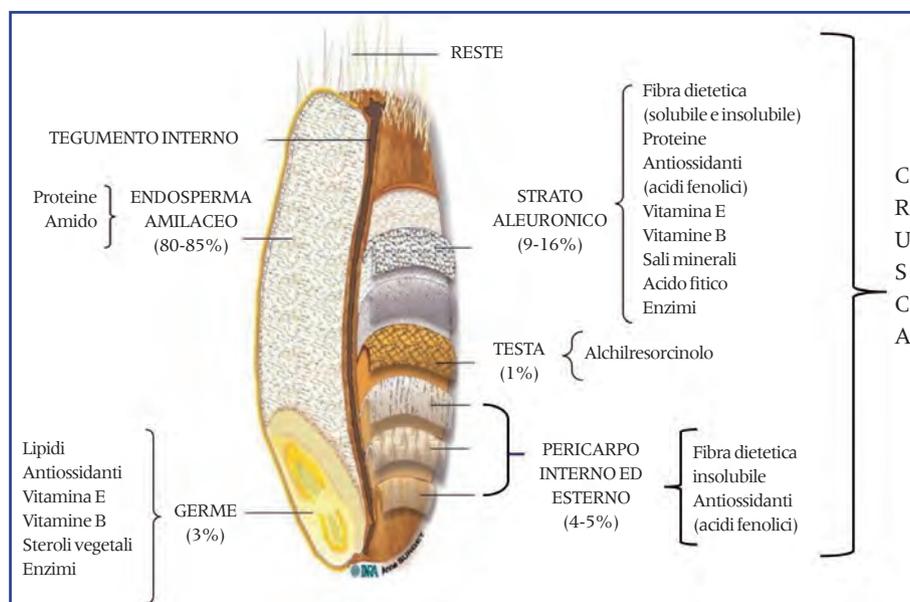


Figura 1. Struttura della cariosside di frumento.

**Tabella 2.** Possibili meccanismi d'azione di alcuni componenti funzionali dei cereali integrali.

Componenti	Antiossidante	Inibitore crescita tumori	Modulatori enzimi	Lipidi	Azione intestinale	Azione ormonale
Fibre			x	x	x	x
Oligosaccaridi			x	x	x	
Flavonoidi	x	x	x			
Fenoli	x	x	x			
Fitoestrogeni	x	x				x
Inibitori proteasi		x				
Saponine		x				
Selenio	x	x				
Tocoferoli	x		x			
Zinco	x					

Durante il processo di raffinazione, il cereale viene frantumato e deprivato della crusca e del germe per produrre la cosiddetta “farina di cereale raffinato”. Qualora le componenti della crusca e del germe non vengano rimossi, la farina ottenuta è definita “farina di cereale integrale”. Pertanto, il processo di raffinazione depaupera il cereale di molti nutrienti e costituenti biologicamente attivi quali fibre, oligosaccaridi, vitamine, minerali, fitosteroli, fitoestrogeni e polifenoli. Infatti, le farine di cereali raffinati contengono circa il 78% in meno di fibra totale ed oltre il 50% in meno di minerali e vitamine. Per quanto riguarda i polifenoli, la farina raffinata contiene il 91% in meno di acido ferulico, il 51% in meno di betaina e il 78% in meno di alkilresorcinolo<sup>(13)</sup>. Esistono evidenze sperimentali che dimostrano come i componenti rimossi dal processo di raffinazione siano in grado di regolare diverse funzioni dell'organismo (Tabella 2)<sup>(12,13)</sup>.

È noto, infatti, che la fibra vegetale modula alcuni enzimi digestivi, riduce l'assorbimento dei grassi e rallenta quella dei carboidrati con effetti positivi sia sul profilo lipidico che su quello glicidico. Essa, inoltre, migliora la peristalsi intestinale e stimola la crescita selettiva di una flora batterica colica che produce acidi grassi a corta catena (SCFA): acetato, propinato e butirato. Questi, agendo su diversi organi con meccanismi multipli, sono in grado di preservare la mucosa del colon, contrastare l'infiammazione subclinica e migliorare la sensibilità insulinica. Inoltre, gli SCFA prodotti dalla flora batterica influenzano i depositi di grasso corporeo inviando segnali di sazietà ai nuclei ipotalamici deputati alla regolazione del senso della fame e sazietà, e inibendo così l'introduzione del cibo. Questo meccanismo contribuisce, ad esempio, alla prevenzione del sovrappeso/obesità, un importante fattore di rischio di DM2 e MCV<sup>(14)</sup>.

I polifenoli, i flavonoidi, le vitamine e alcuni minerali quali selenio e zinco posseggono spiccate proprietà antiossidanti, chemio-preventive e infine di regolazione ormonale come nel caso dei fitoestrogeni (Tabella 2)<sup>(13)</sup>.

Pertanto, il più basso rischio di sviluppare il DM2 osservato nei consumatori di cereali integrali rispetto a quelli che consumano cereali raffinati dipende dalla capacità della fibra, dei polifenoli, dei fitoestrogeni, degli steroli e degli oligoelementi di migliorare la resistenza insulinica, il fattore patogenetico del DM2. Probabilmente tutti questi componenti agiscono con meccanismi differenti ma l'effetto è sinergico.

## Tecnologie alimentari applicate ai cereali: vantaggi e svantaggi

Le evidenze scientifiche suggeriscono che il processo di raffinazione del frumento rappresenta un esempio di tecnologia alimentare svantaggiosa per la salute dell'uomo, di conseguenza esse hanno stimolato l'interesse dei ricercatori, sia in campo medico che nel settore delle tecnologie alimentari, ad investigare i meccanismi d'azione attraverso i quali il consumo di cereali integrali produce effetti benefici e a sviluppare tecniche innovative che, piuttosto, preservino quanto più possibile i componenti funzionali dei prodotti integrali.

Tale interesse ha portato alla realizzazione di un progetto europeo, HealthGrain, il cui scopo è stato quello di migliorare il valore nutrizionale e i benefici per la salute dei cereali integrali e di ottimizzarne l'uso nella dieta; a tale fine sono state studiate le qualità organolettiche degli alimenti a base di cereali e messe a punto nuove tecnologie per rendere possibile la produzione di alimenti che contengano le componenti dei cereali utili alla salute. Nell'ambito di tale progetto è stato, ad esempio, sviluppato un metodo di peeling della carioside di frumento più soft rispetto a quello tradizionale. Questo peeling elimina solo lo strato più esterno del pericarpo per cui la farina integrale, così ottenuta, ha un contenuto maggiore rispetto a quella tradizionale del 37% in acido folico, del 59% in colina, del 43% in tocoli e dell'89% in alkilresorcinolo (dati non pubblicati). Questo è un tipico esempio di tecnologia che è in grado di preservare i componenti funzionali presenti naturalmente nei cereali.

## Alimenti funzionali e loro target

Gli alimenti funzionali possono agire su diversi bersagli; il segmento più ampio del mercato dei prodotti funzionali in Europa, Giappone e Australia è sicuramente rappresentato da quelli diretti al miglioramento dell'ambiente intestinale, ma numerosi sono anche quelli che agiscono migliorando il metabolismo glicidico e quello lipidico.

### Intestino

Appartengono a questa prima categoria i prebiotici, i probiotici e i simbiotici.

Il “*prebiotico*” è un componente o un ingrediente alimentare che è fermentato dalla flora batterica inte-

stinale ed è in grado di indurre la crescita selettiva di uno o più ceppi batterici con effetti positivi sulla salute dell'uomo. Il "probiotico" è un microrganismo vivo e vitale che, se ingerito in quantità sufficienti, ha effetti positivi sulla salute dell'uomo, mentre il "simbiotico" è costituito da una miscela di elementi prebiotici e probiotici, in cui viene migliorata la sopravvivenza e l'attecchimento nel tratto gastrointestinale dei microrganismi vivi ingeriti.

I **prebiotici** utilizzati nell'industria alimentare sono polimeri del fruttosio con legami 2-1 $\beta$  glucosidici che non possono essere idrolizzati dagli enzimi digestivi dell'uomo e raggiungono, pertanto, indigeriti il colon dove sono fermentati dalla flora batterica intestinale ad acidi grassi a corta catena. I prebiotici in base al grado di polimerizzazione sono classificati in:

**Frutto-oligosaccaridi** (FOS), sono una classe di polimeri del fruttosio a corta catena – costituiti da una molecola di Glucosio e almeno 2 di fruttosio (GF<sub>n</sub>) fino ad massimo di 4 molecole (DP-4) – e sono sintetizzati dal saccarosio;

**Oligofruttosio** (OFS), è un polimero del fruttosio (Fn) con un massimo di 10 unità ed è prodotto dall'idrolisi parziale dell' inulina;

**Inulina**, è un polimero a lunga catena (DP  $\geq$ 10) che è ottenuto da diverse fonti vegetali mediante estrazione acquosa e non è sottoposto ad ulteriori processi (miscela di GF<sub>n</sub> e Fn);

**Inulina HP**, è un polimero a lunga catena, ad alto peso molecolare, in cui i polimeri di fruttosio con DP <10 unità sono stati rimossi (miscela di GF<sub>n</sub> e Fn)<sup>(15)</sup>.

I FOS, l'OFS e l'inulina sono molecole altamente solubili in acqua, non viscose, inodori, con un potere dolcificante pari al 30-50% rispetto al saccarosio; grazie a queste caratteristiche esse sono utilizzate in parziale sostituzione del saccarosio nell'industria alimentare, in particolare nei prodotti da forno. L'inulina HP è caratterizzata, invece, da una bassa solubilità in acqua per cui se miscelata all'acqua o al latte forma microcristalli che conferiscono un aspetto cremoso alla miscela; essa è, pertanto, utilizzata nell'industria alimentare in sostituzione dei grassi per la produzione di creme spalmabili a basso contenuto in grassi.

Esiste un'ampia evidenza scientifica che il consumo quotidiano di 10-20 g di prebiotici è in grado di indurre la crescita selettiva di bifido batteri e lattobacilli, di incrementare il volume delle feci, incrementare il numero di evacuazioni, produrre SCFA e di stimolare la sintesi di immunoglobuline. Grazie a questi meccanismi il consumo abituale di prebiotici regolarizza l'alvo, aumenta la resistenza dell'intestino alle infezioni da parte di batteri patogeni, aiuta a prevenire e curare le malattie infiammatorie dell'intestino e riduce il rischio di sviluppo del cancro del colon retto<sup>(16-19)</sup>. Ulteriori benefici del consumo di prebiotici sono: l'incremento dell'assorbimento di alcuni minerali (Ca, Mg, Zn, Fe) e l'aumento della sintesi di vitamina B<sup>(20)</sup>. Meno chiari sono, invece,

i benefici del consumo abituale di prebiotici sulla sensibilità insulinica suggerita da alcuni studi d'intervento, ma non in tutti confermata. Le evidenze sperimentali su modelli animali suggeriscono che l'effetto benefico dei prebiotici sulla sensibilità insulinica e sul rischio di DM2 sia mediato in larga parte da un ridotto incremento ponderale. Questa ipotesi necessita di essere verificata con ulteriori studi d'intervento che siano adeguati per grandezza del campione e per durata dell'intervento. Al momento, il consumo di alimenti funzionali arricchiti e/o addizionati in prebiotici nel contesto di una dieta corretta può, comunque, essere raccomandato sia alla popolazione generale che ai pazienti affetti da diabete sulla base degli effetti positivi sull'intestino consistentemente dimostrati nei trial clinici.

Il **probiotico** è un microrganismo vivo e vitale, generalmente del gruppo dei batteri lattici. La selezione dei ceppi avviene in base alle seguenti caratteristiche: habitat nell'intestino umano; stabilità nei confronti della bile, degli acidi, degli enzimi e dell'ossigeno; capacità di adesione alla mucosa intestinale; capacità di colonizzare il tratto gastrointestinale umano; produzione di sostanze antimicrobiche ed infine dimostrata efficacia e sicurezza. Recentemente si è preso in considerazione, come ulteriore criterio di selezione, anche la capacità di fermentare oligosaccaridi e particolarmente FOS (prebiotici). Tale carattere può conferire un vantaggio competitivo nei confronti della popolazione microbica intestinale.

I probiotici vengono addizionati principalmente a yogurt, lattici fermentati e formaggi, ma sono allo studio altri alimenti arricchiti, quali gelati, prodotti spalmabili e a base di carne. Un aspetto di grande importanza degli alimenti funzionali a base di probiotici, alla luce della normativa relativa all'etichettatura e alle informazioni al consumatore, riguarda la capacità di sopravvivere ai processi tecnologici e in particolare alle fasi di preparazione e conservazione e al numero minimo di cellule probiotiche utili. In effetti la sopravvivenza ai processi tecnologici è stata fino ad ora presa in considerazione solo sporadicamente, anche se tale caratteristica costituisce il fattore limitante per la realizzazione di prodotti commerciali quali i formaggi e i lattici fermentati, per i quali è necessario stabilire e garantire un'appropriate shelf life, ossia un adeguato intervallo di tempo entro il quale si può garantire che le proprietà funzionali dichiarate non si riducano al di sotto di un livello di accettabilità predefinita.

A questo proposito non ci sono al momento informazioni esaurienti riguardanti il numero minimo di cellule probiotiche da ingerire per ottenere un effetto significativo sulle diverse categorie di consumatori. Tuttavia, pur nella grande variabilità, sia nella letteratura che nella pratica si fa riferimento a valori "raccomandati".

Pertanto, le problematiche tecnologiche legate a questi alimenti funzionali riguardano prevalentemente la salvaguardia della vitalità cellulare durante il processo produttivo e durante lo stoccaggio. Tra le tecnolo-

gie che sono state messe a punto per prolungare la vita delle cellule si può ricordare la **microincapsulazione in matrici protettive**<sup>(21, 22)</sup>.

Combinando insieme prebiotici e probiotici in un unico alimento si ottiene un **"alimento simbiotico"**, il cui beneficio atteso è quello di migliorare sia la sopravvivenza dei ceppi batterici nel passaggio per il tratto gastrointestinale superiore che l'attecchimento di tali microrganismi nel colon<sup>(23, 24)</sup>.

Il grado di evidenza scientifica che sta alla base dei claims attribuiti ai pro e prebiotici è variabile e probabilmente inferiore alle attese, in gran parte a causa di una mancanza di studi e di una scarsa definizione dei microrganismi e degli ingredienti impiegati nella sperimentazione clinica e biologica.

Alla luce delle recenti evidenze che suggeriscono che la flora batterica intestinale può essere coinvolta nello sviluppo dell'obesità e della sindrome metabolica, il mercato dei prodotti funzionali diretti al miglioramento dell'ambiente intestinale è destinato, comunque, a crescere. Infatti, alcuni studi hanno dimostrato che queste patologie sono associate ad alterazioni profonde del microbioma e l'induzione della sindrome metabolica attraverso trapianti di contenuto dell'intestino distale rafforza l'importanza della flora intestinale nella patogenesi di questa malattia. Tuttavia molte delle conoscenze in questo settore sono basate su studi in animali, pertanto, la loro rilevanza biologica richiede ulteriori studi da effettuare nell'uomo<sup>(25, 26)</sup>.

## Metabolismo glicidico

Studi osservazionali hanno mostrato che l'indice glicemico (IG), indicatore dell'abilità dei carboidrati di incrementare la glicemia, è direttamente associato con il rischio di sviluppare DM2<sup>(27, 28)</sup> e coronaropatia<sup>(29)</sup>. Pertanto, gli alimenti a basso IG possono essere considerati come una classe di alimenti funzionali con effetti protettivi nei confronti sia del DM2 che della malattia coronarica.

Diversi fattori possono contribuire a ridurre l'IG degli alimenti ricchi in carboidrati, prima di tutto il contenuto in fibre viscosi e in prebiotici (inulina, FOS etc.), il tipo di amido (rapporto amilosio/amilopectina, Amido Resistente), la struttura fisica dell'alimento e il tipo di lievitazione<sup>(30)</sup>.

L'avena è tra i cereali quello più ricco in  $\beta$ -glucano, una fibra solubile altamente viscosa, in grado di ridurre l'influenza dell'alimento sulla glicemia postprandiale con effetti benefici sul metabolismo glicidico. Questo effetto è legato ad alcune caratteristiche delle fibre solubili: tra queste la viscosità sicuramente riveste un ruolo rilevante in quanto, rallentando lo svuotamento gastrico, la digestione e l'assorbimento dei nutrienti nell'intestino, limita l'incremento glicemico postprandiale. È stato, infatti, dimostrato che l'arricchimento con frazioni di fibra d'avena di cereali della prima colazione, ottenuti per un processo di estrusione, è in grado di determinare nei pazienti diabetici tipo 2 una riduzione della risposta glicemica variabile dal 33 al 62%<sup>(31)</sup>.

L'aggiunta di  $\beta$ -glucano o altre fibre viscosi a prodotti alimentari è, pertanto, divenuta una pratica fre-

quente nell'industria alimentare poiché permette di allargare il ventaglio di alimenti a basso IG disponibili sul mercato. È da sottolineare, però, che gli alimenti particolarmente arricchiti in fibre non sono molto palatabili e che più la fibra è viscosa meno l'alimento è appetibile, pertanto, l'aggiunta di fibre viscosi non può oltrepassare una certa soglia.

Un altro modo per ridurre l'IG degli alimenti senza interferire con la palatabilità dell'alimento è la sostituzione parziale del glucosio con il fruttosio, che ha un IG di 29% rispetto al glucosio il cui IG è di 84%. Tuttavia, anche tale sostituzione va effettuata con moderazione in quanto il fruttosio, a dosi elevate, ha effetti negativi sul metabolismo dei lipidi, poiché incrementa sia la trigliceridemia che i livelli di colesterolo-LDL. L'utilizzo simultaneo dei due approcci precedentemente descritti, ovvero l'incremento della quantità di  $\beta$ -glucano (+3.6g/50g di CHO) e la sostituzione di 15g di saccarosio con 15 g di fruttosio, consente di ridurre l'IG di un alimento, che così passa dal 86% al 52%. L'entità di tale decremento, pari a circa il 40%, è clinicamente significativa<sup>(32)</sup>.

Questo esempio indica come agendo sulle quantità di uno o più ingredienti si può realizzare un alimento funzionale con proprietà benefiche sul metabolismo glicidico ed insulinico e con una palatabilità tale da poter essere consumato nella dieta di tutti i giorni.

Un'altra strategia per ridurre l'IG degli alimenti consiste nell'utilizzare tecnologie in grado di modificare la digeribilità dell'amido, ad esempio quella adoperata per produrre il riso parboiled (Tabella 3). Questa tecnologia consiste nel sottoporre i chicchi di riso ad un trattamento con vapore ad alta pressione in grado di portare alla formazione di uno strato esterno di amido retrogradato, anche noto come amido resistente, in quanto capace appunto di resistere all'idrolisi da parte dell'amilasi dell'intestino umano. Tutto ciò si traduce in una diminuita abilità da parte dell'amido retrogradato di incrementare la glicemia; ne consegue, quindi, che il riso parboiled rispetto al riso sovrappunto ha un IG più basso. Nel caso della pasta, invece, l'IG è circa del 35-40% più basso di quello del pane bianco a causa del processo di estrusione che è applicato agli impasti. L'estrusione, infatti, è in grado di strutturare le proteine dell'impasto (gliadina) in un reticolo proteico insolubile in acqua nelle cui maglie è inglobato l'amido, reso, così, meno accessibile all'idrolisi da parte delle amilasi intestinali con conseguente rallentamento della digestione ed abbassamento dell'IG (Tabella 3).

L'importanza che la struttura fisica di un alimento ha nel determinare l'IG è ampiamente dimostrata da un nostro studio che ha valutato l'IG degli gnocchi di patate rispetto a quello del pane e di altri alimenti a base di farina di frumento lievitati, quali la pizza e il pane tostato. A parità di contenuto in carboidrati disponibili, in fibre, in amido resistente e viscosità, gli gnocchi di patate evocano una risposta glicemica del 30% più

Tabella 3. Esempi di processi tecnologici in grado di modificare la digeribilità dell'amido.

Alimento	Processo tecnologico
Riso parboiled	Trattamento con vapore ad alta pressione dei chicchi integrali con formazione di amido retrogradato o amido resistente all'idrolisi.
Spaghetti	L'estrusione dell'impasto è in grado di strutturare le proteine (gliadina) in un reticolo proteico insolubile in acqua, nel quale l'amido resta inglobato ed è reso meno accessibile all'idrolisi.
Pane a lievitazione acida	Utilizzo di starter quali <i>Lactobacillus plantarum</i> P1, <i>L. plantarum</i> DC400, <i>L. brevis</i> P2, etc. La fermentazione dei batteri lattici produce acidi organici (lattico e acetico) che abbassano il pH dell'impasto, incrementano la formazione di amido resistente e, parallelamente, rallentano l'idrolisi dell'amido.

bassa rispetto a quella del pane bianco, del pane tostato e della pizza. Il più basso IG degli gnocchi è attribuibile alla diversa struttura fisica dell'alimento. Infatti, alla microscopia elettronica il pane bianco e gli altri alimenti lievitati presentano una struttura ricca di vacuoli, in cui i granuli di amido sono circondati da bolle di gas e, quindi, facilmente accessibili dalle amilasi; al contrario, quella degli gnocchi è compatta, con i granuli di amido strettamente aggregati alle proteine e, quindi, meno accessibili agli enzimi amilolitici (Figura 2)<sup>(33)</sup>.

Un altro processo in grado di ridurre l'IG è quello utilizzato per la produzione di pane a lievitazione acida, realizzata con starter quali *Lactobacillus plantarum* P1, *L. plantarum* DC400 e *L. brevis* P2 piuttosto che *Saccharomyces Cerevisiae*. In questo caso la fermentazione dei batteri lattici produce acidi organici (lattico e acetico) che ab-

bassano il pH dell'impasto e incrementano la formazione di amido resistente con conseguente riduzione dell'IG<sup>(34)</sup>. Se, ad esempio, alla lievitazione a fermentazione acida si associa l'utilizzo di una farina arricchita in fibre viscoso, quale la fibra d'avena ricca in  $\beta$ -glucano, è possibile ottenere un pane con un IG ridotto del 25% rispetto a quello di un pane con lievitazione convenzionale e senza aggiunta di fibra viscosa. Infatti, l'aggiunta di  $\beta$ -glucano contribuisce con la viscosità a rallentare ulteriormente l'idrolisi dell'amido<sup>(34)</sup>. Inoltre, sia le caratteristiche reologiche di questo tipo di pane quali volume, massa e struttura che le proprietà sensoriali, risultano quasi tutte superiori a quelle del pane convenzionale. Giaché nella maggior parte dei paesi europei il pane costituisce la principale fonte di carboidrati, l'inclusione nella dieta di un pane con IG più basso presenta indubbi vantaggi metabolici nell'ambito di una strategia di popolazione indirizzata alla prevenzione del DM2 e della MCV.

Nonostante numerose evidenze scientifiche supportino la capacità delle fibre viscoso di ridurre l'IG degli alimenti e quindi il rischio di sviluppo di malattie cronico-degenerative, l'FDA ha riconosciuto un "Health Claim" alle fibre di avena e di psyllium (FDA, 1997)<sup>(35)</sup> basandosi solo sulle loro dimostrate capacità di ridurre i livelli plasmatici di colesterolo, ma non per i benefici sulla glicemia. Pertanto, è di fondamentale interesse produrre ulteriori evidenze scientifiche che supportino l'importanza delle fibre viscoso nel migliorare non solo il metabolismo lipidico, ma anche quello glicidico ed insulinico, e che inducano l'industria ad investire in nuove biotecnologie per la produzione di alimenti funzionali a basso IG, con riconosciuti benefici per la salute dell'uomo, ed ampliare così la gamma di tali prodotti fruibili da parte dei consumatori.

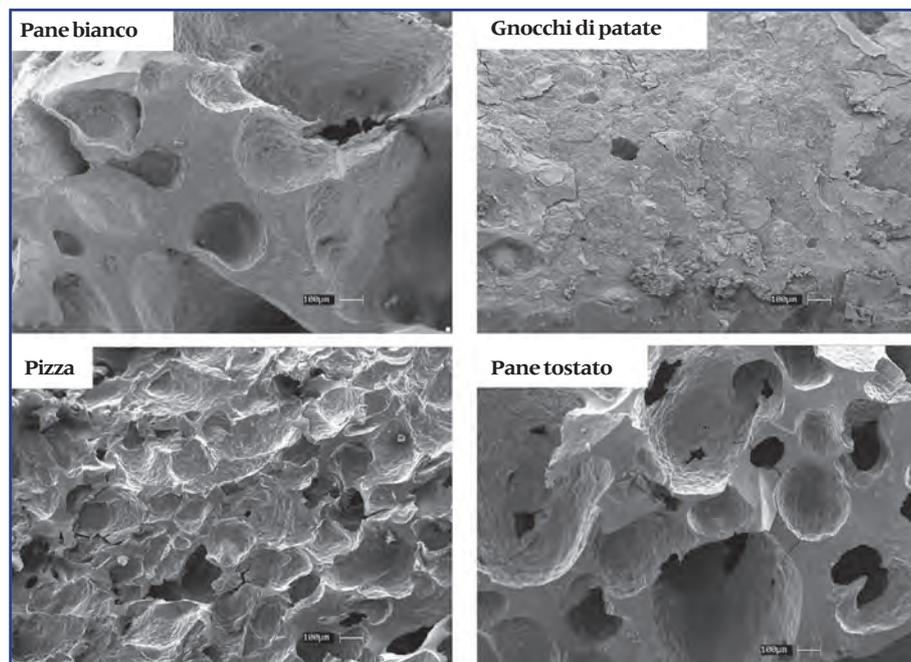


Figura 2. Microscopia elettronica: Struttura fisica di quattro alimenti con differente indice glicemico. (Giacco R., Br J Nutr 2001).

## Metabolismo lipidico

È ormai largamente noto che la colesterolemia è direttamente associata al rischio di coronaropatia con una relazione di tipo lineare; non esiste, quindi, un cut-off al di sotto del quale un soggetto può considerarsi protetto dal rischio di sviluppare tale patologia. Infatti, il rischio di MCV, in un soggetto con una colesterolemia di 200 mg/dl, è di circa il 16% in più di chi ha livelli di colesterolo di 180 mg/dl e si raddoppia con una colesterolemia di 220 mg/dl. Inoltre, tale rischio aumenta in maniera esponenziale se ai livelli di colesterolo alti si associa anche il diabete. Questo spiega perché è importante tenere sotto controllo la colesterolemia nella popolazione generale e, in particolare, nel paziente diabetico che ha un rischio per MCV da 2 a 4 volte maggiore rispetto alla popolazione generale.

Nella pratica clinica, l'intervento farmacologico con le statine si è dimostrato efficace nel ridurre la colesterolemia e la mortalità cardiovascolare. Bisogna però considerare che il trattamento con statine ha anche svantaggi: 1) le statine hanno un costo per il SSN e vengono erogate in modo gratuito solo ai soggetti ad alto rischio per MCV; 2) sono farmaci e come tali, oltre ad avere effetti benefici, causano anche effetti collaterali indesiderati che ne controindicano l'uso in alcuni individui; 3) il trattamento con statine potrebbe essere insufficiente da solo a controllare la colesterolemia. Il National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel per il trattamento dell'ipercolesterolemia consiglia non solo di limitare il consumo di grassi saturi e di colesterolo introdotti con la dieta, ma anche di incrementare il consumo di fibre viscosi e fitosteroli per la loro capacità ipolipidizzante. Oltre alle fibre viscosi (contenute nell'avena, orzo e psyllium) e ai fitosteroli, anche le proteine della soia e i nuts hanno un dimostrato effetto ipocolesterolemizzante<sup>(36)</sup>. Nella letteratura scientifica è riportato che ciascuno di questi componenti riduce i livelli di colesterolo-LDL in un range che va dal 2% al 20% ma, nella pratica clinica, è verosimile che l'entità dell'effetto possa essere più bassa, pari al 3% - 7%. Tuttavia la presenza contemporanea di tutti questi componenti nella stessa dieta può rendere l'effetto ipocolesterolemizzante di gran lunga maggiore e clinicamente rilevante grazie ad un'azione sinergica. È stato stimato che si può raggiungere una riduzione in LDL-colesterolo di circa il 22.5% se si combinano nella stessa dieta il consumo di fibre viscosi, di fitosteroli (margarine fortificate), di proteine di soia (ad esempio latte di soia, tofu etc.) e nuts. Infatti, nonostante ci sia una certa variabilità nei risultati degli studi, si stima una riduzione in LDL-colesterolo del 5% per ciascuna di queste 4 componenti della dieta: a) 50-75g di avena o 2-3 cucchiaini da tè di psyllium; b) 1-2g di fitosteroli sotto forma di 15-30g di margarina fortificata (è riportato che 2g di fitosteroli riducono del 10%-15% il col-LDL); c) 25g di proteine di soia nel latte di soia, negli analoghi della carne, e tofu; e d) 42g di un miscela di frutta secca con guscio o nocchie (crude o tostate)<sup>(36)</sup>.

L'uso simultaneo di questi componenti funzionali è particolarmente interessante, perché in tal caso l'effetto ipocolesterolemizzante ottenuto è additivo, giacché ciascun

componente agisce con un meccanismo differente. Le fibre viscosi incrementano la perdita di bile, i fitosteroli riducono l'assorbimento del colesterolo alimentare, le proteine della soia tendono ad inibire la sintesi di colesterolo ed Apo B e i nuts agiscono attraverso una combinazione di questi meccanismi. L'efficacia di questo tipo di dieta sulla riduzione del colesterolo-LDL è equivalente a quella che si ottiene associando ad una dieta a basso contenuto in grassi (raccomandata dalla NCEP-ATPIII) il trattamento con 20 mg/die di lovastatina<sup>(37)</sup>. È da sottolineare che l'effetto ipocolesterolemizzante di questo tipo di dieta a base di alimenti funzionali ha anche il vantaggio di ridurre le concentrazioni plasmatiche di Proteina C Reattiva (PCR), altro fattore di rischio cardiovascolare<sup>(37)</sup>. Uno dei limiti di alcuni alimenti funzionali è, però, la scarsa palatabilità, che associata alla scarsa varietà, impedisce di raggiungere un'adesione ottimale alla dieta. Gli effetti collaterali indesiderati sono, invece, scarsi. Il maggiore volume dei prodotti ricchi in fibre può essere un problema, ma anche un vantaggio nel limitare l'intake energetico nei soggetti sovrappeso/obesi; in alcuni casi la flatulenza indotta dall'ingestione di questi alimenti ne limita il consumo e li rende meno appetibili.

In ogni caso, basandosi su queste evidenze la FDA ha esteso l'**Health Claim** di protezione cardiovascolare conferito alle fibre viscosi anche ai fitosteroli, alla soia e ai nuts. Tuttavia, altre autorità che hanno competenze in questo settore non hanno ancora formulato un'esplicita opinione sull'uso degli alimenti funzionali o sulle componenti degli alimenti con proprietà ipocolesterolemizzante.

## Conclusioni

Gli alimenti funzionali consumati nel contesto di una dieta e di uno stile di vita salutare possono rappresentare un'opportunità in più per la prevenzione nella popolazione generale del DM2 e delle MCV e, nei soggetti con patologia conclamata, per il controllo delle alterazioni metaboliche ad esse associate. Tuttavia, prima di raccomandare l'utilizzo di questi alimenti è necessaria una loro valutazione nutrizionale che dimostri che il beneficio sulla salute o sulla riduzione del rischio di malattia derivante dal loro consumo sia clinicamente rilevante, ben tollerato e scevro da effetti collaterali indesiderati. Infatti, a fronte di un buon numero di alimenti funzionali presenti sul mercato, ad oggi solo pochi di essi hanno ottenuto il conferimento di un "Health Claim". Questo è dovuto al fatto che nella maggior parte dei casi mancano le evidenze scientifiche basate su studi d'intervento sull'uomo che giustifichino un "Health Claim", in altri casi, invece, le evidenze disponibili non sono consistenti con i claims proposti.

Pertanto, al fine di stimolare le autorità competenti a certificare l'Health Claim di un alimento, è di primaria importanza effettuare studi clinici ad hoc, controllati e randomizzati, che dimostrino in modo inequivocabile l'efficacia di un determinato componente alimentare nel migliorare una funzione biologica o prevenire una patologia.

D'altra parte, gli alimenti funzionali rappresentano

anche una sfida per l'industria alimentare che è chiamata ad implementare e/o sviluppare tecnologie innovative utili per la creazione di nuovi alimenti che, oltre ad avere proprietà salutistiche esaltate, abbiano anche proprietà organolettiche migliori così da poter essere consumati nella dieta abituale.

Infine, l'educazione al consumo di alimenti funzionali deve essere supportato da un'adeguata informazione in grado di sfatare pregiudizi nei confronti degli alimenti manipolati, solitamente percepiti negativamente dal consumatore rispetto a quelli naturali.

## BIBLIOGRAFIA

1. Thompson AK, Minihane AM, Williams CM. Trans fatty acids, insulin resistance and diabetes. *Eur J Clin Nutr.* 2011; 65(5): 553-64.
2. Hofmann SM, Tschöp MH. Dietary sugars: a fat difference. *J Clin Invest.* 2009; 119(5): 1089-92.
3. Priebe MG, van Binsbergen JJ, de Vos R, Vonk RJ. Whole grain foods for the prevention of type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;1:CD006061.
4. Harris KA, Kris-Etherton PM. Effects of whole grains on coronary heart disease risk. *Curr Atheroscler Rep* 2010;12:368-76.
5. Carter P, Gray LJ, Troughton J, Khunti K, Davies MJ. Fruit and vegetable intake and incidence of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2010 18; 341:c4229.
6. Salas-Salvadó J, Martínez-González MÁ, Bulló M, Ros E. The role of diet in the prevention of type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2011; 21:B32-48.
7. Ross S. Functional foods: The Food and Drug Administration perspective. *Am J Clin Nutr.* 2000; 71: 1735S-1738S.
8. Position of The American Dietetic Association: Functional foods. *J Am Diet Assoc.* 2009; 109: 735-746.
9. Functional foods: Attitudinal research. International Food Information Council Web site. <http://www.ific.org/research/funcfoodsres02.cfm>. Accessed January 9, 2009.
10. Institute of Food Technologists. Functional foods: Opportunities and challenges. Institute of Food Technologists Web site. [http://members.ift.org/IFT/Research/IFTEExpert\\_Reports/functionalfoods\\_report.htm](http://members.ift.org/IFT/Research/IFTEExpert_Reports/functionalfoods_report.htm). Accessed January 9, 2009.
11. European Commission Concerted Action on Functional Food Science in Europe. Scientific concepts of functional foods in Europe. Consensus document. *Br J Nutr.* 1999; 81: S1-S27.
12. Fardet A. New hypotheses for the health-protective mechanisms of whole-grain cereals: what is beyond fibre? *Nutr Res Rev.* 2010; 23(1): 65-134.
13. Slavin JL, Martini MC, Jacobs DR Jr, Marquart L. Plausible mechanisms for the protectiveness of whole grains. *Am J Clin Nutr.* 1999; 70:459S-463S.
14. Giacco R, Della Pepa G, Luongo D, Riccardi G. Whole grain intake in relation to body weight: From epidemiological evidence to clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2011; 21(12): 901-8.
15. Kelly G. Inulin-type prebiotics--a review: part 1. *Altern Med Rev.* 2008 Dec;13(4): 315-29.
16. Roberfroid M, Gibson GR, Hoyles L, McCartney AL, Rastall R, Rowland I et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr.* 2010; 104:S1-63.
17. Meyer D, Stasse-Wolthuis M. The bifidogenic effect of inulin and oligofructose and its consequences for gut health. *Eur J Clin Nutr.* 2009; 63(11): 1277-89.
18. Looijer-van Langen MA, Dieleman LA. Prebiotics in chronic intestinal inflammation. *Inflamm Bowel Dis.* 2009; 15(3): 454-62.
19. Lomax AR, Calder PC. Prebiotics, immune function, infection and inflammation: a review of the evidence. *Br J Nutr.* 2009;101(5):633-58.
20. Scholz-Ahrens KE, Ade P, Marten B, Weber P, Timm W, Açil Y, Glüer CC, Schrezenmeir J. Prebiotics, probiotics, and synbiotics affect mineral absorption, bone mineral content, and bone structure. *J Nutr.* 2007; 137: 838S-46S.
21. Chen S, Zhao Q, Ferguson LR, Shu Q, Weir I, Garg S. Development of a novel probiotic delivery system based on microencapsulation with protectants. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2012, 93(4): 1447-1457.
22. Nazzaro F, Orlando P, Fratianni F, Coppola R. Microencapsulation in food science and biotechnology. *Curr Opin Biotechnol.* 2012; 23(2): 182-6.
23. de Vrese M, Schrezenmeir J. Probiotics, prebiotics, and synbiotics. *Adv Biochem Eng Biotechnol.* 2008; 111: 1-66.
24. Kolida S, Gibson GR. Synbiotics in health and disease. *Annu Rev Food Sci Technol.* 2011; 2: 373-93.
25. Tilg H, Kaser A. Gut microbiome, obesity, and metabolic dysfunction. *J Clin Invest.* 2011; 21(6): 2126-32.
26. Cani PD, Delzenne NM. The gut microbiome as therapeutic target. *Pharmacol Ther.* 2011; 30(2): 202-12.
27. Salmerón J, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Wing AL, Willett WC. Dietary fiber, glycemic load, and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *JAMA.* 1997; 77(6): 472-7.
28. Salmerón J, Ascherio A, Rimm EB, Colditz GA, Spiegelman D, Jenkins DJ, et al. Dietary fiber, glycemic load, and risk of NIDDM in men. *Diabetes Care.* 1997; 20(4): 545-50.
29. Liu S, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB, Franz M, Sampson L, et al. A prospective study of dietary glycemic load, carbohydrate intake, and risk of coronary heart disease in US women. *Am J Clin Nutr.* 2000; 71(6): 1455-61.
30. Riccardi G, Clemente G, Giacco R. Glycemic index of local foods and diets: the Mediterranean experience. *Nutr Rev.* 2003; 1(5): S56-60.
31. Tappy L, Gügölz E, Würsch P. Effects of breakfast cereals containing various amounts of beta-glucan fibers on plasma glucose and insulin responses in NIDDM subjects. *Diabetes Care.* 1996; 19(8): 831-4.
32. Jenkins AL, Jenkins DJ, Zdravkovic U, Würsch P, Vuksan V. Depression of the glycemic index by high levels of beta-glucan fiber in two functional foods tested in type 2 diabetes. *Eur J Clin Nutr.* 2002; 56(7): 622-8.
33. Giacco R, Brighenti F, Parillo M, Capuano M, Ciardullo AV, Riviello A, et al. Characteristics of some wheat-based foods of the Italian diet in relation to their influence on postprandial glucose metabolism in patients with type 2 diabetes. *Br J Nutr.* 2001; 85(1): 33-40.
34. De Angelis M, Rizzello CG, Alfonsi G, Arnault P, Cappelle S, Di Cagno R, Gobbetti M. Use of sourdough lactobacilli and oat fibre to decrease the glycaemic index of white wheat bread. *Br J Nutr.* 2007; 98(6): 1196-205.
35. US Food and Drug Administration. FDA final rule for federal labelling: health claims: oats and coronary heart disease. *Fed Reg* 1997; 62: 3584-681.
36. Jenkins DJ, Srichaikul K, Mirrahimi A, Chiavaroli L, Kendall CW. Functional foods to increase the efficacy of diet in lowering serum cholesterol. *Can J Cardiol.* 2011; 27(4): 397-400.
37. Jenkins DJ, Kendall CW, Marchie A, Faulkner DA, Wong JM, de Souza R, Emam A, et al. Effects of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods vs lovastatin on serum lipids and C-reactive protein. *JAMA.* 2003; 290(4): 502-10.

## Proposta di un modello di intervento medico-psicologico per donne con GDM



N. Visalli<sup>1</sup>, S. Leotta<sup>1</sup>, P. Gentili<sup>2</sup>, A. Mancone<sup>3</sup>, S. Abbruzzese<sup>1</sup>, M. Lastretti<sup>2</sup>, A. Passarello<sup>4</sup>, M. Giovannini<sup>4</sup>, R. Tambelli

visallitoto@libero.it

<sup>1</sup> UOC Dietologia, Diabetologia e Malattie Metaboliche, Ospedale S. Pertini, Roma; <sup>2</sup> Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università "Sapienza" di Roma; <sup>3</sup> Facoltà di Medicina e Psicologia, Università "Sapienza" di Roma; <sup>4</sup> UOC Ostetricia e Ginecologia, Ospedale Sandro Pertini, Roma.

**Parole chiave:** Diabete Gestazionale; maternità a rischio; intervento terapeutico; rappresentazioni mentali in gravidanza, valutazione psicologica.

**Key words:** Gestational diabetes; pregnancy at risk; therapeutic options, mental representations of the pregnancy, psychological assessment

Il Giornale di AMD, 2012;15:84-88

### Riassunto

Ricerche recenti hanno messo in luce che le donne con diabete gestazionale mostrano un maggiore rischio depressivo, nonché livelli di ansia e di fobie significativamente più elevati rispetto alle donne senza GDM. Sulla base di queste considerazioni presso il dipartimento di Diabetologia dell'Ospedale Sandro Pertini di Roma, in collaborazione con l'Università di Roma "Sapienza", è stato predisposto un ambulatorio che segue le donne con diabete gestazionale in un approccio terapeutico integrato. Obiettivi: predisporre un piano di trattamento che includa una terapia nutrizionale, un intervento diabetologico e un intervento psicologico con le donne a rischio. Metodologia: in seguito alla diagnosi di diabete gestazionale le donne vengono seguite da un'equipe multidisciplinare attraverso degli interventi di screening volti a valutare gli eventuali aspetti di rischio legati alla gravidanza.

Risultati: le donne con diabete gestazionale mostrano delle rappresentazioni mentali relative alla gravidanza e al bambino meno articolate e differenziate rispetto alle donne del campione di controllo. Le gestanti con diabete gestazionale presentano inoltre una maggiore incidenza di paure e di preoccupazioni relativamente a sé stesse e al bambino.

### Summary

Recent researches highlighted that women with gestational diabetes show a higher depressive risk as well as higher levels of anxiety and phobias than women without gestational diabetes. Considering this premises at the Diabetes clinic Pertini's Hospital of Rome, with the collaboration of University of Rome "Sapienza" have been set-up a clinic for women with gestational diabetes that it follows the women in an integrated therapeutic approach. Aims: to implement an appropriate treatment plan that includes a medical nutrition therapy and a psychological assessment for women at risk.

Methodology: following diagnosis of gestational diabetes, women are monitored by a multidisciplinary team through screening intervention to assess the eventual risks connected to the pregnancy.

Results: women with gestational diabetes show mental representations of the pregnancy and of their child less articulated and differentiated with respect to women of the control group, as well as a greater incidence of fears and worries related to themselves and to the baby.

### Introduzione

Dal punto di vista psicologico la diagnosi inaspettata di diabete gestazionale (GDM) induce nella donna sentimenti di perdita, rabbia, angoscia e paura. Queste donne sperimentano una serie di timori e di fantasie<sup>(1)</sup>, che influenzano le aspettative nei confronti del bambino, nonché la speranza nel futuro. In questo campo, una serie di ricerche sono state mosse dall'obiettivo di approfondire l'impatto della diagnosi del GDM sull'esperienza della donna, con particolare riferimento alla percezione e alle credenze delle gestanti, nonché allo sviluppo di eventuali sintomi d'ansia o depressivi.

In questa prospettiva, lo studio di Kim e al<sup>(2)</sup> ha avuto l'obiettivo di valutare la relazione tra la percezione del rischio, lo stile di vita e cambiamenti comportamentali in un campione di donne affette da GDM. I risultati della ricerca hanno messo in evidenza che, sebbene la maggior parte delle donne fosse consapevole che il diabete gestazionale costituisce un fattore di rischio per lo sviluppo di un diabete di tipo II, soltanto una piccola percentuale di esse percepiva tale rischio come reale. Quando il rischio era riconosciuto e chiaramente definito, questa consapevolezza era spesso correlata al desiderio di modificare il proprio stile di vita al fine di riuscire a controllare e a gestire la patologia, non solo per il proprio benessere ma anche per quello del bambino.

Lo studio di Evans e O'Brien<sup>(3)</sup>, ha indagato il significato che le donne affette da GDM attribuiscono all'esperienza della gravidanza, somministrando ad un campione di gestanti prima e dopo il parto, delle interviste conversazionali che hanno permesso di identificare l'emergenza di alcuni temi che hanno permesso di chiarire meglio il tipo di impatto che la diagnosi di GDM aveva avuto sulle loro

vite. La gravidanza veniva percepita come “sorvegliata”, da forze interne ed esterne non controllabili, compreso il proprio corpo, talvolta vissuto come un avversario contro il quale combattere. Queste gestanti aderivano alle prescrizioni mediche e dietetiche con forte senso di responsabilità nei confronti del bambino, rispetto al quale si sentivano in colpa, se non rispettavano il programma terapeutico.

Persson e al<sup>(4)</sup> nell'explorare l'impatto della diagnosi di GDM sulla qualità della vita delle donne, hanno somministrato delle interviste ad un piccolo campione di gestanti, che avevano ricevuto tale diagnosi al fine di individuare delle categorie psicologiche descrittive dell'esperienza della donna. Lo studio ha messo in luce che la diagnosi di GDM giunge come un fulmine a ciel sereno per le donne, per le quali è necessario un certo periodo di tempo, più o meno lungo, per riuscire a mettere in atto delle strategie di coping rispetto alla nuova situazione. Le donne dello studio erano consapevoli del loro ruolo nella gestione della malattia e della loro responsabilità nei confronti del bambino, percepito come “innocente”, la cui vulnerabilità e dipendenza sollecitavano sentimenti di colpa.

Anche Berg<sup>(1)</sup> ha centrato l'attenzione sulle esperienze psicologiche delle donne con diagnosi di GDM ed ha rilevato che tali esperienze sembrano organizzarsi all'interno di un costrutto dicotomico “dominare” o “essere assoggettate”. Mentre alcune donne riuscivano ad adattarsi alla nuova situazione, altre, invece, si percepivano danneggiate e provavano sentimenti ambivalenti nei confronti della gravidanza e del bambino, rispetto al quale erano rari o assenti fantasie e progetti.

Nel complesso, gli studi che abbiamo citato hanno contribuito a descrivere l'esperienza psicologica delle donne con GDM come caratterizzata da sentimenti di smarrimento, vulnerabilità e incertezza nei confronti del futuro. Per queste gestanti la gravidanza sembra essere connotata da preoccupazioni e timori per il benessere del bambino, nei confronti del quale si sentono in colpa se non rispettano le prescrizioni mediche.

Le indicazioni per il trattamento che emergono da queste ricerche rimandano soprattutto alla necessità di un approccio terapeutico integrato alle pazienti con GDM, che preveda interventi psicoeducativi e di consultazione psicologica, volti, da un lato, a promuovere la conoscenza della propria patologia e delle strategie di adattamento ad essa, e dall'altro, a sostenere le donne nel delicato processo di adattamento alla diagnosi, processo che si interseca inevitabilmente con le rappresentazioni che nel corso della gravidanza la madre elabora rispetto a sé stessa e al bambino.

## Metodologia

**Obiettivi e ipotesi.** Questo studio si inserisce all'interno di un progetto di ricerca longitudinale, al momento ancora in corso: “Piano di intervento integrato per il trattamento del diabete gestazionale”, che vede coinvolti il reparto di diabetologia dell'ospedale Sandro Pertini di Roma, la facoltà di Medicina e Psicologia dell'Università “Sapienza” di Roma, in collaborazione con il Dipartimento di Psichiatria e Scienze Psicologiche della stessa Università. L'ambulatorio “Diabete e gravidanza”,

in collaborazione con la UOC Ginecologia ed Ostetricia, prevede il lavoro congiunto di un'equipe multidisciplinare, che comprende figure quali il diabetologo, il ginecologo, l'infermiere, la dietista e lo psicologo, che effettua un monitoraggio costante dello stato di salute della donna e dell'andamento della gravidanza.

La diagnosi di diabete gestazionale dà il via ad un percorso assistenziale strutturato, che prosegue attraverso incontri regolari fino al primo anno di vita del bambino. Alle gestanti vengono fornite informazioni sulla malattia, sulle regole alimentari da seguire e sui necessari cambiamenti nello stile di vita. Alle pazienti viene, inoltre, illustrato come eseguire correttamente la rilevazione della glicemia e come gestire la terapia insulinica. La paziente viene così considerata come una parte attiva nel processo terapeutico in quanto la sua adesione al programma di trattamento è cruciale ai fini del benessere della donna e del bambino.

Sulla base del riconoscimento del momento particolarmente delicato che la diagnosi di GDM comporta per le gestanti, su richiesta del personale medico del reparto di Diabetologia dell'ospedale Sandro Pertini è stata inserita la figura dello psicologo clinico in ambulatorio, al fine di fornire alle donne un percorso terapeutico e assistenziale integrato a partire dal momento diagnostico. In particolare l'intervento psicologico ha come obiettivo quello di individuare eventuali situazioni di stress, di depressione o di ansia nelle donne al fine di fornire loro una consulenza psicologica e di sostenere il processo di accettazione e di adattamento alla patologia. L'individuazione di eventuali situazioni di rischio legate alla gravidanza con GDM si basa su uno studio attento della qualità delle rappresentazioni che progressivamente la donna elabora di sé stessa come madre e del futuro bambino, nel corso della gravidanza. Da questo punto di vista, lo studio delle rappresentazioni mentali in gravidanza<sup>(5, 6)</sup>, considerate come modelli dell'esperienza passata che si concretizzano in pattern relazionali e affettivi, può contribuire a mettere in luce i possibili fattori di rischio psicologico connessi alla gravidanza con GDM.

A tal proposito sono state formulate le seguenti ipotesi operative:

1. Se vi è una differente distribuzione degli stili di rappresentazione materna in gravidanze con diabete gestazionale e in gravidanze non a rischio;
2. Se le rappresentazioni dell'attaccamento si distribuiscono diversamente in un campione di donne con GDM e in un campione di donne che non presentano alcun fattore di rischio;
3. Se le preoccupazioni e le paure in gravidanza si distribuiscono diversamente nelle donne con GDM rispetto al campione di controllo.

**Procedura.** Tutte le donne del campione sono state selezionate nel corso della prima visita presso l'ambulatorio di diabetologia dell'ospedale “Sandro Pertini” di Roma. Nel corso di questo primo incontro la ricerca è stata presentata alle gestanti, alle quali è stato somministrato un questionario volto alla raccolta di dati ana-

grafici. In seguito a questa fase iniziale di *screening*, abbiamo selezionato due gruppi di donne: un gruppo con diagnosi di GDM e un gruppo di donne risultate negative al diabete gestazionale e con assenza di altre patologie fisiche rilevanti. In questa fase della ricerca, alle donne sono stati somministrati il CES-D e l'SCL-90, per valutare la presenza di eventuali sintomi depressivi, dimensioni sintomatiche e di disagio psichico. Le donne che hanno aderito al progetto di ricerca sono state poi ricontattate alla 28° settimana di gestazione, quando è stata loro somministrata l'IRMAG-R (*Intervista Rappresentazioni Materne in Gravidanza*). In un incontro successivo alle donne è stata inoltre somministrata l'*Adult Attachment Interview* (AAI)<sup>(9)</sup> per valutare i modelli di attaccamento. A questa fase della ricerca hanno partecipato 76 gestanti su 120 creando una mortalità del campione pari al 37%.

**Soggetti.** Il campione della ricerca è costituito da 120 donne italiane, così suddivise: 57 donne con diagnosi di diabete gestazionale (47,5%) e 63 donne (52,5%) con assenza di rischio gravidico e psicopatologico. Le madri dei due gruppi hanno un'età che va dai 26 ai 42 anni ( $X=34,31$   $ds=3,808$ ), sono primipare, appartengono prevalentemente ad un ceto sociale medio (70,6%) e hanno frequentato le scuole superiori (56,3%).

**Strumenti.** Il CES-D è uno strumento composto da 20 item valutati su una scala *Likert* a quattro punti, che è in grado di discriminare soggetti appartenenti a campioni psichiatrici da quelli appartenenti alla popolazione normale, distinguendo con un punteggio di *cut-off* pari a 16 le popolazioni clinicamente depresse da quelle non depresse<sup>(7)</sup>. La validazione italiana del CES-D ha individuato come soglia di *cut-off* un punteggio pari a 20. Nel nostro campione, le donne che ottengono un punteggio superiore a quello di *cut-off* pari a 20 o maggiore di 20 sono state considerate a rischio depressivo.

### SCL-90-R – Symptom Check List

L'SCL-90-R<sup>(8)</sup> è un questionario *self-report* che consente di indagare la presenza di eventuali dimensioni psicopatologiche nello stato attuale del soggetto. Analogamente ad altri strumenti clinici di autovalutazione, l'SCL-90 offre permette di ottenere un'ampia gamma di informazioni sull'esperienza soggettiva attuale di benessere e/o di disagio psicopatologico, consentendo di effettuare *screening* sia in ambito clinico che di ricerca in modo agevole e rapido. Lo strumento è composto da 90 items e può essere completato dal soggetto in circa 12/15 minuti.

### IRMAG – Intervista sulle Rappresentazioni Materne in Gravidanza

Per esplorare la costruzione delle rappresentazioni materne durante la gravidanza è stata utilizzata l'IRMAG-R<sup>(5)</sup>, un'intervista semistrutturata composta da 41 domande che stimolano la donna a narrare l'esperienza della gravidanza e l'esperienza di essere madre: Per studiare il modello narrativo di sé come madre e del bambino vengono utilizzate sette dimensioni: 1) ric-

chezza delle percezioni; 2) apertura al cambiamento; 3) intensità dell'investimento, 4) la coerenza, 5) la differenziazione, 6) la dipendenza sociale, 7) la dominanza delle fantasie. L'IRMAG-R consente, inoltre, di approfondire la presenza di eventuali preoccupazioni o paure della madre nel corso della gravidanza, e di valutarne la tipologia e la frequenza.

Le sette dimensioni sono relative alla rappresentazione di sé come madre e alla rappresentazione del bambino e sono codificate in scale ad intervallo a cinque punti. L'assegnazione del punteggio finale individua tre differenti stili di rappresentazione materna: *integrata/equilibrata*, *ristretta/disinvestita* e *non integrata/ambivalente*.

La categoria di rappresentazioni *integrate/equilibrate* viene assegnata a narrazioni coerenti, nelle quali si rileva flessibilità ed apertura verso le trasformazioni fisiche, psicologiche, ed affettive che la nuova madre si trova a dover affrontare.

Le rappresentazioni *ristrette/disinvestite*, invece, si caratterizzano per un forte controllo emotivo rispetto all'esperienza del diventare madre e rispetto al bambino: Il racconto assume un carattere impersonale, a volte un po' astratto che non veicola emozioni o immagini particolari.

Infine, le rappresentazioni *non integrate/ambivalenti* si riscontrano in racconti confusi dai quali emerge un coinvolgimento ambivalente della madre, sia rispetto all'esperienza che sta vivendo che rispetto al partner o alla famiglia di origine. Spesso queste donne manifestano atteggiamenti contrastanti rispetto al proprio corpo, o rispetto al bambino.

### A.A.I. Adult Attachment Interview

Per indagare lo stile di attaccamento in età adulta è stata utilizzata l'*Adult Attachment Interview*<sup>(9)</sup>, intervista semistrutturata che esplora i modelli di attaccamento della donna nei confronti delle figure di attaccamento significative della propria infanzia e come queste influenzino i propri stati attuali della mente rilevanti per l'attaccamento.

Il sistema di codifica prevede l'assegnazione della donna ad una delle quattro categorie finali: Sicuro/Autonoma (F), Preoccupato/Invischiato (E), Distanziante (Ds) e Inclassificabile (CC).

Nel caso in cui il soggetto manifesti uno stato Irriolto/Disorganizzato (U/D) della mente rispetto ad un lutto o ad un trauma, il sistema di codifica prevede che la categoria finale sia preceduta dalla categoria U (Unresolved).

### Risultati

Un primo livello di analisi è stato condotto per indagare le differenze nella distribuzione dei punteggi del CES-D, e dell'SCL-90-R, ed ha messo in luce delle differenze significative tra i due gruppi di donne solo per quanto riguarda il CES-D, mentre rispetto all'SCL-90 le donne del campione di controllo non si differenziano da quelle con GDM rispetto a tutte le dimensioni

Tabella 1. Confronto tra i punteggi ottenuti al CES-D.

Campione di controllo Media (DS)	Campione con GDM Media (DS)	Anova F	Significatività p
8,37 (4,16)	13,2 (6,47)	22,473	<0.001

esaminate. Come si rileva dalla Tabella 1, le donne con GDM ottengono punteggi significativamente superiori ( $F_{(1,115)}=22,473, p=0,001$ ) al CES-D rispetto alle donne del gruppo di controllo.

Questi risultati mettono in luce che le donne con GDM, pur non risultando clinicamente depresse, mostrano dei punteggi che si avvicinano maggiormente al *cut-off* internazionale della scala<sup>(7)</sup>, che è pari a 16.

## Le rappresentazioni materne

L'analisi delle frequenze delle due categorie dell'IR-MAG sul campione totale ha evidenziato che il 69,20% delle donne (N=83) presenta delle rappresentazioni materne integrate/equilibrate, il 19,2% (N=23) uno stile ristretto/disinvestito e l' 11,7%<sup>(14)</sup> uno stile non integrato/ambivalente.

Per quanto riguarda la distribuzione delle rappresentazioni materne in gravidanza nei due gruppi di donne, l'analisi del  $\chi^2$  ha evidenziato delle differenze statisticamente significative ( $\chi^2=10,929, gdl=2, p=.004$ ). In particolare, i dati mettono in luce una maggiore frequenza di rappresentazioni materne integrate/equilibrate nelle donne del gruppo di controllo (N= 49; 40,83%) e, in modo minore, nelle donne con diabete gestazionale (N=34; 28,33%). Come si evince dalla Figura 1, in quest'ultimo gruppo, tuttavia, le rappresentazioni ristrette/disinvestite risultano significativamente più frequenti (N=18; 15%) rispetto al campione di controllo (N= 5; 4,16%).

Questi risultati sembrano delineare alcune caratteristiche specifiche nel gruppo delle madri con diabete gestazionale rispetto al gruppo di controllo, soprattutto per quanto riguarda gli aspetti di restrizione affettiva e di ambivalenza rispetto a sé stesse come madri e al bambino.

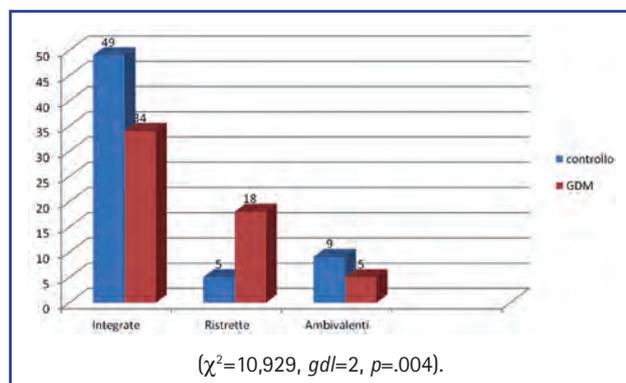


Figura 1. Distribuzione delle rappresentazioni materne nel campione di controllo e nel gruppo con GDM.

## I modelli di attaccamento

Dall'analisi delle frequenze sulle quattro categorie dell'AAI si osserva che il 65,8% delle donne (N=50) ha un modello sicuro/autonomo, il 18,4% (N=14) un modello distanziante, il 7,9% (N=6) un modello preoccupato/invischiato e il 7,9% (N=6) un modello inclassificabile/irrisolto.

In riferimento alla terza ipotesi che voleva esplorare la distribuzione dei quattro stili di attaccamento all'interno dei quattro gruppi, l'analisi del Chi quadrato ha individuato delle differenze statisticamente significative ( $\chi^2=10,227, gdl=3, p=0,017$ ).

Come si evince dalla Figura 2, i dati mettono in luce una maggiore frequenza dello stile di attaccamento sicuro/autonomo nel gruppo di controllo (N=34; 44,73%) e, in modo minore, nelle donne con diabete gestazionale (N=16; 21%). In quest'ultimo gruppo, tuttavia, si osserva una maggiore frequenza dello stile di attaccamento distanziante (N=9; 11,8%) rispetto al campione di controllo, nel quale questo stile di rileva solo nel 6,5% (N=5) delle donne. Anche lo stile di attaccamento ambivalente risulta essere più rappresentato (N=5; 6,5%) nel campione di donne con GDM rispetto al gruppo di controllo, nel quale questo modello si rileva solo nell'1,3% (N=1) delle donne. Infine, nel campione di donne con diabete gestazionale si evidenzia, una maggiore presenza di stili di attaccamento irrisolti/inclassificabili (N=4; 5,2%) rispetto al gruppo di donne senza alcun fattore di rischio (N=2; 2,6%).

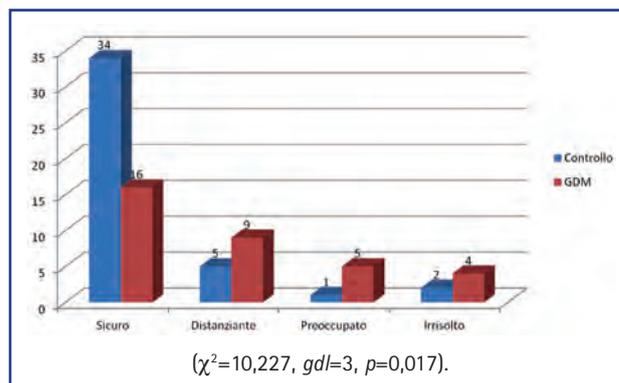


Figura 2. Distribuzione degli stili di attaccamento nel campione di controllo e nel gruppo con GDM.

## Le paure e le preoccupazioni in gravidanza

Rispetto alla nostra quinta ipotesi, che si è proposta l'obiettivo di valutare se le paure e le preoccupazioni si distribuiscono diversamente nei due gruppi di donne, abbiamo effettuato ad un livello di analisi puramente descrittivo, una valutazione in termini di frequenze delle risposte fornite dalle donne alle specifiche domande dell'IR-MAG volte ad indagare la presenza di eventuali paure o preoccupazioni rispetto alla gravidanza e al bambino. Un primo dato che emerge dall'analisi delle frequenze delle paure nei due gruppi di donne è che queste sono presenti

nel 55% (N=66) delle gestanti del nostro campione. Nello specifico, la paura di perdere il bambino è presente nel 37,9% (N=25) delle donne del campione, mentre più della metà delle gestanti (53%, N=35) esprime timori rispetto alla salute del bambino dopo la nascita. Il 22,72% delle donne riferisce il timore che il bambino possa nascere malformato (N=15), mentre il 6,% (N=4), esprime preoccupazioni relative al futuro del bambino, soprattutto per quando egli sarà adolescente. Il 9,09% (N=6), delle donne teme la "morte in culla", mentre il 3,03% (N=2) delle gestanti esprime preoccupazioni rispetto al fatto che il bambino possa essere fisicamente sgradevole. La paura del parto riguarda il 28,78% (N=19), mentre il 15,1% (N=10) teme di non farcela ad accudire il bambino.

Rispetto all'ipotesi che voleva esplorare la distribuzione delle paure all'interno dei due gruppi di gestanti, l'analisi del Chi quadrato ha individuato delle differenze significative (vedi Figura 3).

In particolare, nelle donne con GDM sono presenti in modo più rilevante rispetto alle donne del campione di controllo: la paura di perdere il bambino, la paura rispetto all'adolescenza del proprio figlio e la paura della morte in culla.

## Discussione

Rispetto al nostro studio, il cui scopo era quello di indagare le rappresentazioni materne e gli stili di attaccamento in donne con diabete gestazionale, un primo risultato ha messo luce alcuni aspetti distintivi del gruppo di donne con GDM rispetto al gruppo di controllo. In particolare, nelle donne del gruppo di controllo si riscontra una maggiore frequenza di rappresentazioni integrate/equilibrato rispetto al gruppo a rischio. Nel racconto che queste donne fanno della loro gravidanza si avverte un senso stabile e definito della propria identità, nonché la capacità di adattarsi in modo flessibile ai cambiamenti impliciti nella gravidanza, che impongono un lavoro personale di revisione dei propri modelli mentali e di riadattamento ad una realtà in continua evoluzione. La riorganizzazione del proprio sé in relazione all'acquisizione del ruolo materno e alla presenza del bambino evidenzia in queste donne i presupposti organizzativi di un *caregiving system* a livello sia pratico

che affettivo. Le rappresentazioni integrate/equilibrato sono invece significativamente meno frequenti nelle donne affette da GDM, le quali presentano una elevata frequenza di rappresentazioni mentali ristrette/disinvestite di sé come madre e del futuro bambino. Questo dato sembrerebbe essere in linea con quanto emerso dallo studio di Berg<sup>(1)</sup>, che ha messo in luce che le donne con GDM provano sentimenti contraddittori nei confronti della gravidanza e del bambino, rispetto al quale sono rari o assenti fantasie e progetti. La percezione di incertezza prevalente nell'esperienza psicologica di queste donne potrebbe condurle a non lasciare andare ad un investimento affettivo totale nei confronti del bambino, al fine di difendersi dalla possibilità che la gravidanza non arrivi al termine e che il figlio possa morire o nascere non in buona salute. I nostri risultati mettono in luce, inoltre, che la diagnosi di diabete gestazionale sembra innescare una serie di timori relativi non solo agli aspetti di realtà legati al GDM, ma anche ad aspetti che appaiono maggiormente correlati al mondo fantasmatico materno, e che risulterebbero, pertanto, meno elaborabili. Da quanto emerso dallo studio si configura la necessità di monitorare attentamente la particolare configurazione che le rappresentazioni materne assumeranno nel periodo del post-partum, quando l'impatto con il bambino reale potrà agire come un fattore positivo, in grado di promuovere la riorganizzazione e l'integrazione del proprio mondo interiore, oppure amplificare vissuti emotivi dolorosi legati al processo di cambiamento connesso con la gravidanza e con l'assunzione del nuovo ruolo genitoriale.

**Conflitto di interesse nessuno.**

## BIBLIOGRAFIA

1. Berg M. Pregnancy and Diabetes: How Women Handle the Challenges. *Journal Perinatal Education*, 14: 23- 32, 2005
2. Kim C, McEwen LN, Kerr EA, Piette JD, Chames MC, Ferrara A, et al. Preventive counseling among women with histories of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 30: 2489-2495, 2007
3. Evans MK, O'Brien B. Gestational Diabetes: The Meaning of an At-risk Pregnancy. *Qualitative Health Research* 15: 66, 2005
4. Persson M, Winkist A, Mogren I. From stunned to gradual balance – women's experience of living with gestational diabetes mellitus. *Scand J Caring Sci* 24: 454-462, 2010
5. Ammaniti M, Candelori C, Pola M, Tambelli R. Maternità e gravidanza. Studio delle rappresentazioni materne, Raffaello Cortina, Milano 1995
6. Tambelli R. Dinamiche e competenze genitoriali nello sviluppo tipico e atipico. In: Ammaniti M. eds. *Psicopatologia dello sviluppo. Modelli teorici e percorsi a rischio*. Raffaello Cortina pp. 43-79, Milano 2010
7. Radloff LS. The CES-D scale. A self-report depression scale for research in the general population, *Appl Psychol Meas* 1: 385- 401, 1977
8. Derogatis LR. The SCL-90-R: Administration, scoring and procedures. Manual I. *Clinical Psychometric Research Unit*. John Hopkins University School of Medicine, Baltimore 1997
9. Main, M, Goldwyn R. Adult attachment scoring and classification system. Manoscritto non pubblicato. University of California, Berkeley 1998

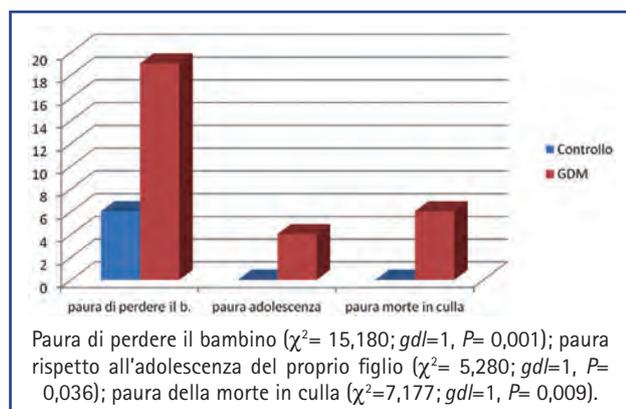


Figura 3. Paurosa nel gruppo con GDM e nel campione di controllo.

## Primi accessi al servizio di diabetologia: implicazioni cliniche e gestionali



G. Marino, G. Guarino, S. Gentile

giuseppina.guarino@unina2.it

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

**Parole chiave:** diabete mellito tipo 2, precocità di accesso, cure specialistiche, disease management, costi del diabete

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, early referral, secondary care, disease management, diabetes costs

Il Giornale di AMD, 2012;15:89-91

### Riassunto

La modalità di accesso al Servizio di diabetologia in modo condiviso con la medicina generale consente di pianificare un percorso diagnostico-terapeutico ottimizzato. Tuttavia questa condivisione alla diagnosi è implementata solo in una minoranza di diabetici tipo 2. L'analisi della maggiore o minore precocità di accesso alle diabetologie consente di documentare in circa il 60% degli accessi nei 12 mesi di un maggior carico di complicanze e di costi per farmaci ed interventi nei diabetici arrivati tardivamente all'osservazione specialistica.

### Summary

Less than 35% of people with type 2 diabetes are referring to Diabetes Unit from general practitioners within 12 month after the diagnosis of diabetes. The remaining 65% patients are observed by diabetologist after 5±4 years after diagnosis. The late referral patients have a higher HbA1c and a lot of complications twofold higher than early referral patients. The cost of the treatment is consequently significantly higher in the late referral than in early referral patients. From these observations derives the need for a better and more efficient organization of the disease management.

### Introduzione

Il momento della diagnosi di diabete mellito tipo 2 (DM2) è ritenuto di importanza cruciale per la successiva storia della malattia e delle complicanze correlate. Il valore di glicata (Hb) nei primi tre mesi di malattia è il più forte determinante di morte cardiovascolare nei successivi cinque anni<sup>(1)</sup>, così come il livello del compenso glicemico delle prime fasi della malattia è in grado di indurre la memoria metabolica e di condizionare sviluppo e progressione delle complicanze. I grandi trials<sup>(2, 3)</sup> ci insegnano che un trattamento ottimale, multifattoriale dei primi anni di DM2 eviteranno molto a lungo complicanze e relativi costi.

L'organizzazione dell'assistenza al diabete in Italia è basato sul sistema delle cure primarie e sulla rete dei circa 650 Servizi di Diabetologia (SD). La diagnosi di diabete rientra nelle competenze del medico di medicina generale (MMG), mentre l'accesso ai SD avviene generalmente su consiglio di quest'ultimo ed è regolato da protocolli condi-

visi dalle Società Scientifiche dei Diabetologi (AMD e SID) e dei MMG (SIMG)<sup>(4)</sup>, che tuttavia sono applicati in modo tutt'altro che omogeneo e diffuso, e di conseguenza, solo in poche regioni esistono piani condivisi di gestione integrata (GI). Da questa mancata implementazione dei protocolli di GI deriva l'avvio dei DM2 ai SD motivato o da scompenso metabolico o dalla presenza di complicanze croniche del diabete. Si realizza così una dicotomia tra pazienti con poche complicanze, non insulino-trattati seguiti prevalentemente dai MMG e pazienti con lunga storia di malattia, complicati e frequentemente insulino-trattati, seguiti dai SD, configurando due livelli di complessità clinica e assistenziale, poco razionale e dispendioso.

Lo scopo di questo lavoro è quello di valutare le condizioni cliniche e la complessità assistenziale di diabetici tipo 2 al primo accesso al SD e mai sottoposti in precedenza a controllo da parte del diabetologo, partendo dall'ipotesi che pazienti non seguiti dai SD vi arrivino in condizioni di scompenso perdurante e gravati da più complicanze rispetto a soggetti che invece vi arrivino più precocemente.

### Materiali e metodi

Sono state valutate retrospettivamente le cartelle cliniche di tutti i diabetici tipo 2 afferiti nei precedenti 12 mesi al SD e che in precedenza non erano stati mai sottoposti a controllo specialistico. I pazienti così selezionati sono stati suddivisi in soggetti con Accesso Precoce (AP) perché la diagnosi di diabete mellito tipo 2 era stata posta entro i 12 mesi dall'accesso al SD e soggetti con Accesso Tardivo (AT), diagnosticati da oltre 12 mesi. La diagnosi è stata posta in accordo con gli Standard di Cura AMD-SID<sup>(5)</sup>. In tutti era stata ricercata la presenza di TIA-ictus, angina, infarto miocardico, rivascolarizzazione (coronarica, carotidea, periferica, by-pass aorto-coronarico), ipertensione arteriosa (IA), dislipidemia (D), nefropatia, distinta in microalbuminuria (MAU), macroalbuminuria (MAA), insufficienza renale cronica, neuropatia periferica o autonoma, retinopatia (non proliferativa, preproliferativa, proliferativa, meculo-

patia, cecità), disfunzione erettile nei maschi, ulcere/ amputazioni/piede diabetico. In tutti è stata valutato il numero di farmaci utilizzati per il controllo metabolico e delle altre patologie correlate ed il numero di accessi al SD nei 12 mesi successivi al primo.

Il protocollo di studio è stato approvato dal Comitato Etico locale. Le valutazioni statistiche sono state eseguite mediante software SPSS+ (Norusis Inc. Ill, USA) per i test *t* di Student, anova e  $\chi^2$  con correzione di Yates. Il valore di significatività più basso è stato posto a  $p < 0,05$ . I dati sono espressi in  $M \pm DS$  e %.

## Risultati

Sono stati censiti 313 diabetici tipo 2, di cui 111 con AP e 202 con AT. L'intervallo di tempo medio tra diagnosi ed accesso era di  $6 \pm 3$  mesi nel gruppo AP e  $5 \pm 4$  anni nel gruppo AT. I dati clinici salienti sono riportati in Tabella 1.

Tabella 1. Caratteristiche cliniche generali della casistica studiata.

	Accessi Precoci (n. 111)	Accessi Tardivi (n. 202)	<i>p</i>
Età (anni) $M \pm DS$ range	62 $\pm$ 16 21-76	64 $\pm$ 14 38-77	<i>ns</i>
M/F <i>n.</i> ( <i>R</i> )	60/51 1.18	106/96 1.10	<i>ns</i>
Fumatori <i>n.</i> (%)	38 (34.2)	68 (33.7)	<i>ns</i>
BMI ( $kg/m^2$ ) $M \pm DS$ range	27.2 $\pm$ 12 24-41	28.2 $\pm$ 14 25-42	<i>ns</i>
HbA1c (%) $M \pm DS$ range	7.7 $\pm$ 2.1 5.8-11.3	10.8 $\pm$ 2.2 7.2-12.2	<0.01

Dal suo esame emerge chiaramente che l'unico parametro in grado di differenziare significativamente i due gruppi era il valore di HbA1c, identificando nei pazienti con AP un grado di scompenso moderato, mentre nei soggetti con AT lo scompenso era severo. Pure significativamente più elevata era la percentuale di soggetti del secondo gruppo che necessitavano di essere insulinizzati subito (18,8 vs 8,1%,  $p < 0,019$ ) e quando non insulinizzati erano necessari un numero di trattamenti significativamente maggiore sia per il controllo glicemico che delle altre complicanze (Tabella 2).

Tabella 2. Gestione terapeutica di pazienti in funzione delle modalità di accesso al Servizio di Diabetologia.

	Accessi Precoci	Accessi Tardivi	$\Delta$ (%)	<i>p</i>
TN Diabete ( $M \pm DS$ )	1.5 $\pm$ 0.6	2.6 $\pm$ 0.8	+ 74.0	<0.01
Necessità di Insulina <sup>(1)</sup> <i>n.</i> (%)	9 (8.1)	38 (18.8)	+ 10.7	<0.01
TN Iperensione ( $M \pm DS$ )	1.7 $\pm$ 0.8	2.8 $\pm$ 0.6	+ 64.7	<0.01
TN Iperlipidemia ( $M \pm DS$ )	0.4 $\pm$ 0.4	1.3 $\pm$ 0.5	+ 294.0	<0.0001
Accessi N./Anno ( $M \pm DS$ )	2.3 $\pm$ 0.4	3.6 $\pm$ 1.6	+ 56.5	0.01

TN: numero di farmaci necessari per trattare l'ipertensione, l'iperlipidemia; <sup>(1)</sup> necessità di insulinizzazione.

In Tabella 3 sono riportati in dettaglio le classi di farmaci utilizzati per il controllo metabolico e delle altre complicanze.

Tabella 3. Uso dei farmaci nei due gruppi di pazienti.

	Accesso Precoce	Accesso Tardivo	$\Delta$	<i>P</i>
Soggetti <i>n.</i> (%)	111	202		
Farmaci				
Cardio-Vascolari				
- Statine	21 (18.9)	68 (33.8)	14.8	<0.05
- Fibrati	42 (37.8)	147 (72.8)	35.0	<0.001
- ACE inibitori	29 (26.1)	84 (41.5)	15.4	<0.01
- ARBs	34 (30.6)	68 (33.6)	7.9	<0.05
- Tiazidi	35 (31.5)	89 (44.1)	12.6	<0.01
- Altri farmaci	22 (19.6)	44 (21.8)	33.3	<0.001
- ASA	13* (11.7)	73^ (36.1)	24.4	<0.01
- Altri antiaggreganti	2** (1.8)	24^^ (11.9)	10.1	<0.01

\*4 soggetti con eventi CV pregressi + 9 con aterosclerosi carotidea; \*\*2 arteriopatia obliterante periferica ^16 pregressi eventi CV + 57 con aterosclerosi carotidea; ^^24 arteriopatia obliterante periferica.

Anche il carico di complicanze era significativamente più severo nel secondo gruppo con accesso tardivo (Tabella 4).

Tabella 4. Frequenza delle complicanze in funzione della modalità di accesso al Servizio di Diabetologia.

	Accesso Precoce	Accesso Tardivo	$\Delta$	<i>P</i>
Soggetti <i>n.</i> (%)	111	202		
Retinopatia: (%)				
- NP	1 (0.9)	59 (29.2)	20.2	<0.001
- PP	-	26 (12.9)	12.9	-
- Pr	-	3 (1.5)	1.5	-
- M	-	16 (7.9)	7.9	-
- B	-	1 (0.5)	0.5	-
totale	1 (0.9)	69 (34.2)	33.3	<0.0001
Neuropatia:				
- A	26 (23.4)	148 (73.3)	49.9	<0.01
- Pe	14 (12.6)	32 (15.8)	3.2	<i>ns</i>
Nefropatia:				
- MI	20 (18.0)	82 (40.6)	22.6	<0.01
- MA	1 (0.9)	36 (17.8)	16.9	<0.01
- CKD	-	7 (3.5)	-	-
totale	21 (18.9)	118 (58.4)	36.5	<0.0001
Pressione Arteriosa (> 130/80 mm Hg)	49 (44.1)	107 (52.9)	8.8	<0.05
Colesterolo totale > 200 mg/dl	21 (18.9)	68 (33.7)	14.8	<0.05
Trigliceridi > 150 mg/dl	42 (37.8)	147 (72.8)	35.0	<0.001
Ulcere/amputazioni	-	24 (11.9)	-	-
Aterosclerosi carotidea	9 (8.1)	57 (28.2)	20.1	<0.01
Arteriopatia obliterante periferica	2 (1.8)	24 (11.8)	10.0	<0.001
Disfunzione erettile	7 (6.3)	59 (29.9)	23.6	<0.01

NP: non proliferante; PP: pre-proliferante; Pr: proliferante; M: Maculopatia; B: cecità; A: Autonoma; Pe: periferica; MI: Microalbuminuria; MA: Macroalbuminuria; CKD: Insufficienza Renale Cronica.

La complessità assistenziale di pazienti con accesso precoce è valutabile dal numero di accessi nell'anno significativamente maggiore rispetto a quelli dei pazienti con accesso precoce ( $3,6\pm 1,6$  vs  $2,3\pm 0,4$ ;  $p<0,01$ ) (Tabella 2).

## Conclusioni

I risultati di questa analisi dimostrano chiaramente che un avvio precoce al SD, così come previsto dai protocolli di gestione integrata, sono realizzati solo in circa un terzo dei pazienti diabetici tipo 2. Tale situazione è in netta controtendenza con un moderno e corretto management della malattia diabetica, sia dal punto di vista gestionale<sup>(6)</sup>, che di qualità della cura<sup>(7)</sup>. Viceversa, il 64,5% dei pazienti seguiti solo dai MMG arrivano all'osservazione del SD dopo  $5\pm 4$  anni dalla diagnosi, con un elevato valore di HbA1c ( $10,8\pm 2,2\%$ ), con l'occorrenza di un evento cardio-vascolare pregresso nel 18,9% dei soggetti (vs 7,5% degli AP;  $p<0,01$ ) e con la necessità di un numero considerevolmente più alto di trattamenti ed una necessità di insulinizzazione immediata superiore di 2,3 volte rispetto agli accessi precoci. È evidente che il peso dei costi diretti è nettamente maggiore nei pazienti con accesso tardivo<sup>(8, 10)</sup>. Ci si deve interrogare se un accesso precoce in tutti i pazienti neo diagnosticati sia in grado di ridurre il peso delle complicanze e dei conseguenti costi. Dati pubblicati su ampia casistica della regione Piemonte dimostrano che l'integrazione tra MMG e SD consente di ridurre frequenza e durata delle ospedalizzazioni dei pazienti diabetici<sup>(8,9)</sup>, così come i dati dei grandi trials documentano che un trattamento intensivo<sup>(2)</sup> e multifattoriale<sup>(3)</sup> fin dal momento della diagnosi è in grado di modificare la storia naturale delle complicanze del diabete, sia micro che macrovascolari, riducendole nettamente. E' quindi presumibile che l'avvio precoce al Servizio di Diabetologia e la contemporanea attuazione di un piano di cura indirizzato precocemente al controllo di tutti i fattori di rischio cardiovascolare e non solo alla glicemia, come per altro recentemente documentato<sup>(11)</sup>, sia lo strumento più efficace per il miglioramento degli esiti di salute dei diabetici tipo 2.

Da queste considerazioni scaturisce la necessità di migliorare l'integrazione tra MMG e SD anche in vista

dell'incremento epidemiologico della malattia nel terzo millennio.

**Conflitto di interessi nessuno**

## BIBLIOGRAFIA

1. Kerr D, Partridge H, Knott J, Thomas PW. HbA1c 3 months after diagnosis predicts premature mortality in patients with new onset type 2 diabetes. *Diabet Med* 2011;28(12):1520-4
2. Turner RC, Holman RR, Cull CA, Stratton IM et al. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352(9131): 837 - 853
3. Pedersen O, Gaede P. Intensified multifactorial intervention and cardiovascular outcome in type 2 diabetes: the Steno-2 study. *Metabolism* 2003; 52 (suppl): 19-23
4. Appropriatezza clinica, strutturale, tecnologica e operativa per la prevenzione, diagnosi e terapia dell'obesità e del diabete mellito. Quaderni del Ministero della salute n.10. Poligrafico dello Stato, Roma 2011. <http://www.quadernidellasalute.it/archivio-quaderni/index.php>
5. Bruno G, De Micheli A, Frontoni S, Monge L. on behalf of the SID-AMD Working Group on the Standards of Care for Diabetes. Highlights from "Italian Standards of Care for Diabetes Mellitus 2009e2010". *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011; 21: 302-314
6. Kruger DF, Boucher JL, Banerji MA. Utilizing current diagnostic criteria and treatment algorithms for managing type 2 diabetes mellitus. *Postgrad Med* 2011;123(4):54-62
7. Gnani R, Picariello R, la Karaghiosoff L, Costa G, Giorda C. Determinants of quality in diabetes care process: The population-based Torino Study. *Diabetes Care* 2009 Nov;32(11):1986-92
8. Bruno G, Picariello R, Petrelli A, Panero F, Costa G, Cavallo-Perin P, Demaria M, Gnani R. Direct costs in diabetic and non diabetic people: The population-based Turin study, Italy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011 Sep 8. [Epub ahead of print]
9. 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* 2006;23:377-383
10. Watanabe RM. Drugs, diabetes and pharmacogenomics: the road to personalized therapy. *Pharmacogenomics* (2011) 12(5), 699-701
11. Giorda C, Picariello R, Nada E, Tartaglino B, Marafetti L, Costa G, Gnani R. The Impact of Adherence to Screening Guidelines and of Diabetes Clinics Referral on Morbidity and Mortality in Diabetes. *PLoS ONE* 7(4): e33839. doi:10.1371/journal.pone.0033839 <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0033839>



## Position statement ADA-EASD 2012 per la gestione dell'iperglicemia nel diabete di tipo 2



mgallo4@molinette.piemonte.it

Gruppo di Lavoro Terapia Personalizzata AMD\*

**Parole chiave:** terapia personalizzata, diabete mellito, diabete tipo 2

**Key words:** tailored therapy, diabetes, type 2 diabetes

Il Giornale di AMD, 2012;15:92

Il 19 aprile 2012, l'American Diabetes Association (ADA) e la European Association for the Study of Diabetes (EASD) hanno emanato un position statement congiunto di aggiornamento sulla gestione dell'iperglicemia nel diabete di tipo 2 (non in gravidanza); questo documento, pubblicato in contemporanea su *Diabetes Care*<sup>(1)</sup> e su *Diabetologia*<sup>(2)</sup>, costituisce non solamente una revisione dell'algoritmo precedente, risalente al 2009<sup>(3)</sup>, ma anche un cambiamento paradigmatico nel modo di concepire l'assistenza diabetologica: l'aspetto ripetutamente enfatizzato nel documento è infatti la "patient-centred care", concetto già espresso nell'algoritmo sulla terapia personalizzata di AMD<sup>(4)</sup>.

Le indicazioni fornite tengono in forte considerazione le opinioni e le esperienze degli estensori e dei revisori coinvolti, essendo scarsi studi di confronto tra le varie opzioni attualmente disponibili. Il nuovo documento ADA-EASD differisce in maniera sostanziale dal precedente per essere meno "prescrittivo e algoritmico", e più attento alle esigenze, alle preferenze e alla tolleranza di ciascun soggetto rispetto alle scelte possibili.

Nell'introduzione al documento vengono riassunte le indicazioni per la popolazione target sulla quale concentrare gli sforzi più intensivi di riduzione della glicemia: individui con durata più breve di malattia diabetica, valori basali inferiori di HbA1c e senza precedenti cardiovascolari noti. Pur ribadendo un target generale di HbA1c <7,0% per la maggior parte degli individui (corrispondenti a valori medi di glicemia basale <130 mg/dl, e di glicemia post-prandiale <180 mg/dl), viene consigliato il perseguimento di obiettivi più stringenti (per es., 6,0-6,5%) in soggetti selezionati, e di target più rilassati (per es., 7,5-8,0%) per gli individui con pregresse ipoglicemie severe, limitata aspettativa di vita, complicanze in stadio avanzato, comorbilità gravi e scarsamente motivati (o con una fragile rete assistenziale).

Nelle premesse alla sezione dedicata alle raccomandazioni terapeutiche, vengono ripresi gli elementi patogenetici attualmente ritenuti di maggior rilievo nella genesi del diabete: oltre alla disfunzione secretoria beta-cellulare e all'insulino-resistenza, si sottolinea l'aumentata produzione endogena di glucosio (favorita dal glucagone), l'alterazione della biologia adipocitaria e la riduzione dell'effetto incretinico. Tali fattori, insieme ad altri, contribuiscono all'espressione di una patologia eterogenea in termini patogenetici e clinici.

Per tutti i soggetti, vale la raccomandazione a intervenire sullo stile di vita (ottimizzazione del peso, alimentazione sana, attività fisica), con interventi individuali o di gruppo da implementare non solamente alla diagnosi, ma anche attraverso rinforzi periodici. I "tradizionali" 150 minuti/settimana di attività moderata sono riportati quale obiettivo di minima, racco-

mandando piuttosto la massima quantità di esercizio tollerata a livello individuale, soprattutto dal punto di vista cardiovascolare. Nel nuovo position statement viene ammessa la possibilità, per i soggetti altamente motivati e vicini al target (HbA1c <7,5%), di tentare con la "sola" modifica dello stile di vita, per un periodo di 3-6 mesi; in tutti gli altri casi viene proposto di partire con la terapia farmacologica, preferendo la metformina come farmaco di prima linea. Vengono poi passate in rassegna le caratteristiche fondamentali delle altre opzioni terapeutiche, insuliniche e non. La scelta tra le varie possibilità deve basarsi sulle caratteristiche della molecola, del paziente da trattare, della praticità di somministrazione, del profilo di sicurezza e dei costi. L'avvio della terapia insulinica dovrebbe invariabilmente prevedere (nell'opinione degli autori) di partire con un'insulina basale, riservando a una minoranza dei casi l'aggiunta di insulina ai pasti. Soluzioni più flessibili e complesse, con due insuline pre-miscelate o una schema basal-bolus, sono proposte per i pazienti "disponibili" a praticare schemi multiiniezioni.

Per i pazienti con livelli basali di HbA1c > 9%, il documento prevede d'iniziare direttamente con l'associazione di due antidiabetici orali, oppure con insulina. Alternativamente alla metformina, se questa non può essere utilizzata, vengono proposti come prima scelta una sulfonilurea/glinide, il pioglitazone o un inibitore del DPP-4. In caso di compenso glicemico inadeguato alla rivalutazione dopo ~3 mesi, viene aggiunto un secondo farmaco orale, un analogo del GLP-1 oppure insulina basale, tenendo in considerazione il peso del soggetto e i costi della terapia. In caso d'inefficacia di un farmaco, è indicata la sostituzione con un altro con meccanismo d'azione differente. Lo step successivo ammette l'eventualità di una tripla associazione (di farmaci con meccanismi d'azione complementari), ma consiglia il passaggio alla terapia insulinica, eventualmente mantenendo alcuni dei farmaci orali.

Alcuni fattori sono considerati a parte, potendo influenzare la definizione degli obiettivi di compenso e le strategie terapeutiche atte a raggiungerli: l'età, il sesso, le differenze genetiche o etnico-razziali, le comorbilità, il peso, il rischio di ipoglicemie e i costi (a questi ultimi aspetti sono dedicati diagrammi applicativi specifici).

### BIBLIOGRAFIA

1. *Diabetes Care*. 2012 Apr 19. [Epub ahead of print].
2. *Diabetologia*. 2012 Jun; 55(6): 1577-96. Epub 2012 Apr 20.
3. *Diabetologia*. 2009;52(1):17-30.
4. *Diab Technol Therap*. April 2012, 14(4): 373-378. doi:10.1089/dia.2011.0233.

\* A. Ceriello, A. De Micheli, S. Gentile, G. Perriello, V. Armentano, M. Gallo

## TRIALOGUE

## La gestione dell'iperglicemia in area medica. Istruzioni per l'uso

Gruppo di lavoro

G.P. Beltramello<sup>1</sup>, V. Manicardi<sup>2</sup>, R. Trevisan<sup>3</sup><sup>1</sup> Unità di Medicina Interna, Ospedale San Bassiano, Bassano del Grappa (VI); <sup>2</sup> Dipartimento di Medicina Interna, Ospedale "E. Franchini", Montecchio Emilia (RE); <sup>3</sup> USC Diabetologia, Ospedali Riuniti di Bergamo

Documento condiviso di Associazione Medici Diabetologi (AMD), Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti (FADOI) e Società Italiana di Diabetologia (SID)

Consensus document of the Associazione Medici Diabetologi (AMD), Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti (FADOI) and Società Italiana di Diabetologia (SID)

**Parole chiave:** iperglicemia, terapia insulinica, paziente ospedalizzato, medicina interna, continuità di cura, raccomandazioni  
**Key words:** : hyperglycaemia, insulin therapy, hospitalized patient, internal medicine, continuity of care, recommendations

## Riassunto

Il paziente iperglicemico ricoverato in ospedale va incontro a esiti clinici peggiori con costi gestionali più elevati rispetto al paziente normoglicemico. È indispensabile individuare, definire e trattare tempestivamente e opportunamente l'iperglicemia durante il ricovero, ma anche garantire alla dimissione una adeguata "continuità di cura" dall'ospedale al territorio.

È pertanto necessario avviare una collaborazione clinica multidisciplinare tra l'internista e il team diabetologico, che svolge un ruolo centrale nel percorso di cura e deve essere coinvolto fin dall'inizio.

Il presente documento si propone di definire linee di indirizzo e raccomandazioni di buona pratica clinica sulla gestione del paziente che presenta iperglicemia, con o senza pregressa diagnosi di diabete, ospedalizzato in un reparto di Medicina Interna. L'Associazione Medici Diabetologi (AMD), la Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti (FADOI) e la Società Italiana di Diabetologia (SID) hanno deciso di condividere un documento capace di fornire all'internista utili indicazioni per la gestione del paziente ospedalizzato con iperglicemia.

Nasce quindi il progetto Trialogue, coordinato da un Board Scientifico di esperti delle tre Società Scientifiche. È stato predisposto un questionario costituito da 16 domande a risposta multipla sulla gestione dell'iperglicemia in ospedale a cui hanno risposto 660 medici operanti in oltre 250 Unità Operative di Medicina Interna distribuite sull'intero territorio nazionale. L'analisi delle risposte al questionario ha portato innanzitutto a una rilevazione della reale pratica clinica quotidiana e ha forn-

to molteplici spunti per meglio identificare i punti critici nel trattamento del paziente ospedalizzato con iperglicemia. Sono state quindi elaborate le seguenti raccomandazioni, con l'obiettivo di fornire indicazioni pratiche e condivise che possano trovare impiego immediato (Istruzioni per l'uso) nella pratica clinica con cui gli operatori sanitari si confrontano quotidianamente.

## Abstract

Hyperglycaemic patients admitted to hospital have worse clinical outcomes with higher operational costs than normoglycaemic patients. Identifying, defining and treating hyperglycaemia promptly and appropriately is essential during hospitalization; adequate "continuity of care" must be assured after discharge. This requires a multidisciplinary clinical collaboration between the internist and the diabetes team, which plays a central role in the treatment course and should be involved from the outset. This document aims to establish guidelines and recommendations for good clinical practice in managing hyperglycaemic Internal Medicine patients, with or without previous diagnosis of diabetes. The Associazione Medici Diabetologi (AMD), Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti (FADOI) and Società Italiana di Diabetologia (SID) have decided to communicate a document that provides internists with indications useful for managing hospitalised patients with hyperglycaemia. The Trialogue project, coordinated by a Board of Scientific experts from the three Scientific Societies, was initiated for this purpose. A questionnaire consisting of 16 multiple choice questions on the

© 2012 Associazione Medici Diabetologi (AMD), Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti (FADOI), Società Italiana di Diabetologia (SID).

Partecipanti del progetto TRIALOGUE

**AMD.** Coordinatori: Carlo Bruno Giorda (Torino), Sandro Gentile (Napoli).

Expert Panel: Raffaella Fresa (Cava de' Tirreni, Salerno), Valeria Manicardi (Montecchio E., Reggio Emilia), Maria Chantal Ponziani (Novara).

**FADOI.** Coordinatori: Carlo Nozzoli (Firenze), Mauro Campanini (Novara).

Expert Panel: Gian Pietro Beltramello (Bassano del Grappa, Vicenza), Giuseppe Campagna (Latina), Audenzio D' Angelo (Palermo), Luigi Magnani (Voghera), Domenico Panuccio (Bologna), Giuseppe Seghieri (Pistoia)

**SID.** Coordinatori: Gabriele Riccardi (Napoli), Stefano Del Prato (Pisa).

Expert Panel: Alberto Bruno (Torino), Domenico Mannino (Reggio Calabria), Roberto Trevisan (Bergamo).

management of hyperglycaemia in hospital was answered by 660 physicians from over 250 Internal Medicine units distributed throughout Italy. Analysis of responses has yielded an overview of routine clinical practice and provided a wealth of ideas to better identify critical points in the treatment of hospitalized patients with hyperglycaemia. These recommendations were developed with the aim of providing mutually agreed practical guidance (instructions for use) that can be readily applied by healthcare professionals in routine clinical practice.

## Definizioni

### 1. Paziente "acuto"

Per acuto si intende qualsiasi paziente (generalmente vigile) ricoverato in ambiente ospedaliero e che necessita di bassa o media intensità di cure.

### 2. Paziente "critico"

È un paziente ricoverato in ambiente ospedaliero che necessita di alta intensità di cure (per patologie acute gravi, quali infarto miocardico, ictus, shock settico o insufficienza respiratoria grave, che richiede una terapia intensiva o semi-intensiva e che, di norma, non si alimenta *per os* nelle prime 24-72 ore).

## Lo scenario

I fattori che possono rendere difficile il controllo glicemico durante il ricovero sono molteplici: eventi acuti cardiovascolari, malattie infettive, sepsi o neoplasie, pazienti in alimentazione parenterale o enterale totale, trattamenti farmacologici con terapia steroidea, ocreotide o farmaci immunosoppressori.

### A - Triage all'ingresso in reparto

L'iperglicemia all'ammissione in ospedale, con o senza pregressa diagnosi di diabete, si associa a una maggiore morbilità e mortalità in qualunque *setting* assistenziale.

**Raccomandazione 1.** Al momento del ricovero tutti i pazienti devono essere sottoposti a un prelievo per il dosaggio della glicemia presso il laboratorio di chimica clinica dell'ospedale, seguita il giorno dopo da un prelievo per il dosaggio della glicemia a digiuno.

**Raccomandazione 2.** Nel paziente diabetico noto o in caso di riscontro di glicemia a digiuno  $\geq 126$  mg/dl o non a digiuno  $\geq 200$  mg/dl si deve sempre richiedere il dosaggio dell'emoglobina glicata ( $HbA_{1c}$ ), da effettuarsi con metodo standardizzato secondo il sistema di riferimento IFCC.

**Commento.** Nel paziente non noto come diabetico il dosaggio dell'emoglobina glicata permette di differenziare l'iperglicemia associata a diabete ( $HbA_{1c} \geq 6,5\%$ ) dall'iperglicemia da stress ( $HbA_{1c} < 6,5\%$ ). Nel paziente diabetico noto essa fornisce importanti informazioni sul grado di compenso glicemico precedente il ricovero e quindi sull'efficacia dell'eventuale terapia ipoglicemizzante in corso (Fig. 1).



Figura 1. Cut-off di  $HbA_{1c}$  per sospetto diagnostico differenziale di iperglicemia da stress vs iperglicemia associata a diabete (noto o non diagnosticato).

**Raccomandazione 3.** L'iperglicemia nel paziente ospedalizzato deve essere sempre trattata: sia nel paziente diabetico noto, sia nel neo-diagnosticato, sia nel soggetto con iperglicemia da stress.

**Commento.** L'iperglicemia nel paziente diabetico noto, e ancor di più in quello non noto (neo-diagnosticato), si associa a un peggioramento degli esiti clinici.

### B - Gestione dell'iperglicemia nel paziente acuto (non critico) in grado di alimentarsi, ricoverato per un evento acuto

**Raccomandazione 4.** Nei diabetici noti si raccomanda – di norma – di sospendere, al momento del ricovero, il trattamento con ipoglicemizzanti orali e di introdurre terapia insulinica.

**Commento.** L'uso degli antidiabetici orali ha sostanziali limitazioni nel paziente ospedalizzato.

Nel paziente acuto ricoverato la capacità di alimentarsi può essere compromessa, lo stato nutrizionale essere variabile, le condizioni cliniche instabili e lo stato di coscienza compromesso. Gli antidiabetici orali hanno, generalmente, lunga durata d'azione, il loro effetto sulla glicemia non è immediato e il dosaggio non è facilmente modificabile in rapporto alle necessità cliniche. Per tali motivi sono poco duttili e maneggevoli ed espongono il paziente al rischio di ipoglicemia o, all'opposto, di inerzia terapeutica.

La terapia insulinica nel paziente acuto ospedalizzato iperglicemico offre maggiori garanzie di maneggevolezza, efficacia e sicurezza rispetto agli antidiabetici orali.

### Quando è possibile mantenere o adottare la terapia con ipoglicemizzanti orali (OAD)?

Quando il paziente è in condizioni cliniche stabili, ha una patologia acuta di modesta entità, si alimenta regolarmente, non ha insufficienza renale o epatica ed è in buon controllo glicemico.

**Raccomandazione 5.** La terapia di scelta nel paziente ospedalizzato iperglicemico è l'insulina.

### 1. Quale schema di terapia insulinica?

**Raccomandazione 6.** Va scoraggiato il metodo della "sliding scale", e cioè dosare l'insulina da somministrare secondo l'ultimo valore glicemico riscontrato (al bisogno).

**Commento.** La terapia insulinica impostata secondo il metodo della “sliding scale”, cioè al bisogno, è poco efficace, comporta un rischio più elevato di ipoglicemie, non garantisce una adeguata insulinizzazione basale e non previene, ma corregge a posteriori e spesso in misura inappropriata, i picchi iperglicemici.

**Raccomandazione 7.** La terapia insulinica deve essere somministrata per via sottocutanea secondo uno schema programmato, tipo “basal-bolus” (3 analoghi rapidi ai pasti e – in base ai valori glicemici a digiuno – 1 analogo lento la sera o due volte al giorno) che deve essere accompagnato da un algoritmo di correzione.

**Commento.** La terapia insulinica sottocute secondo il metodo basal-bolus prevede la somministrazione secondo uno schema programmato in cui l’analogo lento rappresenta circa il 50% della dose totale giornaliera e il resto è somministrato come analogo rapido prima dei tre pasti principali, in percentuale del 20-30% a colazione, 30-40% a pranzo e a cena. Questo schema terapeutico è flessibile, efficace, garantisce un’adeguata insulinizzazione basale e permette un rapido cambiamento della terapia in funzione delle condizioni del paziente.

Rispetto alla “sliding scale” ha dimostrato il raggiungimento di un miglior controllo glicemico, con un numero maggiore di pazienti a target, con rischio minore di ipoglicemie.

Tabella 1. Vantaggi degli analoghi dell’insulina nella terapia s.c. ospedaliera.

Vantaggi degli analoghi rapidi rispetto all’insulina umana regolare	
<p><b>Analoghi rapidi (aspart, glulisina, lispro)</b></p> <p>Rapidità d’azione (picco massimo entro 1 ora)</p> <p>Possibilità di somministrazione subito prima dei pasti e fino a 10 minuti dopo i pasti, in caso di dubbia assunzione del cibo da parte del paziente</p> <p>Miglior controllo dei picchi post-prandiali con riduzione delle ipoglicemie tardive</p>	<p><b>Insulina umana regolare (R)</b></p> <p>Somministrazione 20-30 minuti prima dei pasti</p> <p>Maggior durata d’azione, e quindi maggiore probabilità di ipoglicemie nei periodi inter-prandiali</p>
Vantaggi degli analoghi lenti* rispetto all’insulina umana NPH	
<p><b>Insulina glargine</b></p> <p>Profilo senza picchi per (circa) 24 ore</p> <p>Monosomministrazione giornaliera (di norma serale)</p>	<p><b>Insulina NPH</b></p> <p>Profilo caratterizzato da un picco pronunciato e variabile nelle prime ore della notte</p> <p>Rischio di ipoglicemie, in particolare nei pazienti in cui non è possibile prevedere l’assunzione di cibo</p>
<p><b>Insulina detemir</b></p> <p>Profilo senza picchi per (circa) 16-20 ore</p> <p>Mono- o bisomministrazione giornaliera (mattino-sera)</p>	<p>Rischio di iperglicemie mattutine di rimbalzo come conseguenza di ipoglicemie notturne (spesso inavvertite)</p>

\* È in commercio in Italia un altro analogo lento, l’insulina lispro protamina (LLPS): gli studi disponibili sono pochi e, generalmente, di dimensione limitata; pertanto non è chiaro se, a confronto con l’insulina NPH, essa sia in grado di ridurre il rischio di ipoglicemie come glargine e detemir.

**Raccomandazione 8.** In ambito ospedaliero si dovrebbero impiegare gli analoghi rapidi dell’insulina per via sottocutanea, mentre l’insulina regolare dovrebbe essere utilizzata soltanto per via endovenosa.

**Commento.** Nella gestione dell’iperglicemia in ospedale l’utilizzo di analoghi rapidi dell’insulina per via sottocutanea, rispetto all’insulina umana, presenta diversi vantaggi pratici (Tab. 1).

**2. Protocolli per l’attuazione dello schema programmato (basal-bolus)**

L’avvio dello schema programmato deve seguire il criterio seguente:

$$\text{dose totale iniziale} = 0,2-0,5 \text{ U} \times \text{kg di peso}$$

La scelta della dose insulinica iniziale dipende dalle caratteristiche del paziente (BMI e condizioni cliniche associate, in particolare grado dello scompenso glicemico e fattori che aumentano il fabbisogno di insulina, quali iperpiressia, nutrizione artificiale, terapia steroidea ecc). In caso di rischio elevato di ipoglicemia, iniziare con la dose/kg più bassa.

Per esempio, se il peso è 80 kg e il paziente è obeso (resistenza insulinica maggiore):  $0,5 \times 80 = 40 \text{ U}$ .

- Dose di analogo lento (insulina glargine o detemir) = 50% della dose totale giornaliera iniziale = 20 U; iniziare con il 30% in meno se non ha mai fatto terapia insulinica = 13-14 U
- Dose di analogo rapido = 50% della dose giornaliera iniziale ai pasti = 20 U (4+8+8)
- Per calcolare correttamente la dose di insulina rapida da somministrare ai pasti è importante tenere conto del contenuto di carboidrati nella dieta. Per il corretto aggiustamento terapeutico nei giorni successivi è utile calcolare il fattore di correzione:
  - il calcolo del fattore di correzione per il singolo paziente può essere effettuato applicando la “regola del 1700”:  $\text{fattore di correzione (FC)} = 1700 \text{ diviso per la dose totale giornaliera (DTG) di insulina (per es., se DTG} = 56 \text{ unità: FC} = 1700/56 = 30) \rightarrow \text{mediamente 1 unità di insulina ridurrà la glicemia di 30 mg/dl.}$
  - In alternativa, il fattore di correzione può essere determinato con la formula:  $3000/\text{peso in kg: FC} = 3000/80 = 37$ .

**Obiettivi glicemici.** Nel paziente ospedalizzato la sicurezza è fondamentale. Gli obiettivi glicemici devono essere ragionevolmente adattati al setting ospedaliero in cui si gestiscono prevalentemente pazienti in fase acuta (controllare iperglicemia ed evitare ipoglicemie) e tendere alla stabilizzazione piuttosto che alla normalizzazione della glicemia, soprattutto per evitare il rischio di ipoglicemia.

**Commento.** Gli Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010 e le linee guida internazio-

nali raccomandano che gli obiettivi glicemici nel paziente ospedalizzato siano <130 mg/dl a digiuno e <180 mg/dl in fase post-prandiale, se ottenibili senza rischi elevati di ipoglicemia (Tab. 2).

**Tabella 2.** Schema degli obiettivi glicemici dagli Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010 nel paziente ospedalizzato.

Situazione	Obiettivo glicemico
Paziente critico	≥140 e <180 mg/dl
Paziente non critico (acuto)	90-130 mg/dl a digiuno <140 mg/dl pre-prandiale <180 mg/dl post-prandiale

**Raccomandazione 9.** La terapia insulinica deve essere adattata sino a raggiungere l'obiettivo glicemico pre-prandiale <140 mg/dl e post-prandiale <180 mg/dl (Tab. 3).

**Tabella 3.** Protocolli per la correzione dello schema programmato.

<p>Se il controllo glicemico è insoddisfacente si raccomanda di correggere la dose insulinica secondo il seguente schema:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Modificare la dose di insulina basale: circa 10-20% ogni 1-2 giorni sino a raggiungere l'obiettivo glicemico a digiuno (&lt;130 mg/dl)</li> <li>2. In caso di glicemia post-prandiale &gt;180 mg/dl, modificare la dose di analogo rapido: 1-2 U ogni 1-2 giorni</li> <li>3. Considerare l'opportunità dell'infusione continua e.v. di insulina nel caso di persistente difficoltà nell'ottenere un buon controllo glicemico.</li> </ol>
--

### 3. Orario di determinazione della glicemia

**Raccomandazione 10.** L'orario da preferirsi per il dosaggio della glicemia è la fase pre-prandiale, in quanto permette di correggere la dose di analogo rapido usando il fattore di correzione.

A seconda degli schemi di terapia si possono effettuare determinazioni glicemiche anche in fase post-prandiale, che permettono di valutare il corretto dosaggio dell'analogo rapido, o durante la notte (per verificare la presenza di eventuali ipoglicemie).

**Commento.** Il monitoraggio glicemico durante l'ospedalizzazione consente di adattare tempestivamente la terapia insulinica alle condizioni del paziente. L'attuazione di uno schema insulinico programmato permette inoltre di ridurre il numero di misurazioni giornaliere e i costi associati. È importante che il paziente ospedalizzato segua una dieta corretta, senza zuccheri semplici, ma con adeguata quantità di carboidrati (almeno il 40-50% delle calorie totali) distribuiti nei tre pasti principali.

### C - Gestione dell'iperglicemia nel paziente critico

**Raccomandazione 11.** L'iperglicemia nel paziente critico e/o che non si alimenta deve essere trattata con terapia insulinica per infusione venosa continua secondo un protocollo predefinito, condiviso con il personale medico e infermieristico, basato su frequenti controlli dei valori glicemici e validato nel contesto di applicazione. Il paziente critico dovrebbe sempre essere valutato dallo specialista diabetologo per la definizione

del grado di compenso glicemico e dello stato delle eventuali complicanze, nonché per la definizione dell'iter diagnostico e di raggiungimento della stabilizzazione metabolica.

**Commento.** In situazioni di grave iperglicemia o instabilità metabolica, la terapia insulinica deve essere somministrata per via endovenosa continua secondo algoritmi predefiniti, condivisi con tutto il personale sanitario (medici e infermieri). Gli algoritmi devono essere semplici, sicuri, facili da applicare, a prevalente gestione infermieristica e devono tener conto del contesto assistenziale in cui si opera. La terapia insulinica endovenosa secondo algoritmi predefiniti garantisce un migliore controllo dell'iperglicemia, una maggiore stabilità glicemica e soprattutto riduce il rischio di ipoglicemia.

**Raccomandazione 12.** Il protocollo per infusione di insulina va sempre applicato per valori glicemici almeno superiori a 200 mg/dl e in caso di grave instabilità glicemica.

**Commento.** Infondere insulina umana regolare in soluzione fisiologica o glucosata al 5% con eventuale aggiunta di KCl secondo necessità, per via endovenosa tramite pompa di infusione, separatamente da altre infusioni. Per esempio:

insulina regolare 50 U (0,5 cc) + fisiologica 49,5 cc in pompa-siringa da 50 cc (1 cc = 1 U)

oppure

insulina regolare 100 U in fisiologica 100 cc in pompa a ml/h (1 cc = 1 U).

**Raccomandazione 13.** Gli obiettivi glicemici nel paziente critico sono valori di glicemia compresi tra 140-180 mg/dl. Sono indispensabili accurati e frequenti controlli glicemici in accordo col protocollo adottato (Tabb. 4-6).

**Commento.** Obiettivi glicemici più ambiziosi nel paziente critico sono gravati da un aumento significativo del rischio di ipoglicemie e da un possibile peggioramento degli esiti clinici.

**Raccomandazione 14.** L'algoritmo di infusione endovenosa d'insulina per le emergenze iperglicemiche nel paziente critico deve essere gestito prevalentemente dal personale infermieristico, su indicazione e supervisione del medico.

**Raccomandazione 15.** Sono fondamentali il coinvolgimento (e la motivazione) degli infermieri di reparto in un programma formativo che consenta una gestione autonoma e responsabile dei protocolli.

### D - Ripresa dell'alimentazione per os

**Raccomandazione 16.** Alla ripresa dell'alimentazione si attua lo schema di transizione alla terapia sottocute.

Metodo: si calcola la dose di insulina e.v. infusa nelle ultime 12 ore e la si moltiplica per 2 per ottenere il fabbisogno di U/die. Il 50% del fabbisogno insulinico viene somministrato sottocute sotto forma di analogo lento serale (con sospensione dell'infusione ev. in pompa due ore dopo). Il 50% del fabbisogno insulinico viene somministrato ai pasti come analogo rapido secondo lo schema **basal-bolus**.

**Tabella 4.** Protocollo di Yale modificato, proposto dagli Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010 (modificato da: Goldberg PA et al. Diabetes Spectrum 2005;18:188-191).

Questo protocollo di infusione è destinato all'utilizzo in pazienti adulti con iperglicemia, nell'ambito di una Unità di Cura Intensiva, ma non è concepito specificamente per soggetti con emergenze metaboliche, come chetoacidosi diabetica (DKA), o stati iperglicemici iperosmolari. Di fronte a queste diagnosi, o quando la glicemia (GM) è  $\geq 500$  mg/dl, è necessario consultare un medico per provvedimenti specifici. Inoltre, rivolgersi immediatamente al medico responsabile se la risposta all'infusione di insulina è insolita o inaspettata, o se comunque insorge una situazione alla quale queste indicazioni non si applicano adeguatamente. Ogni paziente in infusione di insulina dovrebbe avere frequenti misurazioni degli elettroliti nel siero, specialmente del potassio.

**Inizio dell'infusione di insulina**

1. INFUSIONE DI INSULINA: miscelare 1 unità di Insulina Umana Regolare per 1 ml di sol. fisiologica 0,9% NaCl (es. 50 U Insulina in 50 ml fisiologica).
2. Somministrare con pompa di infusione (con incrementi di 0,5 U/h)
3. PRIMING: prima di iniziare l'infusione, iniettare 50 ml della soluzione nei tubi di infusione (per saturare i siti di legame insulinico nei tubi)
4. TARGET GLICEMICO: 100-139 mg/dl
5. BOLO e VELOCITÀ DI INFUSIONE INIZIALE DELL'INSULINA: dividere GM iniziale per 100, poi arrotondare alla più vicina 0,5 U per il bolo e per la velocità di infusione iniziale.  
Esempi: 1) GM iniziale = 325 mg/dl:  $325:100 = 3,25$ , arrotondato a 3,5; praticare bolo ev 3,5 U, e iniziare infusione a 3,5 U/h  
2) GM iniziale = 174 mg/dl:  $174:100 = 1,74$ , arrotondato a 1,5; praticare bolo ev 1,5 U, e iniziare infusione a 1,5 U/h

**Monitoraggio della glicemia (GM)**

1. Controllare GM ogni ora fino a stabilizzazione (3 rilevazioni consecutive entro il target).
2. Successivamente controllare GM ogni 2 ore; una volta stabilizzati i valori per 12-24 ore, i controlli GM possono essere effettuati ogni 4 ore, se:
  - a) non ci sono cambiamenti significativi nelle condizioni cliniche, e b) non ci sono cambiamenti significativi nell'introito nutrizionale.
3. Valutare il ritorno temporaneo a controlli BG ogni ora, fino a una nuova stabilizzazione, se si verifica una delle seguenti eventualità:
  - a) qualunque cambiamento nella velocità di infusione (quindi GM al di fuori del range di riferimento)
  - b) cambiamento significativo nelle condizioni cliniche
  - c) inizio o sospensione di terapia pressoria o steroidea
  - d) inizio o sospensione di emodialisi o CVVH
  - e) inizio, sospensione, o modificazione della velocità dell'apporto nutrizionale (NPT, NPP, nutrizione per sonda, ecc.).

**Modificazioni della velocità di infusione dell'insulina**

Se GM < 50 mg/dl:  
STOP INFUSIONE DI INSULINA iniettare 25 g di gluc. ev (50 ml di sol. gluc. 50%, o 75 ml di sol. gluc. 33%); ricontrollare GM ogni 15 min  
⇒ Quando BG  $\geq 100$  mg/dl, attendere 1 ora, poi riprendere infusione al 50% dell'ultima velocità.

Se GM 50-74 mg/dl:  
STOP INFUSIONE DI INSULINA se paziente sintomatico (o incapace di valutare i sintomi): iniettare 25 g di gluc. ev (50 ml di sol. gluc. 50%, o 75 ml di sol. gluc. 33%); ricontrollare GM ogni 15 min  
se paziente asintomatico: valutare l'iniezione di 10-15 g di gluc. ev (20-25 ml di sol. gluc. 50%, o 30-45 ml di sol. gluc. 33%) o la somministrazione di 200 ml di succo di frutta per os; ricontrollare GM ogni 15-30 min  
⇒ Quando BG  $\geq 100$  mg/dl, attendere 1 ora, poi riprendere infusione al 75% dell'ultima velocità.

Se GM  $\geq 75$  mg/dl:  
STEP 1: Determinare il LIVELLO ATTUALE GM – questo identifica una COLONNA nella tabella:

GM 75-99 mg/dl	GM 100-139 mg/dl	GM 140-199 mg/dl	GM 200 mg/dl
----------------	------------------	------------------	--------------

STEP 2: Determinare la VELOCITÀ DI CAMBIAMENTO rispetto al precedente livello GM – questo identifica una CELLA nella tabella – Da lì muoversi verso destra per le ISTRUZIONI. (Attenzione: se l'ultima determinazione GM era stata effettuata 2-4 ore prima del GM attuale, calcolare la velocità di cambiamento oraria. Esempio: se GM alle ore 14 era 150 mg/dl, e alle ore 16 è 120 mg/dl, il cambiamento complessivo nelle 2 ore è -30 mg/dl; tuttavia il cambiamento orario è dato dal calcolo:  $-30 \text{ mg/dl} : 2 \text{ h} = -15 \text{ mg/dl/h}$ )

GM 75-99 mg/dl	GM 100-139 mg/dl	GM 140-199 mg/dl	GM $\geq 200$ mg/dl	ISTRUZIONI*
		GM $\uparrow$ di > 50 mg/dl/h	GM $\uparrow$	$\uparrow$ INFUSIONE di "2 $\Delta$ "
	GM $\uparrow$ di > 25 mg/dl/h	GM $\uparrow$ di 1-50 mg/dl/h, o GM INVARIATO	GM INVARIATO, o GM $\downarrow$ di 1-25 mg/dl/h	$\uparrow$ INFUSIONE di " $\Delta$ "
GM $\uparrow$	GM $\uparrow$ di 1-25 mg/dl/h, o GM INVARIATO, o GM $\downarrow$ di 1-25 mg/dl/h	GM $\downarrow$ di 1-50 mg/dl/h	GM $\downarrow$ di 26-75 mg/dl/h	NON MODIFICARE INFUSIONE
GM IMMODIFICATO, o GM $\downarrow$ di 1-25 mg/dl/h	GM $\downarrow$ di 26-50 mg/dl/h	GM $\downarrow$ di 51-75 mg/dl/h	GM $\downarrow$ di 76-100 mg/dl/h	$\downarrow$ INFUSIONE di " $\Delta$ "
GM $\downarrow$ di > 25 mg/dl/h vedi sotto*	GM $\downarrow$ di > 50 mg/dl/h	GM $\downarrow$ di > 75 mg/dl/h	GM $\downarrow$ di > 100 mg/dl/h	SOSPENDERE x 30' poi $\downarrow$ INFUSIONE di "2 $\Delta$ "

# SOSPENDERE INFUSIONE DI INSULINA; controllare GM ogni 30 min; quando  $\geq 100$  mg/dl riprendere infusione al 75% della velocità precedente.

\* Le MODIFICAZIONI NELLA VELOCITÀ DI INFUSIONE (" $\Delta$ ") sono determinate in base alla velocità di infusione in corso

Velocità in corso (U/h)	$\Delta$ = cambio velocità (U/h)	2 $\Delta$ = 2 x cambio velocità (U/h)
< 3	0,5	1
3-6	1	2
6,5-9,5	1,5	3
10-14,5	2	4
15-19,5	3	6
20-24,5	4	8
$\downarrow$ 23	$\geq 5$	10 (avvisare medico di guardia)

Nota. L'algoritmo, invariato rispetto a quello inserito nella precedente versione degli Standard di Cura, è ancora tarato su un target glicemico di 100-139 mg/dl, più basso di quello attualmente raccomandato per i pazienti critici. Si è comunque ritenuto opportuno mantenerlo anche nella edizione 2009 in quanto, indipendentemente dal "range" glicemico perseguito, rappresenta un esempio molto ben strutturato di algoritmo "dinamico".

**Tabella 5.** Esempio di algoritmo semplice sperimentato in diverse UO dell'Emilia-Romagna (proposta operativa di AMD-SID-OSDI della Regione Emilia-Romagna, 2009).

Algoritmo per infusione insulinica e.v. in paziente critico per 48/72 ore in diabetici e/o pazienti con iperglicemia grave (>200 mg/dl)

Nella stessa via venosa:

**1° via ► Infusione in pompa siringa di 49,5 ml. di soluzione fisiologica + 50 U.I. di insulina regolare (= 0,5 ml)**

1 cc di soluzione = 1 U.I. di insulina

**2° via ► per glicemia in partenza >500 mg/dl, quando la glicemia è ≤ 250 mg infondere glucosio 5% 500 cc + KCl 20 mEq (1 fl) o soluzione potassio 27 mEq/l a velocità variabile secondo il compenso emodinamico e lo stato di idratazione.**

1. Se glicemia >500 mg/dl: velocità di infusione 5 cc/h + bolo iniziale di 10 U e.v.
2. Se glicemia 400-500 mg/dl: velocità di infusione 4 cc /h + bolo 8 U e.v.
3. Se glicemia 300-400 mg/dl: velocità di infusione 3 cc/h + bolo 5 U e.v.
4. Se glicemia 250-300 mg/dl: velocità di infusione 2 cc/h
5. Se glicemia 150-250 mg/dl: velocità di infusione 1,5 cc/h
6. Se glicemia 110-150 mg/dl: velocità di infusione 1 cc/h (0,5 cc/h di notte)
7. Se glicemia <110 mg/dl: STOP INSULINA! (ma mantenere la pompa)
8. Se glicemia <80 mg/dl: infondere glucosio 5% e.v. per almeno 2-4 ore + glicemia capillare ogni ora e adeguamento dell'infusione e.v. di insulina in pompa)
9. Se ci sono sintomi di ipoglicemia usare glucosio al 10-30% per 2 ore e controllo della glicemia capillare ogni ora

**Controllo della glicemia capillare dopo 1 ora, per verifica della dose (U/ora), poi ogni 2 ore per le prime 12 ore, poi ogni 4 ore, se la glicemia è stabile**  
**Quando 3 glicemie successive sono >110 e ≤140, embricare la terapia insulinica s.c. ai pasti con analogo rapido, e sospendere la pompa alla prima dose di glargine serale.**

**Tabella 6.** Protocollo di terapia insulinica infusione secondo Markowitz.

100 U/100 ml di soluzione fisiologica, da infondere secondo 4 algoritmi:

1. Soggetti con insulino-sensibilità conservata
2. Soggetti insulino-resistenti
3. Soggetti non controllati con l'algoritmo precedente
4. Soggetti non controllati con l'algoritmo precedente

Aspetti operativi:

- l'infusione di insulina è guidata dai livelli glicemici del paziente, determinati ogni ora fino a quando non sono stabili
- se l'obiettivo non è raggiunto o se la glicemia non si riduce di almeno 60 mg/dl rispetto al valore precedente, il paziente passa all'algoritmo successivo
- se la glicemia è <70 mg/dl, il paziente passa all'algoritmo precedente
- se la glicemia è stabile per 2 volte consecutive nel range desiderato, il monitoraggio può essere eseguito ogni 2 ore e quindi ogni 4 ore

Glicemia (mg/dl)	Algoritmo 1 (U/h)	Algoritmo 2 (U/h)	Algoritmo 3 (U/h)	Algoritmo 4 (U/h)
<70	No	No	No	No
70-109	0,2	0,5	1	1,5
110-119	0,5	1	2	3
120-149	1	1,5	3	5
150-179	1,5	2	4	7
180-209	2	3	5	9
240-269	3	5	8	12
270-299	3	6	10	16
300-329	4	7	12	20
330-359	4	8	14	24
>360	6	12	16	28

*Nota.* Alla luce delle attuali linee guida è consigliabile sospendere l'infusione di insulina per glicemie inferiori a 120 se si usa l'algoritmo 1. Nel caso si stia usando un altro algoritmo, passare all'algoritmo precedente.

## E - Gestione dell'iperglicemia nel paziente in nutrizione artificiale (NA)

**Raccomandazione 17.** L'alimentazione per via sia parenterale totale (NPT) sia enterale (NET) deve essere somministrata preferibilmente in continuo nell'arco delle 24 ore e deve essere iniziata quando la glicemia a digiuno è <250 mg/dl (per valori glicemici >250 mg/dl iniziare l'infusione venosa continua di insulina per riportare i valori glicemici sotto controllo).

In caso di difficoltà a ricorrere all'infusione continua di insulina e per condizioni relativamente meno critiche, i sog-

getti iperglicemici in NA possono essere trattati con la somministrazione di una o due dosi/die di analogo lento, con aggiustamenti delle dosi in base ai valori glicemici del mattino e della sera. La nutrizione artificiale deve essere mantenuta in infusione continua nell'arco delle 24 ore per evitare ipoglicemie.

**Commento.** Va ricordato che al momento non ci sono trial clinici confrontabili che prendano in esame le differenti strategie di trattamento insulinico nei pazienti con iperglicemia in NA.

**Raccomandazione 18.** L'obiettivo glicemico raccomandato è di 140-180 mg/dl.

## F - Gestione dell'iperglicemia nel paziente in terapia corticosteroidica

**Raccomandazione 19.** *Nel paziente acuto in terapia corticosteroidica con iperglicemia va somministrata la terapia insulinica secondo lo schema basal-bolus.*

**Commento.** La terapia insulinica secondo lo schema *basal-bolus* permette di controllare la glicemia a digiuno e consente di modulare i boli di analogo rapido secondo i picchi iperglicemici che, in caso di terapia steroidea, sono più marcati dopo il pranzo.

Lo schema *basal plus*, che prevede l'utilizzo di un analogo lento e una sola somministrazione di analogo rapido in occasione del picco prandiale più elevato (solitamente a pranzo), può essere utile per ridurre il numero di iniezioni giornaliere nei pazienti che a digiuno hanno valori glicemici controllati e nei quali l'iperglicemia nelle ore diurne si limita al periodo prandiale.

**Raccomandazione 20.** *Un attento monitoraggio glicemico si impone in tutti i pazienti sottoposti a trattamenti tali da comportare il rischio di iperglicemia, come la terapia corticosteroidica.*

## G - Gestione dell'ipoglicemia sintomatica

**Raccomandazione 21.** *Il paziente con ipoglicemia grave con obnubilamento dello stato di coscienza deve essere trattato con glucosata al 33% e.v. seguita da glucosata al 10% e da somministrazione di bevande zuccherate non appena lo stato di coscienza renda sicura la deglutizione.*

**Raccomandazione 22.** *Il trattamento del paziente con ipoglicemia severa senza segni di obnubilamento dello stato di coscienza si basa sulla "regola del 15".*

**Commento.** La regola del 15 consiste nella somministrazione di 15 g di zuccheri semplici *per os* e controllo della glicemia dopo 15 minuti. Se la glicemia è <100 mg/dl, ripetere la somministrazione di 15 g di zuccheri semplici e ricontrattare la glicemia dopo altri 15 minuti, fino ad avere una glicemia > 100 mg/dl.

**Nota.** 15 grammi di glucosio equivalgono a:

- 3 bustine (o zollette) di zucchero
- un tè con 3 cucchiaini di zucchero
- un brik di succo di frutta
- mezza lattina di Coca-Cola
- 3 caramelle di zucchero morbide (quelle dure richiedono più tempo per l'assorbimento e sono pertanto sconsigliate, al pari del cioccolato).

**Raccomandazione 23.** *Il paziente deve essere educato a riconoscere i sintomi dell'ipoglicemia e a portare con sé (dopo la dimissione) istruzioni scritte per poterla correggere prontamente in caso di necessità.*

## H - Educazione terapeutica strutturata del paziente

**Raccomandazione 24.** *Alla dimissione tutti i soggetti con iperglicemia nota o di nuova comparsa devono essere*

*avviati alla valutazione diabetologica per la definizione della successiva gestione clinica.*

**Raccomandazione 25.** *Durante la fase di ricovero il paziente diabetico autosufficiente deve essere addestrato all'automonitoraggio glicemico e alla gestione della terapia antidiabetica (insulina e/o antidiabetici orali e/o iniettivi) prima della dimissione. Nell'eventualità di un paziente non autosufficiente, l'addestramento va somministrato ai familiari.*

**Raccomandazione 26.** *L'educazione del paziente deve essere coordinata dal team diabetologico, se disponibile nel presidio ospedaliero, e comunque il paziente deve essere sempre avviato al servizio di diabetologia di competenza non appena dimesso.*

*Il paziente diabetico di nuova diagnosi deve essere sempre affidato al team diabetologico per la presa in carico il più presto possibile, per l'educazione terapeutica, la verifica e l'aggiustamento della terapia, almeno sino alla sua stabilizzazione.*

*Il paziente diabetico già noto in dimissione con terapia insulinica deve essere affidato al team diabetologico almeno 3 giorni prima della prevista dimissione per essere educato all'uso dell'autocontrollo glicemico domiciliare e alla auto-somministrazione di insulina sottocute.*

**Commento.** Le persone affette da diabete devono ricevere un'educazione all'autogestione della malattia al momento della diagnosi, con periodici richiami successivi al fine di mantenere nel tempo la formazione acquisita. È pertanto auspicabile che i reparti operino in stretta collaborazione con il team diabetologico di riferimento.

**Raccomandazione 27.** *È indispensabile che il sistema ospedaliero sia organizzato a garantire la promozione dell'autogestione della malattia diabetica in stretta collaborazione con il team diabetologico.*

**Commento.** Il momento dell'ospedalizzazione può essere utile per rafforzare le conoscenze del paziente sulla malattia diabetica e per la verifica da parte dell'infermiere della sua autonomia e capacità di eseguire l'autocontrollo glicemico e la somministrazione della terapia insulinica. L'educazione del paziente deve essere garantita dalle varie figure professionali del team diabetologico e svolta con metodologie che tengano conto dell'esperienza di vita del soggetto e della sua personale motivazione al cambiamento dello stile di vita.

**Raccomandazione 28.** *Il paziente diabetico di nuova diagnosi o che deve fare terapia insulinica deve essere rifornito del materiale necessario (comprendente la modulistica per esenzione per patologia e la corretta richiesta per i presidi) per l'esecuzione della terapia e dell'autocontrollo glicemico domiciliare e deve riportare in lettera di dimissione l'appuntamento per il primo accesso al servizio di diabetologia di riferimento.*

**Commenti.** Il personale infermieristico del Servizio di Diabetologia dovrebbe eseguire la consulenza diabetologica strutturata entro 48-72 ore, per l'addestramento e la consegna del materiale necessario e per la presa in carico (inserire il paziente in cartella diabetologica e assegnare un appuntamento per la successiva visita di controllo, che sarà indicato sulla lettera di dimissione).

**Raccomandazione 29.** *Deve essere previsto un percorso clinico-assistenziale condiviso tra il reparto di Medicina e la Diabetologia per garantire l'attuazione delle Raccomandazioni 25-28.*

**BIBLIOGRAFIA**

1. Ali NA, O'Brien JM, Dungan K et al (2008) Glucose variability and mortality in patients with sepsis. *Crit Care Med* 36:2316-2321
2. Avanzini F, Marelli G, Donzelli W et al; DDD study group (2009) Hyperglycemia during acute coronary syndrome: a nurse-managed insulin infusion protocol for stricter and safer control. *Eur J Cardiovasc Nurs* 8:182-189
3. Avanzini F, Marelli G, Donzelli W et al; Desio Diabetes Diagram Study Group (2011) Transition from intravenous to subcutaneous insulin: effectiveness and safety of a standardized protocol and predictors of outcome in patients with acute coronary syndrome. *Diabetes Care* 34:1445-1450
4. Baker EH, Janaway CH, Philips BJ et al (2006) Hyperglycemia is associated with poor outcomes in patients admitted to hospital with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 61:284-289
5. Bellodi G, Manicardi V, Malavasi V et al (1989) Hyperglycemia and prognosis of acute myocardial infarction in patients without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 64:885-888
6. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC (2000) Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 355:773-778
7. Capes SE, Hunt D, Malmberg K et al (2001) Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 32:2426-2432
8. Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1993) The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329:977-986
9. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O (2008) Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358:580-591
10. Kitabchi AE, Nyeinwe E (2007) Sliding-Scale insulin: More evidence needed before final exit? *Diabetes Care* 30:2409-2410
11. Knecht LA, Gauthier SM, Castro JC et al (2006) Diabetes care in the hospital: is there clinical inertia? *J Hosp Med* 6:151-160
12. Kosiborod M, Rathore SS, Inzucchi SE et al (2005) Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction: implication for patients with and without recognized diabetes. *Circulation* 111:3078-3086
13. Krinsley JS (2003) Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc* 78:1471-1478
14. Magaji V, Johnston JM (2011) Inpatient management of hyperglycemia and diabetes. *Clinical Diabetes* 29:3-9
15. Malmberg K, Rydén L, Efendic S et al (1995) Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 25:57-65
16. Malmberg K, Rydén L, Wedel H et al; DIGAMI 2 Investigators (2005) Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J* 26:650-661
17. McAlister FA, Majumdar SR, Blitz S et al (2005) The relation between hyperglycemia and outcomes in 2,471 patients admitted to the hospital with community-acquired pneumonia. *Diabetes Care* 28:810-815
18. Meyer C, Boron A, Plummer E et al (2010) Glulisine versus human regular insulin in combination with glargine in noncritically ill hospitalized patients with type 2 diabetes: a randomized double-blind study. *Diabetes Care* 33:2496-2501
19. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M et al; American Association of Clinical Endocrinologists; American Diabetes Association (2009) American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Endocr Pract* 15:353-369
20. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M et al; American Association of Clinical Endocrinologists; American Diabetes Association (2009) American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care* 32:1119-1131
21. Selvin E, Steffes MW, Zhu H et al (2010) Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med* 362:800-811
22. Shetty S, Inzucchi SE, Goldberg PA et al (2011) Conforming to the New Consensus Guidelines for ICU Management of Hyperglycemia: The Updated Yale Insulin Infusion Protocol. American Diabetes Association 71st Scientific Sessions, San Diego, June 24-28
23. SINPE/GASAPE (2002) Linee guida SINPE per la nutrizione artificiale ospedaliera. *Rivista Italiana di Nutrizione Parenterale ed Enterale* 20[Suppl. 5]:1-171
24. Standard Italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010. AMD-SID
25. Tominaga M, Eguchi H, Manaka H et al (1999) Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 22:920-924
26. Trence DL, Kelly JL, Hirsch IB (2003) The rationale and management of hyperglycemia for in-patients with cardiovascular disease: time for change. *J Clin Endocrinol Metab* 88:2430-2437
27. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N et al (2002) Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 87:978-982
28. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT et al (2012) Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 97:16-38
29. UK Prospective Diabetes Study Group (1998) Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 317:703-713
30. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al (2001) Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 345:1359-1367
31. Vascular Biology Working Group (2009) Evidence-based recommendations in hyperglycemia and ACS. The Portland Protocol. University of Florida.

**Il progetto Trialogue è stato realizzato con il contributo incondizionato di Sanofi.**

È prevista la pubblicazione del documento condiviso all'interno delle seguenti riviste: *Acta Diabetologica*, *Il Giornale AMD*, *Il Diabete*, *Italian Journal of Medicine*.

## La rilevanza clinica dei trial



### A. Cartabellotta

nino.cartabellotta@gimbe.org

Presidente Fondazione GIMBE

**Parole chiave:** Randomized controlled trial, outcomes, number needed to treat, confidence intervals

**Key words:** Trial controllato randomizzato, misure di esito, numero necessario (di pazienti) da trattare, limiti di confidenza

Il Giornale di AMD, 2012;15:101-104

### Sommario

*L'outcome (end-point) primario di un trial clinico e gli eventuali outcome secondari influenzano la rilevanza clinica dello studio. In quale misura i trial che utilizzano end-pointsurrogati hanno una limitata rilevanza clinica? Esiste una metodologia standardizzata per validare un end-point surrogato? Come definire in maniera oggettiva e riproducibile i criteri di misurazione degli outcome? Il follow-up è sufficientemente lungo per rilevare gli outcome definiti? Qual è il minimum data set sulle modalità di definizione e misurazione degli outcome che devono fornire i ricercatori? Oltre che dagli end-point misurati, la rilevanza clinica di un RCT è influenzata dai numeri che stimano quantitativamente benefici e rischi degli interventi sanitari. La pillola riporta definizioni, formule, vantaggi e limiti delle misure di efficacia/sicurezza più affidabili: il number needed to treat (NNT) ed il number needed to harm (NNH). Indispensabile anche valutare i limiti di confidenza per stimare la precisione di NNT/NNH.*

### Abstract

*The primary and the secondary end-points affect the relevance of clinical trials. Do trials with surrogate end-point have a limited clinical relevance? Are there methodologies to validate the surrogate end-points? How to measure end-points in objective way? Does follow-up last enough to capture the established outcomes? What minimum data set should the researchers establish to define and measure outcomes? More than outcomes, the clinical relevance of trials is affected by quantitative estimates of intervention's benefits and harms. This article reports definitions, formulae, benefits and limits of the most reliable measures of efficacy and safety: the number-needed-to-treat (NNT) and the number-needed-to-harm (NNH), more than the confidence intervals.*

La rilevanza clinica di un trial (RCT) è influenzata da quattro variabili: l'end-point misurato, il numero di pazienti da trattare per ottenere un beneficio (NNT), il numero di pazienti da trattare per osservare un effetto avverso (NNH) e la precisione dei risultati di NNT/NNH espressa dai limiti di confidenza. Questo articolo è dedicato alla selezione degli outcome.

### 1. Definizione Outcome, end-point.

Nella metodologia della ricerca clinica possono essere considerati sinonimi: entrambi hanno il significato di "misura di esito".

### 2. Classificazione

Epstein e Sherwood (*AnnInternMed*, 1996) classificano gli outcome in tre categorie.

**Clinici.** Mortalità (totale o causa specifica), eventi morbosi (infarto, stroke, frattura), misure fisiologico-metaboliche (colesterolo LDL, pressione arteriosa, densità minerale ossea).

**Economici.** Diretti (ospedalizzazioni, visite ambulatoriali, test diagnostici, farmaci), indiretti (giornate lavorative perse), intangibili (grado di sofferenza, stress psicofisico).

**Umanistici.** Qualità di vita, soddisfazione dell'utente, sintomi, status funzionale.

Considerato che qualunque intervento sanitario (preventivo, diagnostico, terapeutico, riabilitativo, palliativo) sperimentato in un RCT modifica in varia misura outcome appartenenti alle tre categorie, idealmente un trial dovrebbe misurare almeno un outcome per ciascuna categoria. In realtà, vengono sempre selezionati gli outcome clinici, molto raramente quelli economici e - solo recentemente in alcuni settori (oncologia, malattie croniche) - quelli umanistici.

### 3. Outcome primario e outcome secondari

In un RCT i ricercatori devono definire l'outcome primario e, eventualmente, uno o più outcome secondari. È bene precisare che l'aggettivo "primario" non caratterizza la rilevanza clinica dell'outcome, ma riveste solo un significato statistico: infatti, l'outcome primario è quello utilizzato per stimare la dimensione del campione. Pertanto, anche se può apparire paradossale, esistono trial con outcome primario surrogato e outcome secondari clinicamente rilevanti perchè non è obbligatorio definire un end-point rilevante, nemmeno a fini regolatori.

### 4. Outcome clinicamente rilevanti e surrogati

Gli end-point clinici vengono storicamente dicotomizzati in:

**Outcome clinicamente rilevanti.** Comprendono, oltre la mortalità, tutti gli eventi clinici morbosi che possono essere rilevati nel corso della storia naturale/post-terapeutica di una malattia.

**Outcome surrogati.** Sono variabili anatomico-fisiologico-metaboliche misurate con test di laboratorio / strumentali. Vengono utilizzati con la presunzione di dimostra-

re l'efficacia del trattamento su un end-point clinicamente rilevante senza misurarlo direttamente! Tale presupposto, teoricamente ineccepibile, è stato ripetutamente smentito: infatti, numerosi trattamenti efficaci su end-point surrogati (antiaritmici nel post-infarto, farmaci inotropi nello scompenso, terapia sostitutiva ormonale, fluoruri nell'osteoporosi, etc.), sono stati abbandonati perché adeguate evidenze hanno dimostrato che, misurando l'end-point clinicamente rilevante, i pazienti non trattati avevano risultati migliori. Purtroppo, nell'ultimo ventennio, la rilevanza clinica della ricerca si è progressivamente ridotta anche per l'uso smodato degli end-point surrogati che - dalla prospettiva di chi finanzia la ricerca - presentano indiscutibili vantaggi: permettendo, infatti, di ridurre durata del follow-up e dimensione del campione, diminuiscono notevolmente i costi del trial. Senza entrare nel merito della spinosa problematica, le autorità regolatorie non hanno mai vincolato la rilevanza clinica dell'end-point all'approvazione di nuovi farmaci, anzi l'FDA utilizza gli studi condotti su end-point surrogati per il processo di *accelerated approval*!

Il "calderone" degli end-point surrogati, per definizione, contiene anche outcome con una certa rilevanza clinica. Ad esempio, per valutare l'efficacia di un trattamento con antivirali nei pazienti con epatite cronica B, i livelli di transaminasi, la viremia e il miglioramento del quadro istologico sono end-point surrogati per definizione, ma la loro rilevanza clinica è differente: infatti, solo la risposta istologica è predittiva di una riduzione delle complicanze della cirrosi. Questi outcome surrogati, validati da studi che ne dimostrano la predittività su end-point rilevanti, vengono definiti **outcome intermedi**.

In definitiva, piuttosto che essere dicotomizzati in surrogati e clinicamente rilevanti, gli outcome dovrebbero essere stratificati attraverso una scala di rilevanza clinica. In questa direzione va anche il GRADE - il nuovo sistema per effettuare il grading degli studi clinici ai fini della produzione di raccomandazioni cliniche nelle linee guida - che definisce una gerarchia quantitativa degli outcome clinici, utilizzando uno score numerico:

- Score 1-3: outcome poco rilevanti per le decisioni cliniche e/o di limitata importanza per il paziente.
- Score 4-6: outcome importanti per il paziente, ma non critici per le decisioni cliniche.
- Score 7-9: outcome critici per le decisioni cliniche.

## 5. La validazione degli outcome surrogati

Esiste la possibilità di validare end-point surrogati ed utilizzarli come "veri sostituti" dei corrispondenti outcome clinicamente rilevanti? La risposta alle *Users' Guides to Biomedical Literature* - "testo sacro" del *critical appraisal* - che hanno definito per gli end-point surrogati tre livelli di validazione.

- Livello 1. Esiste un'associazione stretta, indipendente e consistente tra l'end-point surrogato e quello clinicamente rilevante? Questo primo livello, necessario ma non sufficiente, viene fornito da studi osservazionali che dimostrano l'inferenza tra i due outcome.
- Livello 2. Esistono evidenze sperimentali condotte con altre classi di farmaci, dove il miglioramento dell'end-point surrogato ha determinato un miglioramento di quello clinicamente rilevante?

- Livello 3. Esistono evidenze sperimentali condotte con farmaci della stessa classe, dove il miglioramento dell'end-point surrogato ha determinato un miglioramento di quello clinicamente rilevante?

Ad esempio, tutti gli anti-ipertensivi sono validati ai livelli 1 e 2, mentre solo per alcune classi di farmaci esistono evidenze di validazione al livello 3.

## 6. Le raccomandazioni del CONSORT Statement

L'item 7 del CONSORT Statement - linea guida di riferimento per il reporting dei trial clinici - raccomanda ai ricercatori di "definire chiaramente l'outcome primario e quelli secondari e, quando applicabile, descrivere i metodi utilizzati per garantire la qualità della loro misurazione". Ecco i dettagli:

- Precisa definizione e descrizione degli outcome che, per garantire una certa rilevanza clinica al trial, dovrebbero essere clinicamente rilevanti o almeno intermedi.
- Definizione di criteri standard per la misurazione degli outcome, che dovrebbe idealmente essere oggettiva.
- Quando esistono inferenze soggettive (segni, sintomi, interpretazione di imaging, istologia, etc.), è necessario prevedere strategie metodologiche per la loro minimizzazione: *blinding* (se possibile), valutazioni multiple, training standardizzato degli *outcome assessors*.
- Definizione della frequenza nella misurazione degli outcome e di eventuali "aggiustamenti".
- Reporting di tutti i metodi statistici, in particolare quando gli outcome primari sono multipli.

Oltre che dagli end-point misurati, la rilevanza clinica di un RCT è influenzata dai numeri che stimano quantitativamente benefici e rischi degli interventi sanitari: NNT, NNH e relativi limiti di confidenza.

### NNT: Number Needed to Treat

**Definizione.** È il numero di pazienti da trattare per ottenere un beneficio terapeutico. Il NNT è realmente informativo solo se "accompagnato" da tutti i seguenti elementi: intervento sperimentale, intervento di controllo, outcome, durata del trattamento, limiti di confidenza.

**Formola.** Il NNT è il reciproco della riduzione del rischio assoluto [ $1/ARR$ ], arrotondato per eccesso al numero intero.

**Interpretazione.** Al diminuire del NNT aumenta l'efficacia del trattamento (figura), per cui 1 è il NNT ideale: un successo terapeutico per ciascun paziente trattato.

**Vantaggi.** Rispetto ad altre misure di efficacia utilizzate nei trial (RRR, RR, OR, ARR) - oggetto di approfondimento della prossima "pillola" - il NNT è molto semplice da comprendere e, misurando i benefici assoluti, permette facilmente di confrontare l'efficacia del trattamento su outcome differenti.

**Limiti.** Il calcolo del NNT, semplice per gli outcome dicotomici, è molto complesso per quelli continui; i NNT derivati dalle meta-analisi possono risultare particolarmente "insidiosi", specialmente quando il rischio basale non è omogeneo tra i diversi studi; i NNT degli outcome *event-based* (eventi ricorrenti come esacerbazioni di BPCO, attacchi di emicrania, etc.) determinano una sovrastima dell'efficacia terapeutica; i NNT derivati dai trial possono essere sensibilmente diversi da quelli ottenuti in contesti assistenziali reali; nonostante le raccomandazioni del CONSORT Statement, pochi trial riportano il NNT; diffidare, infine,

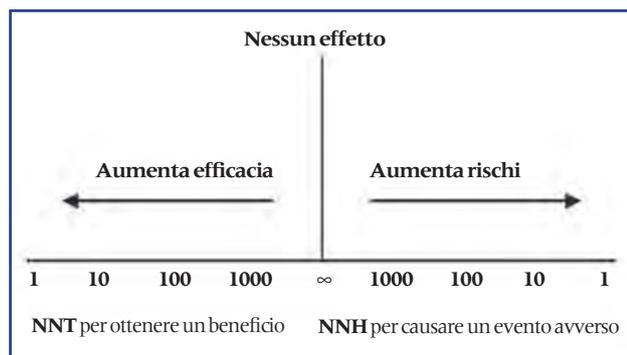
dal NNT/anno come “unità di misura” di efficacia per confrontare trattamenti diversi.

**NNH: Number Needed to Harm**

**Definizione.** È il numero di pazienti da trattare per osservare un effetto avverso del trattamento. Analogamente al NNT la sua interpretazione richiede: intervento sperimentale, intervento di controllo, outcome, durata del trattamento, limiti di confidenza.

**Formola.** Il NNH è il reciproco dell’incremento del rischio assoluto [1/ARI], arrotondato per difetto al numero intero.

**Interpretazione.** All’aumentare del NNH si riduce la probabilità di eventi avversi e aumenta la sicurezza del trattamento (figura), per cui il NNH ideale tende all’infinito, documentando l’assenza di eventi avversi.



**Vantaggi.** Analoghi al NNT.

**Limiti.** Il NNH può essere calcolato solo quando la frequenza dell’evento avverso viene riportata dai trial che - oltre a minimizzare frequenza e gravità degli eventi avversi - spesso non rilevano differenze significative tra i due gruppi di tali eventi, specialmente se poco frequenti; inoltre i NNH derivati dai trial sono generalmente più elevati (terapie più sicure) rispetto ai contesti assistenziali reali.

**Limiti (intervallo) di confidenza**

I risultati di un RCT vengono definiti “stima puntiforme”, perchè ottenuti da un campione di pazienti e non dall’intera popolazione. I limiti (o intervallo) di confidenza al 95% - *confidence intervals* (CIs) - delimitano il range di valori che contiene il valore reale per l’intera popolazione, con una probabilità del 95%. In altre parole, ripetendo lo studio 100 volte su campioni di popolazione differenti, i risultati (95/100 volte) sarebbero contenuti all’interno del CI, la cui ampiezza stima la precisione/incertezza dei risultati dello studio per le inferenze relative al campione studiato. Il CI è utile anche quando la differenza tra due trattamenti non è statisticamente significativa: infatti alcuni RCTs non raggiungono il fatidico  $p < 0.05$  per una scarsa numerosità del campione studiato. In questi studi - falsamente negativi - il limite inferiore dell’IC del NNT può suggerire la potenziale rilevanza clinica di RCTs statisticamente non significativi. Analogamente, il limite superiore dell’IC del NNT può sminuire la rilevanza clinica di RCT statisticamente significativi. In conclusione, NNT e NNH esprimono la stima puntiforme dei risultati - favorevoli e sfavorevoli - del trial mentre i corrispondenti IC forniscono la precisione di tali stime.

**Case study: il PEP trial**

Nei pazienti sottoposti a intervento chirurgico per frattura di femore o ad artroplastica in elezione, l’aspirina (ASA) a basse dosi - 160 mg/die per 5 settimane - rispetto al placebo, riduce l’incidenza di eventi tromboembolici (TE)?

A questa *research question* risponde il PEP trial<sup>1</sup>: “nei pazienti trattati con aspirina si riduce del 43% il rischio relativo di embolia polmonare (EP) e del 29% quello di trombosi venosa profonda (TVP). Un evento TE è confermato in 105/6679 pazienti trattati con aspirina e in 165/6677 pazienti assegnati al gruppo placebo, che corrisponde a una riduzione cumulativa del 36% di eventi tromboembolici (TE)”.

Proviamo a riportare i risultati con il NNT.

	Evento sì	Evento no
Trattati	105	6574
Controlli	165	6512
CER = 165/6677 = 0.025		
EER = 105/6679 = 0.016		
ARR = CER-EER = 0.009		
NNT = 1/ARR = 111 (73-237)		

In altri termini per evitare un evento TE bisogna trattare con ASA 111 pazienti con ampi limiti di confidenza (73-237). Tuttavia, considerato che la terapia con ASA è poco costosa e semplice da somministrare e che la durata del trattamento è solo di 5 settimane, la sua rilevanza clinica rimane comunque elevata. Viene, tuttavia, ridimensionata valutando il NNH relativo a effetti avversi maggiori (ematemesi e melena): trattando 101 pazienti con ASA si osserva un grave effetto collaterale, seppur con ampi limiti di confidenza (66-222).

	Evento sì	Evento no
Trattati	205	6474
Controlli	139	6538
CER = 139/6677 = 0.021		
EER = 205/6679 = 0.031		
ARI = EER-CER = 0.009		
NNH = 1/ARI = 101 (66-222)		

**Abbreviazioni**

- CER= *Control Event Rate*: incidenza dell’evento nel gruppo di controllo
- EER= *Experimental Event Rate*: incidenza dell’evento nel gruppo sperimentale
- ARR= *Absolute Risk Reduction*: riduzione del rischio assoluto
- ARI= *Absolute Risk Increase*: aumento del rischio assoluto

<sup>1</sup> Pulmonary Embolism Prevention (PEP) Trial Collaborative Group. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. *Lancet* 2000;355: 1295-302

**Articolo riprodotto con permesso da: GIMBEnews 2009;2:33-4 e GIMBEnews 2009;2:39-40**

## BIBLIOGRAFIA

### Lecture introduttive

1. Gebski V, Marschner I, Keech AC. Specifying objectives and outcomes for clinical trials. *Med J Aust* 2002;176:491-2
2. Bucher HC, Guyatt GH, Cook DJ, et al. Users' guides to the medical literature: XIX. Applying clinical trial results. A. How to use an article measuring the effect of an intervention on surrogate end points. *JAMA* 1999;282:771-8.
3. Epstein RS, Sherwood LM. From outcomes research to disease management: a guide for the perplexed. *Ann Intern Med* 1996;124:832-7.
4. Fleming TR, DeMets DL. Surrogate end points in clinical trials: are we being misled? *Ann Intern Med* 1996;125:605-13.
5. Moore A. What is an NNT. *Hayward Medical Communications*, 2009.
6. McAlister FA. The "number needed to treat" turns 20 — and continues to be used and misused. *CMAJ* 2008;179:549-553.
7. Altman DG. Confidence intervals for the number needed to treat. *BMJ* 1998;317:1309-12.
8. Cook RJ, Sackett DL. The number needed to treat: a clinically useful measure of treatment effect. *BMJ* 1995;310:452-4.
9. Laupacis A, Sackett DL, Roberts RS. An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. *N Engl J Med* 1988;318:1728-33.

### Approfondimenti

1. Garrido MV, Mangiapane S. Surrogate outcomes in health technology assessment: an international comparison. *Int J Technol Assess Health Care* 2009; 25: 315-22

2. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE Working Group. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008; 336: 995-8
3. Fleming TR. Surrogate endpoints and FDA's accelerated approval process. *Health Aff (Millwood)* 2005; 24: 67-78
4. Psaty BM, Weiss NS, Furberg CD, et al. Surrogate end points, health outcomes, and the drug-approval process for the treatment of risk factors for cardiovascular disease. *JAMA* 1999; 282: 786-90
5. Stang A, Poole C, Bender R. Common problems related to the use of number needed to treat. *J Clin Epidemiol* 2010; 63: 820-5
6. Aaron SD, Fergusson DA. Exaggeration of treatment benefits using the "event-based" number needed to treat. *CMAJ* 2008;179:669-71
7. Massel D. The number needed to harm: is it too optimistic? *Can J Cardiol* 2003;19:1490-2
8. Nuovo J, Melnikow J, Chang D. Reporting number needed to treat and absolute risk reduction in randomized controlled trials. *JAMA* 2002;287:2813-4
9. Smeeth L, Haines A, Ebrahim S. Numbers needed to treat derived from meta-analyses — sometimes informative, usually misleading. *BMJ* 1999; 318:1548-51

### Software e Database

1. EBM calculator. Centre for Evidence-based Medicine, Oxford
2. Stats Calculator. Centre for Evidence-based Medicine. University of Toronto
3. NNT: table of examples. Centre for Evidence-based Medicine. University of Toronto



## Un caso di tentato suicidio con somministrazione combinata di insulina lispro ed insulina glargine



A. Fusco, M. Corigliano, G. Corigliano

gerardocorigliano@libero.it

Servizio accreditato di Diabetologia A.I.D. - ASL NA1 - Napoli

**Parole chiave:** Intentional overdose with insulin, suicide, glargine

**Key words:** suicidio con insulina, overdose, glargine

Il Giornale di AMD, 2012;15:105-108

### Sintesi del caso

L'overdose intenzionale di insulina è un evento relativamente raro nei pazienti con diabete mellito. In particolare, l'esperienza clinica con l'overdose di insulina glargine è piuttosto limitata, data la relativa recente introduzione in commercio della stessa. Di seguito descriviamo un caso di tentato suicidio con somministrazione combinata di insulina lispro ed insulina glargine in una paziente con diabete mellito tipo 2 (NIDDM).

Donna di 43 anni (BMI 34.8) affetta da NIDDM e depressione probabilmente secondaria a problemi familiari. Il diabete le era stato diagnosticato all'età di 16 anni ed era stato trattato con sola dieta per i primi 9 anni e successivamente con ipoglicemizzanti orali. All'età di 40 anni, per lo scarso controllo metabolico, iniziava il trattamento insulinico con insulina lispro ai pasti (dose complessiva 55 U/die) ed insulina glargine 25 U la sera. Circa 3 anni dopo, la paziente tentava il suicidio iniettandosi 1000 U di insulina glargine, seguita da 400 U di insulina lispro. Veniva trovata in stato comatoso dalla figlia e ricoverata in ospedale, dove riprendeva conoscenza dopo 24 ore di infusione continua di soluzione glucosata. La paziente non riportava nessuna sequela neurologica ed a distanza di una settimana intraprendeva terapia con ipoglicemizzanti orali con buon controllo dei valori glicemici. Nonostante la massiva dose di insulina lispro e glargine somministrata, la paziente ha avuto un recupero clinico completo senza sequelae. Tale fenomeno appare compatibile con un meccanismo di saturazione recettoriale, insulino-resistenza e/o alterazione dell'assorbimento insulinico nel sito di iniezione come confermato dai dati della letteratura più recente.

### Introduzione

L'associazione tra diabete mellito e depressione è ben nota, anche se viene correlata raramente nella comune pratica clinica. Secondo una meta-analisi, il rischio di sviluppare una sindrome depressiva è raddoppiato nei pazienti con diabete rispetto ai non diabetici<sup>(1)</sup>. Sebbene l'overdose intenzionale di insulina a scopo suicida sia un evento relativamente raro in questi pazienti, tale fe-

nomeno va riconosciuto e trattato in tempi rapidi, per prevenire lo sviluppo di deficit neurologici permanenti o l'exitus.

Secondo la letteratura l'esperienza clinica con l'overdose di insulina glargine è piuttosto limitata, data la recente introduzione in commercio della stessa. L'insulina glargine è un analogo ricombinante dell'insulina umana a lunga durata di azione. La sua caratteristica principale è quella di avere una attività relativamente costante nelle 24 ore, e ciò consente un'unica somministrazione giornaliera. Analogamente agli altri tipi di insulina, l'overdose di insulina glargine può provocare una ipoglicemia grave con possibili complicanze neurologiche.

Di seguito descriviamo un caso di tentato suicidio con somministrazione combinata di insulina lispro ed insulina glargine in una paziente con NIDDM e riportiamo i casi di overdose di insulina glargine presenti nella più recente letteratura internazionale.

### Storia clinica

Una paziente di sesso femminile di 43 anni affetta da NIDDM e sindrome depressiva giungeva alla nostra osservazione in ambulatorio per lo scarso controllo metabolico della malattia diabetica. La diagnosi di diabete era stata posta all'età di 16 anni in seguito al riscontro occasionale di iperglicemia. L'anamnesi familiare rilevava la presenza del diabete in entrambi i genitori e nella nonna paterna. Dall'anamnesi al primo accesso presso il nostro ambulatorio, emergeva che nel corso dei primi 9 anni dalla diagnosi, il diabete era stato trattato con la sola dieta seguita in maniera incostante. Successivamente era stata intrapresa terapia con ipoglicemizzanti orali (metformina 3 g/die e glicazide 30 mg/die). Nel 2007, in seguito ad uno scarso controllo metabolico, la paziente iniziava la terapia insulinica con analogo lispro ai pasti (dose complessiva 55U/die) ed insulina glargine bed-time (25 U/die). Nel 2008, si verificava un episodio di pancreatite di modesta entità a seguito dell'estrazione di un calcolo mediante CPRE. Due anni dopo, la pa-

ziente giungeva per la prima volta alla nostra osservazione. All'epoca il suo peso era di 87 kg con un BMI di 34.8 kg/m<sup>2</sup>. Nel corso della seconda visita ambulatoriale dall'anamnesi si evidenziava un ricovero ospedaliero in pronto soccorso perché la paziente aveva tentato il suicidio mediante autosomministrazione s.c. di 1000 U di insulina glargine e di 400 U di insulina lispro. Il tentativo di suicidio era stato indotto da una profonda crisi depressiva in seguito alla recente separazione dal coniuge. La paziente era stata trovata in stato comatoso dalla figlia e trasportata in ambulanza presso il presidio ospedaliero più vicino.

### Esame obiettivo

All'ingresso in Pronto Soccorso la paziente si presentava in stato comatoso, con obiettività cardiaca e polmonare nei limiti. I valori della pressione arteriosa erano 120/70 mmHg, la frequenza cardiaca era 96 bpm, e la temperatura corporea era 36.6 °C. L'addome si presentava trattabile, non dolente alla palpazione, e la peristalsi era presente.

### Esami di laboratorio e strumentali

Gli esami di laboratorio erano nella norma a parte una grave ipoglicemia (30 mg/dl) ed una modesta ipokaliemia (3,3 mEq/l). L'ECG non mostrava alterazioni ed una Radiografia standard del torace risultava negativa.

### Diagnosi differenziale

Un'ipoglicemia grave in un paziente diabetico affetto da sindrome depressiva deve far sospettare un'overdose di insulina. Anche soggetti non diabetici possono ricorrere all'overdose di insulina a scopo suicida, soprattutto se tale sostanza è facilmente accessibile. La diagnosi differenziale dell'overdose intenzionale di insulina va posta con altre cause di ipoglicemia a digiuno, quali gli insulinomi, la nesidioblastosi e, in casi più rari, la presenza di voluminosi tumori del fegato, stati di cachessia, o rare malattie metaboliche quali la glicogenosi. Elevati

livelli plasmatici di insulina e bassi livelli di peptide C, nonché la presenza di evidenti pomfi per accumulo di insulina nei siti di iniezione, permettono di distinguere l'overdose di insulina dall'abuso di sulfaniluree.

### Trattamento

La paziente riprendeva conoscenza dopo circa 24 ore di infusione continua di soluzione glucosata al 10% per via endovenosa, seguita dall'assunzione di carboidrati per os. A distanza di 7 giorni dal ricovero, la paziente veniva dimessa in buone condizioni generali ed emodinamiche ed iniziava un trattamento con ipoglicemizzanti orali (glibenclamide + metformina) con controllo metabolico soddisfacente.

### Discussione

L'aspetto più interessante del caso che abbiamo descritto è il recupero clinico rapido (entro 24 ore dal ricovero ospedaliero) e completo senza sequele neurologiche, nonostante la massiva dose di insulina autosomministrata.

La letteratura più recente rileva 10 casi di overdose con glargine, due casi di tentato suicidio con somministrazione combinata di insulina aspart e glargine ed uno solo con somministrazione combinata di insulina lispro e glargine<sup>(2-11)</sup> (Tab.1). Tra questi, 6 erano pazienti con diabete mellito insulino-dipendente (IDDM), due erano pazienti con NIDDM in terapia insulinica e due casi riguardavano soggetti non diabetici ma che avevano accesso all'insulina. In uno dei 10 casi descritti, l'overdose con insulina glargine non era stata intenzionale. La dose di glargine somministrata variava da 26 a 4800 unità e la necessità di infusione endovenosa di glucosio variava da 36 a 130 ore.

Tutti i casi pubblicati confermano che l'overdose di insulina glargine, anche a dosi molto elevate, può avere una buona prognosi se trattata in tempi brevi. Secondo un recente lavoro i principali fattori prognostici negativi in caso di overdose di insulina sono il ritardo nell'iniziare l'infusione di soluzione glucosata (più di

Tabella 1. Casi clinici di overdose con insulina glargine da sola oppure in combinazione con analoghi dell'insulina ad azione rapida.

Autore	Diabete (tipo)	Insulina (U)	Infusione e.v. di glucosio (ore)	Sequele
Tofade 2004 (2)	No	G (300) + A (200)	40	No
Brvar 2005 (3)	IDDM	G (26)	60	No
Tsujimoto 2006 (4)	NIDDM	G (180)	36	No
Fromont 2007 (5)	IDDM	G (300) + A (300)	59	No
Kuhn 2008*(6)	IDDM	G (100)	No	No
Fuller 2009 (7)	IDDM	G (150)	48	No
Ashawesh 2009 (8)	No	G (1000)	130	No
Lu M 2010 (9)	IDDM	G (2700)	96	No
Mork 2011 (10)	NIDDM	G (3800) + L (800)	81	No
Warriner 2011 (11)	IDDM	G (4800)	120	No

IDDM: diabete mellito insulino-dipendente. NIDDM: diabete mellito non insulino-dipendente. \*Overdose non intenzionale. G: glargine, A: aspart, L: lispro.

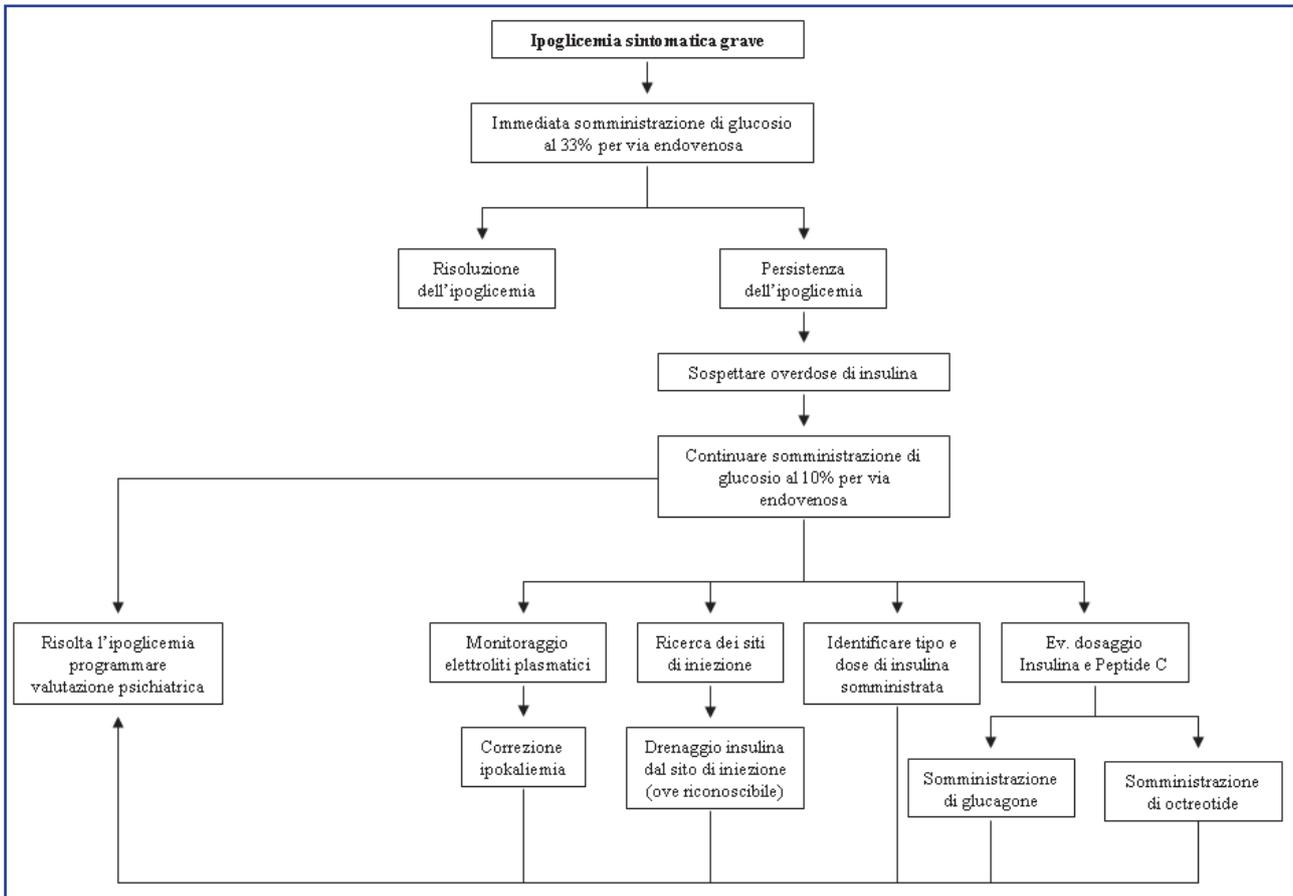


Figura 1. Flow-chart diagnostico-terapeutica dell'overdose di insulina.

6 ore) e l'assenza di assistenza cardio-respiratoria di emergenza, compresa la ventilazione meccanica, se necessaria<sup>(12)</sup>.

Le cause della mancata correlazione tra dose di insulina somministrata e gravità dell'ipoglicemia non sono ben note, ma sono state avanzate alcune ipotesi.

Nei pazienti diabetici è stato proposto un meccanismo di insulino-resistenza e/o di saturazione recettoriale in conseguenza dell'esposizione per lungo tempo ad alte dosi di insulina<sup>(5)</sup>. A conferma di questa ipotesi è stato osservato che in un gruppo di pazienti che avevano tentato il suicidio iniettandosi insulina, i non diabetici avevano un numero di episodi di ipoglicemia significativamente maggiore rispetto ai diabetici<sup>(13)</sup>. Un possibile meccanismo patogenetico dell'insulino-resistenza è la capacità dell'insulina somministrata cronicamente di ridurre l'espressione dei suoi recettori, come dimostrato in vitro<sup>(14)</sup>.

Tale meccanismo potrebbe spiegare il recupero clinico completo e relativamente rapido della nostra paziente, affetta da un NIDDM caratterizzato da una grave insulino-resistenza. Infatti, nel caso da noi descritto, la somministrazione di glucosio per via endovenosa è stata necessaria per sole 24 ore, alle quali è seguita la sua assunzione per os: altri casi riportati in letteratura han-

no invece richiesto l'infusione endovenosa di glucosio per tempi più lunghi.

Un'altra ipotesi per spiegare la mancata correlazione tra dose di insulina e gravità dell'ipoglicemia potrebbe essere la presenza di un'alterazione dell'assorbimento insulinico nel sito di iniezione, in particolare nei pazienti con lipodistrofia, oppure in conseguenza del fatto che il deposito di insulina sia volumetricamente tale da esporne solo una piccola parte al letto capillare e quindi all'assorbimento rapido (effetto "depot"). Da quanto detto, emerge che la gravità dell'overdose di insulina dovrebbe essere stimata in base ai segni clinici oltre che alla quantità e al tipo di insulina iniettata.

Un altro aspetto interessante del caso clinico descritto è l'evidente volontà suicida visto che la paziente, che conosceva le cinetiche delle due insuline, ha iniettato dapprima l'insulina glargine per avere una "finestra" di tempo lucido tale da permettere la conseguente iniezione di insulina lispro.

Il trattamento principale dell'ipoglicemia da overdose di insulina prevede l'immediata somministrazione endovenosa di glucosio, la cui durata e velocità di infusione sono stabilite sulla base dell'andamento della glicemia e del quadro clinico. Nel caso di

overdose di insulina a lunga durata d'azione come la glargine, si possono praticare anche l'incisione ed il drenaggio del sito di iniezione, qualora quest'ultimo sia riconoscibile<sup>(7)</sup>. Quando l'overdose è intenzionale, dopo la risoluzione dell'ipoglicemia è necessario sottoporre il paziente ad una valutazione psichiatrica per l'opportuno inquadramento diagnostico-terapeutico (Fig.1).

La prognosi in caso di overdose intenzionale di insulina dipende principalmente dalla rapidità dell'intervento terapeutico; inoltre, a causa della variabilità della cinetica di assorbimento e della risposta individuale all'overdose di insulina, è necessario un continuo monitoraggio del glucosio plasmatico per ottimizzare l'iniezione di glucosata e prevenire le complicanze neurologiche.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 24(6): 1069-1078, 2001.
2. Tofade TS, Liles EA. Intentional overdose with insulin glargine and insulin aspart. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 1412-18
3. Brvar M, Mozina M, Bunc M. Poisoning with insulin glargine. *Clin Toxicol* 2005; 43: 219-20
4. Tsujimoto T, Takano M, Nishiofuku M, Yoshiji H, Matsuura Y, Kuriyama S et al. Rapid onset of glycogen storage hepatomegaly in a type-2 diabetic patient after a massive dose of long-acting insulin and large doses of glucose. *Int Med* 2006; 45:1548-53
5. Fromont I, Benhaim D, Ottomani A, Valero R, Molines L, Vialettes B. Prolonged glucose requirements after intentional glargine and aspart overdose. *Diabetes Metab* 2007; 33: 390-92
6. Kuhn B, Cantrell L. Unintentional overdose of insulin glargine. *Am J Health Syst Pharm* 2008; 65 (15): 508-12
7. Fuller ET, Miller MA, Kaylor DW, Janke C. Lantus overdose: case presentation and management options. *J Emerg Med* 2009; 36: 26-9
8. Ashawesh K, Padinjakara RN, Murthy NP, Nizar H, Anwar A. Intentional overdose with insulin glargine. *Am J Health Syst Pharm* 2009; 66 (15): 534
9. Lu M, Inboriboon PC. Lantus insulin overdose: a case report. *J Emerg Med* 2010; 20 (10): 1-3
10. Mork TA, Killeen CT, Patel NK, Dohnal JM, Karydes HC, Leikin JB. Massive insulin overdose managed by monitoring daily insulin levels. *Am J Ther* 2011; 18(5): 162-6
11. Warriner D, Debono R, Gandhi RA, Chong E and Creagh F. Acute hepatic injury following treatment of a long-acting insulin analogue overdose necessitating urgent insulin depot excision. *Diab Med* 2012; 29: 232-5
12. Megarbane B, Deye N, Bloch V, Sonnevile R, Collet C, Launay JM et al. Intentional overdose with insulin: prognostic factors and toxicokinetic/toxicodynamic profiles. *Critical Care* 2007; 11: R115 <http://ccforum.com/content/11/5/R115>
13. Stapczynski JS, Haskell RJ. Duration of hypoglycemia and need for intravenous glucose following intentional overdoses of insulin. *Ann Emerg Med* Jul 1984; 13(7): 505-11
14. Mashall S, Olefsky JM. Effects of insulin incubation on insulin binding, glucose transport, and insulin degradation by isolated rat adipocytes. *J Clin Invest* 1980; 66: 763-72
15. Gentile S, Agrusta M, Guarino G, Carbone L, Cavallaro V, Carucci I, Strollo F. Metabolic consequences of incorrect insulin administration techniques in aging subjects with diabetes. *Acta Diabetol* 2011; 48:121-5



## La verifica ispettiva di AMD-Formazione: un nuovo successo



C.B. Giorda<sup>1</sup> e L. Gentile<sup>2</sup> a nome del TEAM di Certificazione Scuola/AMD Formazione

presidenza@aemmedi.it, Gentile-Formazione@asl.at.it

<sup>1</sup> Presidente AMD, <sup>2</sup> Direttore Scuola Permanente di Formazione AMD

**Parole chiave:** Sistema di Gestione per la Qualità Certificato; Scuola AMD; AMD Formazione; AMD Provider

**Key words:** Quality Management System Certification Process; Permanent School of Continuing Education; Continuing Medical Education Division

Il Giornale di AMD, 2012;15:109-111

### Riassunto

In accordo con la vision AMD, la Scuola Permanente di Formazione, braccio operativo della Società Scientifica, ha l'obiettivo di valorizzare il ruolo unico e specifico del Diabetologo e del Team in una visione sistemica ed etica, per migliorare - grazie all'attività educativa - la qualità di vita delle persone diabetiche, attraverso il miglioramento della qualità delle cure. In linea con il mandato di mantenere e di semplificazione la certificazione, nel 2010 la Scuola AMD ha conseguito un rinnovo certificativo UNI EN ISO 9001:2008, ed ha sostenuto un supplemento di certificazione, che ha consentito la nascita di AMD-Formazione, come provider formativo ECM (Educazione Medica Continua) in diabetologia, in linea con le direttive ministeriali ECM. Più di recente, il 20-21 gennaio 2012, ha avuto luogo a Cavenago una ulteriore verifica ispettiva del Sistema di Gestione della Qualità di AMD-Formazione conclusasi con il conseguimento a pieni voti della certificazione di qualità. Questo percorso rappresenta una fondamentale opportunità di crescita culturale della Società Scientifica ed un costante commitment per l'eccellenza in campo educativo.

### Summary

According to the vision of the Italian Association of Diabetologists (AMD), the Permanent School of Continuing Education (Scuola AMD), the practical arm of AMD in training, aims to emphasize the Diabetologist and Team specific and unique role in a systemic and ethical vision in order to improve, through education, the quality of life of the person with diabetes thus ensuring continuous improvement of medical care.

In line with AMD's objectives of simplification of the quality control assessment and maintenance of quality management systems Certification, the Scuola AMD performed in 2010 the renewal and the upgrade of the School Certification UNI EN ISO 9001:2008 edition, with an additional certification due to the birth of AMD Formazione, as a Continuing Medical Education (CME) Division, part of AMD's diabetologist resources to further improve their professional development, according to the national CME rules.

In recent audit of the quality management system certification process, held in Cavenago on January 20-21, AMD Formazione fulfilled CME standards and requirements for certified quality, thus representing a fundamental opportunity for educational growth for the Scientific Society and commitment to educational excellence.

*In data 20 e 21 gennaio si è tenuta a Cavenago (MB) la Verifica ispettiva di AMD Formazione, superata senza non conformità.*

*In analogia alla precedente visita ispettiva Scuola del 2010, che ha segnato la nascita di AMD Formazione e successivamente di AMD Provider, ancora una volta ha vinto AMD, con la Sua Visione politico-istituzionale e con l'armonico compenetrarsi dei tre ambiti di competenza di AMD Formazione (Scuola, Segreteria ECM, Comitato Tecnico Scientifico).*

*Desideriamo pertanto condividere sinteticamente il percorso AMD e Scuola che ha portato alla nascita di AMD Formazione e di AMD Provider, per testimoniare il valore di questo ulteriore risultato raggiunto da AMD che conferma l'impegno e la lungimiranza della nostra associazione, che da ormai 14 anni ha impegnato risorse nella formazione, credendoci, sino ad arrivare a un livello di professionalità nel settore che non ha riscontri in altre società scientifiche.*

*L'Associazione Medici Diabetologi (AMD) si pone come Mission quella di contribuire ad elevare la qualità della vita della persona con malattie metaboliche e/o diabete attraverso il miglioramento continuo dell'assistenza e la promozione della ricerca nel campo della prevenzione, della clinica e dell'organizzazione e come Vision quella di valorizzare, in una visione sistemica ed etica, il ruolo specifico ed unico del diabetologo e del "team dedicato" nel miglioramento continuo della "cura" delle persone con malattie metaboliche e/o diabete, attraverso la formazione, la ricerca, il governo clinico, l'autonomia professionale, il rapporto con istituzioni, le altre società scientifiche, le associazioni professionali e dei pazienti.*

La progettazione e l'erogazione di eventi formativi è un'attività che caratterizza da sempre l'Associazione, in quanto la formazione è stata ritenuta fin dalle origini di AMD strumento fondamentale per garantire il miglioramento delle conoscenze e della capacità clini-

che, tanto che fin dal 1998 AMD per la sua attività di formazione opera principalmente con una sua articolazione specifica: la Scuola Permanente di Formazione Continua AMD, con funzione di orientamento generale metodologico e preparazione di formatori, capaci di progettare ed erogare eventi formativi AMD e/o altri enti con orientamento all'eccellenza, come documentato dagli obiettivi che, fin dalla sua costituzione, sono stati assegnati alla Scuola AMD:

- Uniformare i corsi già esistenti e renderli più efficaci
- Valorizzare le competenze dei diabetologi impegnati nella formazione
- Creare una struttura legata ad AMD e non ai singoli individui
- Soddisfare le esigenze di formazione continua con relativa necessità di acquisire i crediti professionali previsti dalla normativa vigente.

La prima attività realizzata dalla Scuola è stata quella di dotarsi di un *metodo scientifico* per la realizzazione degli eventi formativi ed è stato scelto un metodo basato sull'apprendimento dinamico, sulla trasformazione da gruppo a team e sulla produzione di un risultato concreto. Nel tempo è stato creato un Albo di Formatori, recentemente arricchitosi di nuovi componenti, sono state dettate regole per la verifica costante delle competenze dei formatori, è stato steso un codice deontologico e un tariffario per la retribuzione dell'attività di formazione.

Nel maggio 2001 la Scuola è stata ufficialmente inserita nello Statuto dell'Associazione ed è stata posta in staff al Consiglio Direttivo e nel 2002 il suo Direttivo ha scelto di dotarsi di un Sistema di Gestione per la Qualità e di certificarlo UNI EN ISO 9001:2000 al fine di garantire la qualità del prodotto formativo erogato e mantenerlo nel tempo.

L'obiettivo dell'attività di formazione di AMD ed in primis della *Scuola Permanente di Formazione Continua* è ed è sempre stato quello di garantire il miglioramento della conoscenza e delle capacità cliniche organizzative e gestionali dei Soci, così da consentire una costante crescita professionale che assicuri nel tempo un'assistenza al malato sempre migliore, secondo una visione di sistema, volta alla creazione delle migliori sinergie tecnico-operative con i Gruppi Strategici (GS) ed i Gruppi di Lavoro (GL) AMD, con la Consulta dei Presidenti e ogni altro gruppo per il quale il CDN definisca come mandato l'attivazione della collaborazione del Gruppo Scuola.

In questa prospettiva, il mandato assegnato dal CDN al Gruppo Scuola per il biennio 2009-2011 e la sua contestualizzazione all'interno della Vision e Mission di AMD e del Grande Progetto *Subito!* della diabetologia italiana per il quadriennio 2009-2013, ha visto il Gruppo Scuola impegnato a far sì il Sistema di Gestione per la Qualità (nel frattempo adeguato all'edizione 2008 della norma ISO 9001) fino ad allora limitato alle attività e processi caratterizzanti la Scuola Permanente di

Formazione Continua AMD fosse esteso a tutte le attività formative realizzate in seno all'Associazione: nasce così **AMD Formazione**.

Tutto ciò ritenendo che le attività formative AMD siano strumenti indispensabili per sostenere i cambiamenti necessari a migliorare la qualità dell'assistenza della rete diabetologica di cui AMD è l'espressione. In questo modo si è riconosciuto alla Scuola, non solo la funzione di braccio tecnico-operativo, ma anche quella di strumento atto a realizzare, attraverso il riconoscimento di tutte le attività dei suoi formatori, gli indirizzi politico-strategici del CDN AMD.

AMD Formazione è diventata quindi, l'organismo che risponde alla politica societaria per la Formazione di AMD. Strutturata AMD Formazione e certificato il suo Sistema di Gestione per la Qualità, l'Associazione ha potuto, nel II semestre del 2011, ottenere l'accreditamento provvisorio quale provider ECM. Con l'assunzione da parte di AMD del ruolo di Provider, la Società scientifica si è dotata di una struttura organizzativa di staff a garanzia di una buona organizzazione amministrativa ed elevato valore scientifico di tutti gli eventi progettati ed erogati.

AMD vede il compenetrarsi in AMD Formazione di tre ambiti di competenze:

- Scuola di Formazione: funzione specifica e storica (core business: la progettazione ed erogazione di eventi formativi)
- Comitato Tecnico Scientifico (core business: valutazione, validazione e attribuzione dei crediti per gli eventi che vedono AMD come Provider)
- Segreteria ECM di AMD (core business: responsabilità procedurale e gestione documentale per l'accreditamento ECM)

Ciò detto, si ritiene importante sottolineare che: AMD Formazione si propone, attraverso la Scuola Permanente di Formazione Continua ed i suoi Formatori, di contribuire ad elevare la qualità della vita della persona con malattie metaboliche o diabete attraverso il miglioramento continuo dell'assistenza, miglioramento che intende perseguire con la promozione, la progettazione e la realizzazione di attività formative verso istituzioni pubbliche e private che in qualche modo operano nel campo delle malattie metaboliche e diabete, coerentemente alla MISSION e VISION di AMD, già sovra riportate.

In occasione del XVIII Congresso Nazionale AMD di Rossano Calabro del 25-28 maggio 2011 (2)vi è stato il rinnovo del Consiglio Direttivo Nazionale di AMD e l'insediamento del nuovo Presidente, il Dott. Carlo Bruno Giorda.

Il mandato assegnato dal nuovo CDN al Gruppo Scuola per il biennio 2011-2013, si colloca in una prospettiva di continuità con il biennio precedente e di



**Figura 1.** Il Team di Certificazione Scuola/AMD Formazione. Da sinistra a destra: Giuseppe Marelli, Rappresentante del CDN per la Scuola; Simona Martuscelli e Cristina Ferrero, Segreteria AMD; Maria Rita Cavallo, Consulente per la Certificazione; Paola Ponziani, Referente Qualità; Carlo B. Giorda, Presidente AMD; Luigi Gentile, Direttore Scuola e Responsabile Qualità AMD Formazione; Laura Tonutti, Referente Qualità e Nadia Granero, Auditor.

forte determinazione nel perseguire e consolidare gli obiettivi declinati nei seguenti punti:

- Consolidare la semplificazione del percorso qualità, mantenendo la certificazione
- Progettare e realizzare attività coerentemente alla Mission di AMD e del Grande Progetto Subito!
- Interpretare il ruolo di braccio tecnico per la formazione AMD creando sinergie di azione con i gruppi AMD
- Effettuare il riesame dell'albo al fine di garantire la progressione di carriera dei formatori

Nel processo di consolidamento dell'organizzazione di AMD Formazione e di sempre più intensa e fattiva penetrazione e sinergia tra le sue tre componenti, il Sistema di Gestione per la Qualità di AMD Formazione assume un ruolo centrale, qualificante e distintivo della Formazione AMD, dove anche la mera ripartizione dei documenti assolve l'esigenza di descrivere in modo facilmente leggibile gli specifici ambiti di competenza e di operatività delle singole funzioni ed il loro reciproco processo di arricchimento e di valorizzazione, per meglio rispondere ai bisogni formativi dell'Organizzazione, dei Soci e della Rete di Assistenza Diabetologica, di cui AMD è espressione.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Primo Commitment Scuola di Formazione Permanente AMD 2010, Torino [http://www.aemmedi.it/pages/informazioni/1st\\_commitment](http://www.aemmedi.it/pages/informazioni/1st_commitment)
2. Corso Base Scuola AMD 2011, Roma, [http://www.aemmedi.it/pages/informazioni/corso\\_base\\_scuola\\_amd\\_2011](http://www.aemmedi.it/pages/informazioni/corso_base_scuola_amd_2011)
3. XVIII Congresso Nazionale AMD 2011, Rossano Calabro (CS) [http://infodiabetes.it/pages/informazioni/xviii\\_congresso\\_nazionale/](http://infodiabetes.it/pages/informazioni/xviii_congresso_nazionale/)



**Figura 2.** I tre ambiti di competenza di AMD Formazione (Scuola, Segreteria ECM, Comitato Tecnico Scientifico).

4. Quale ruolo della formazione per migliorare la qualità dell'assistenza diabetologica? L. Gentile. <http://www.infomedica.com/webcasts/2011/Aemmedi/gentile.htm>
5. La Scuola AMD. [http://www.aemmedi.it/pages/informazioni/la\\_scuola\\_amd/](http://www.aemmedi.it/pages/informazioni/la_scuola_amd/)
6. L'evoluzione e la crescita del biennio 2009-2011 proiettata verso nuove sfide e i bisogni dell'organizzazione. Luigi Gentile, Giuseppe Marelli, Alberto Agliandolo, Roberta Assaloni, Lorenzo De Candia, Carmelo De Francesco, Stefano De Riu, Celeste Giovannini, Giacomo Guaita, Giuliana La Penna, Massimo Michellini, Paola Ponzani, Antonietta Maria Scarpitta, Laura Tonutti e Natalia Visalli, [http://www.aemmedi.it/pages/informazioni/l'evoluzione\\_e\\_la\\_crescita\\_del\\_biennio\\_2009-2011\\_proiettata\\_verso\\_nuove\\_sfide\\_e\\_i\\_bisogni\\_dell'organizzazione](http://www.aemmedi.it/pages/informazioni/l'evoluzione_e_la_crescita_del_biennio_2009-2011_proiettata_verso_nuove_sfide_e_i_bisogni_dell'organizzazione)
7. Presentazione e benvenuto del nuovo CD Scuola ai Formatori 2011-2013 Luigi Gentile, Giuseppe Marelli, Alberto Agliandolo, Roberta Assaloni, Lorenzo De Candia, Carmelo De Francesco, Stefano De Riu, Celeste Giovannini, Giacomo Guaita, Giuliana La Penna, Massimo Michellini, Paola Ponzani, Antonietta Maria Scarpitta, Laura Tonutti e Natalia Visalli, [http://www.aemmedi.it/pages/informazioni/presentazione\\_e\\_benvenuto\\_del\\_nuovo\\_cd\\_scuola\\_ai\\_formatori\\_2011-2013](http://www.aemmedi.it/pages/informazioni/presentazione_e_benvenuto_del_nuovo_cd_scuola_ai_formatori_2011-2013)

## Il monitoraggio della qualità dell'assistenza al paziente con diabete tipo 2 nella provincia di Bolzano



C. Melani<sup>1</sup>, E. Papa<sup>1</sup>, M. Bonetti<sup>1</sup>, B. Fattor<sup>2</sup>, A. Lochmann<sup>3</sup>, G. De Blasi<sup>5</sup>, M. Bergmann<sup>5</sup>, R. Morin<sup>6</sup>, P.E. Marchetto<sup>4</sup>

carla.melani@provincia.bz.it

<sup>1</sup> Osservatorio Epidemiologico – Assessorato alla Sanità della Provincia Autonoma di Bolzano; <sup>2</sup> Dipartimento di Medicina Interna, Servizio di Diabetologia - Ospedale Centrale di Bolzano; <sup>3</sup> Medicina Interna, Ospedale Aziendale, Merano; <sup>4</sup> Servizio di Diabetologia, Ospedale Aziendale, Merano; <sup>5</sup> Medicina 2, Servizio di Diabetologia, Ospedale Aziendale, Bressanone; <sup>6</sup> Medicina, Servizio di Diabetologia, Ospedale Aziendale, Brunico

**Parole chiave:** diabete mellito, gestione integrata, governo clinico, indicatori di processo, medici di medicina generale

**Key words:** diabetes mellitus, disease management, clinical governance, process indicators, general practitioners

### Riassunto

Il disease management del diabete mellito tipo 2 in provincia di Bolzano si basa su un percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale, caratterizzato tra l'altro dalla disponibilità di indicatori di processo e di esito consultabili da amministratori e operatori sanitari. Ciò è stato ottenuto mediante l'implementazione di un sistema informativo basato su una preesistente "Mappatura delle patologie croniche" ottenuta mediante l'integrazione e l'incrocio di diverse banche dati, che ha consentito di riconoscere come diabetici il 3,6% della popolazione provinciale. La raccolta di un set minimo di dati delle cartelle cliniche diabetologiche e delle cartelle cliniche dei MMG ha permesso di costituire un Registro Provinciale del Diabete, nel quale i pazienti sono stratificati per complessità e vengono monitorati per l'insorgenza di complicanze. Gli indicatori di processo e di esito consentono il monitoraggio della corretta applicazione del percorso e la valutazione della qualità dell'assistenza. È stato anche sviluppato un sistema di reporting che, oltre a permettere la valutazione e il confronto tra professionisti, consente di valutare i bisogni di salute presenti nella popolazione, i bisogni terapeutici e l'appropriatezza delle risorse. L'analisi degli indicatori essenzialmente mostra: (1) una assistenza territoriale ancora insufficiente, con una conseguente persistenza della presa in carico dei pazienti diabetici da parte degli specialisti; (2) una maggiore difficoltà da parte dei Servizi di Diabetologia con un maggior numero di assistiti a garantire un efficace monitoraggio delle complicanze, suggerendo un'analisi critica sia dei percorsi diagnostici interni a tali centri, sia dell'adeguatezza delle risorse attribuite a questi.

### Summary

The disease management of type 2 diabetes mellitus, in the province of Bolzano, is based on a diagnostic-therapeutic-nursing pathways of healthcare. Such clinical pathways is characterised, among other factors, by the availability of process and outcome indicators, that can be viewed by the health care administrators and operators. This has been achieved through the implementation of an information system based on an already existing "mapping of chronic pathologies". This is the linkage between several databases. It transpired that the percentage of diabetic patients is 3.6% of the whole local population. The collection of a minimal dataset of diabetes medical records and of general practitioners' case histories has allowed the creation of a Provincial Register of Diabetes. Patients are categorised according to the complexity of their case and then monitored as complications occur. The process and outcome indicators allow checking of the correct application of the procedures and the quality assistance evaluation. A

reporting system has also been developed that enables the evaluation and comparison of the medical Staff, the monitoring of the health needs of the population, the therapeutic needs and the pertinence of resources. The analysis of the indicators essentially shows: 1) a rather weak territorial assistance that leads mainly to seek support by the specialists; 2) a greater difficulty incurred by the Diabetic Services with too many patients, to guarantee an effective control of complications. These findings highlight the need for a critical analysis of both the diagnostic paths in these Diabetic Services and the adequacy of their resources.

### Introduzione

Per attuare la gestione globale di una malattia (*disease management*) sono necessari alcuni fondamenti quali, la volontà delle Istituzioni, la collaborazione di tutte le categorie professionali, la presenza di strumenti facilitanti sia l'organizzazione del lavoro sia la gestione clinica, l'attivazione di un piano di monitoraggio mediante la misura di indicatori di processo e di esito. La storia del *disease management* del diabete di tipo 2 in Provincia di Bolzano si è sviluppata a partire dalla riflessione di alcuni diabetologi che hanno realizzato uno strumento di gestione clinica (percorso diagnostico terapeutico assistenziale, PDTA), completato anche dall'avvio del *Progetto obiettivo provinciale per la Gestione Integrata del diabete mellito di tipo 2* per la Medicina Generale. Questo lavoro ha consentito un inquadramento esaustivo della situazione mediante la costruzione di un sistema di indicatori di processo e di esito, in grado di mettere in luce le peculiarità e le criticità del sistema nell'implementazione del percorso assistenziale<sup>(1,2)</sup>.

Lo scopo del lavoro è di rispondere all'esigenza di migliorare l'assistenza al paziente diabetico di tipo 2, anche attraverso l'implementazione di un sistema informativo, mediante il quale Diabetologi e Medici di Medicina Generale (MMG) possono scambiarsi e condividere informazioni necessarie alla gestione dei pazienti. Questo sistema informativo rappresenta uno strumento fondamentale per il calcolo di indicatori di processo e di esito, aggiornati e tempestivi, a disposizione dei professionisti (diabetologi e MMG), chiamati a confrontarsi e a valutarli sull'appropriatezza del setting assistenziale offerto, nonché sull'assistenza sanitaria erogata a persone affette da una malattia a sempre più larga diffusione con un alto costo economico e sociale. È solo conoscendo dove ci si colloca, che è possibile identificare misure per il miglioramento.

### Casistica e metodi

Nel 2009 in Provincia di Bolzano sono stati assistiti 18.221 pazienti diabetici, con una prevalenza sul totale della popolazione assistibile del 3,6%, in linea con quanto rilevato nell'ultimo triennio.

L'età media della popolazione diabetica è di 67,9 anni. La prevalenza di malati aumenta progressivamente con l'avanzare dell'età: l'11,5% tra i 65 ed i 74 anni e 14,3% dopo i 75 anni<sup>(3)</sup>.

La percentuale di maschi è leggermente maggiore (52,2%) rispetto alle femmine ed è superiore soprattutto nella fascia d'età tra i 45 ed i 74 anni (60,1%).

La prevalenza della patologia è poco omogenea all'interno del territorio provinciale. Nei grandi centri urbani si registrano tassi di prevalenza standardizzati superiori alla media provinciale: ciò è dovuto probabilmente per un maggiore ricorso al Servizio Sanitario Provinciale da parte del paziente diabetico residente nei centri urbani (Figura 1).

A livello provinciale tre quarti della popolazione diabetica soffre anche di una cardiopatia più di due terzi è anche ipertesa<sup>(3)</sup>.

In Provincia di Bolzano oltre il 70% dei diabetici effettua annualmente almeno un monitoraggio di creatinina (72,4%) e di

emoglobina glicata (71,0%). Si fa presente che il valore nazionale di riferimento annuo per l'emoglobina glicata è pari all'84%, a fronte del 100% auspicabile (Linee Guida nazionali AMD)<sup>(4)</sup>.

Per quanto riguarda la terapia farmacologica, nel corso del 2009 il 66,7% dei pazienti diabetici ha assunto un antidiabetico orale, il 40,4% un ipolipemizzante, il 38,0% un antiaggregante ed il 18,3% si è curato con l'insulina. L'86,1% dei diabetici ha assunto almeno uno di questi farmaci nell'arco dell'anno<sup>(5-7)</sup>.

In Provincia di Bolzano l'assistenza al paziente diabetico è affidata ai quattro servizi diabetologici, attivi nell'Azienda Sanitaria, rispettivamente:

- Servizio Diabetologico, presso il Dipartimento di Medicina dell'Ospedale Centrale di Bolzano
- Servizio Diabetologico, presso l'unità operativa di medicina dell'Ospedale di Merano
- Servizio Diabetologico, presso l'unità operativa di medicina 2 dell'Ospedale di Bressanone
- Servizio Diabetologico, presso l'unità operativa di medicina dell'Ospedale di Brunico oltre agli ambulatori di medicina interna degli ospedali di base di Silandro, Vipiteno e San Candido.

Accanto all'assistenza specialistica operano sul territorio provinciale anche 273 MMG e 58 pediatri di libera scelta; il numero medio di assistiti nel 2009 è pari a 1.572 per MMG e di 1.016 per pediatra di libera scelta (valori superiori alla media nazionale, dati da ANNUARIO STATISTICO del Servizio Sanitario Nazionale - Ministero della Salute 2007).

L'approccio utilizzato è riconducibile al ciclo Plan Do Check Act per il miglioramento continuo della qualità. Innanzitutto:

È stato elaborato il percorso diagnostico e terapeutico assistenziale per l'assistenza integrata al paziente diabetico di tipo 2, in cui viene stabilito che:

- il paziente neo-diagnostico è inviato al Centro Diabetologico (CD) per una prima valutazione con screening delle complicanze, consulenza dietistica, impostazione del trattamento, espletamento delle pratiche amministrative (esenzione ticket) ed educazione terapeutica;
- successivamente il paziente viene avviato al follow-up a lungo termine, integrato e condiviso tra MMG e CD. A seconda del "pattern" clinico vengono programmate le successive visite presso il CD (in media una volta l'anno per i pazienti in compenso accettabile e senza gravi complicanze, per una valutazione complessiva di compenso metabolico, terapia e complicanze), mentre nei periodi intermedi resta in carico del MMG per i controlli periodici. In particolare, il MMG ha il compito di effettuare:
  - screening e diagnosi di: IFG, IGT e DM
  - gestione esclusiva di IFG e IGT (ripetizione annuale dell'OGTT, counselling dietetico-comportamentale, invio a consulenza dietologica)

- gestione integrata del DMT2
- I servizi /ambulatori diabetologici hanno invece i compiti di:
- gestione esclusiva di: DMT1, diabete gestazionale e altri tipi di diabete secondo una procedura integrata col MMG
  - gestione integrata del DMT2.

Sono state organizzate attività di informazione e formazione ai MMG in ambito clinico diabetologico, epidemiologico, nonché sull'uso di strumenti informatici.

Infine, sono stati identificati i dati necessari per la costruzione degli indicatori di processo ed esito, nonché azioni di miglioramento di eventuali scostamenti.

L'attenzione è posta in particolare allo sviluppo degli strumenti per il Check, ossia sullo sviluppo e la messa a disposizione di un sistema di indicatori, costruiti sul Datawarehouse Diabete. Il Datawarehouse Diabete ha origine a partire dal 2004 da parte dell'Osservatorio Epidemiologico e denominato "Mappatura delle patologie croniche". Questo progetto ha dato vita ad una *data base* unico contenente informazioni anagrafiche, epidemiologiche ed economiche, relative alla popolazione assistibile della Provincia di Bolzano, conseguito attraverso l'integrazione sulla base di specifici criteri di selezione, di oltre 16 fonti di dati (*esenzioni, ricoveri, farmaci, ecc*). Nel 2009 sono identificate 262.449 cronicità per 130.444 malati cronici (con età media di 62 anni). Con la sola 'Esenzione Ticket per Patologia' sono state rilevate il 50% delle cronicità, recuperando un'importante quota di pazienti affetti da malattie croniche che, con i criteri precedentemente utilizzati, sfuggivano al monitoraggio.

Dalla valutazione economica emerge poi che il 75% della spesa per le prestazioni sanitarie viene interamente assorbito dagli assistiti con patologia cronica, pari al 26,3% dell'intera popolazione della Provincia. Questo dato dimostra come l'impatto economico delle malattie croniche sulle risorse sanitarie è di primaria importanza e necessita di un sistema in grado di fornire con precisione la conoscenza completa delle principali determinanti dei consumi sanitari<sup>(8)</sup>.

Considerando che per la popolazione diabetica gode dell'esenzione per patologia, necessita di un trattamento farmacologico consistente e costante nel tempo, frequentemente accede a ricoveri ospedalieri e fa uso costante di presidi, si è potuto arrivare ad individuare nel 2009, 18.221 persone diabetiche, pari al 3,6% della popolazione. Tuttavia, il sistema non è in grado di intercettare i diabetici che seguono solo una dieta.

Queste informazioni integrate con un set minimo di dati provenienti dalle cartelle cliniche diabetologiche ospedaliere e dei MMG hanno permesso di costituire un Registro provinciale del Diabete, in cui sono identificati i pazienti affetti da DMT2, sono stratificarli per complessità in base ai valori mediani dell'emoglobina glicata e monitorati per corretta aderenza al percorso e insorgenza di complicanze. Fattore facilitante è stato l'utilizzo della medesima cartella clinica diabetologica.

Su questa base è stato sviluppato un sistema di reporting dinamico finalizzato a:

- valutare i bisogni di salute presenti nella popolazione, i bisogni terapeutici e l'appropriatezza delle risorse;
- diffondere indicatori di processo e di esito intermedio e finale, quale base per facilitare e stimolare la valutazione e il confronto tra professionisti, che autonomamente possono consultarli.

In particolare, è stata considerata la distribuzione delle prescrizioni delle glicate prescritte alla popolazione diabetica, in relazione al tipo di prescrittore (MMG o Diabetologo). È stata condotta un'analisi della frequenza con cui sono eseguiti elettrocardiogramma, sensibilità al diapason, elettromiografia semplice e velocità di conduzione nervosa motoria o sensitiva, per test base per la valutazione di complicanza.

I dati sono espressi come percentuale o come medie  $\pm$  DS. I confronti statistici sono stati eseguiti con test di Student per la differenza tra proporzioni, calcolato per un livello di significatività pari allo 0,01.

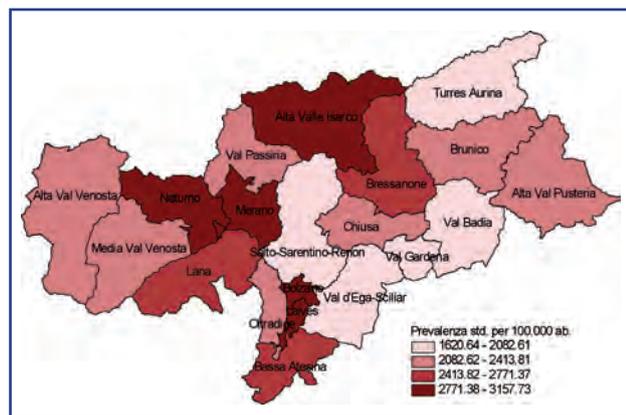


Figura 1. Tassi di prevalenza standardizzati (x 100.000 abitanti) in Provincia di Bolzano (2009).

Risultati

Il numero di emoglobine glicate prescritte ai pazienti diabetici è assunto come indicatore proxy per valutare se il paziente sia prevalentemente in carico allo specialista ospedaliero o al suo MMG. L'interpretazione dei risultati porta formulare due quesiti: è lo specialista che mostra propensione a non delegare al medico di medicina generale per la presa in carico dei pazienti "più semplici" e/o la realtà è caratterizzata da una rete territoriale ancora insufficiente?

Tabella 1. Distribuzione, prevalenza ed età media dei soggetti diabetici (2009).

Comprensorio sanitario	Diabetici	% Diabetici sulla popolazione	Età media
Bolzano	8.844	3,9	68,3
Merano	4.913	3,8	67,6
Bressanone	2.380	3,3	66,3
Brunico	2.084	2,8	68,9
Totale	18.221	3,6	67,9

Ciò è evidenziato dai risultati del test sulla differenza tra il tipo di prescrittore a parità di numero di emoglobine glicate/anno prescritte: infatti, al crescere del numero di emoglobine glicate, la popolazione diabetica è maggiormente presa in carico dallo specialista. Infatti, il MMG sembrerebbe limitarsi a prescrivere in modo sporadico l'emoglobina glicata (Tabella 2).

Il monitoraggio delle complicanze mette in luce come a fronte del 75% di pazienti del Centro Diabetologico di Brunico, sottoposti annualmente al controllo delle complicanze neurologiche, si contrappone appena un 25% degli assistiti di Merano.

Quasi la totalità (90%) dei diabetici assistiti a Bressanone ha effettuato l'elettrocardiogramma (ECG), come raccomandato da Linee guida, mentre a Merano solo ad un paziente ogni cinque viene fatto un ECG (Figura 2).

I dati riportati nelle Tabelle 3 e 4 sono relativi ai diabetici di tipo 2 che nel periodo 2005-2009 hanno avuto almeno un ricovero per le principali complicanze (4.467 diabetici, pari al 26,5%).

In particolare, il 13,3% dei diabetici di Bolzano ha avuto almeno un ricovero per cardiopatia ischemica. I ricoveri per stroke sono stati l'11,9% tra i diabetici residenti nel Com-

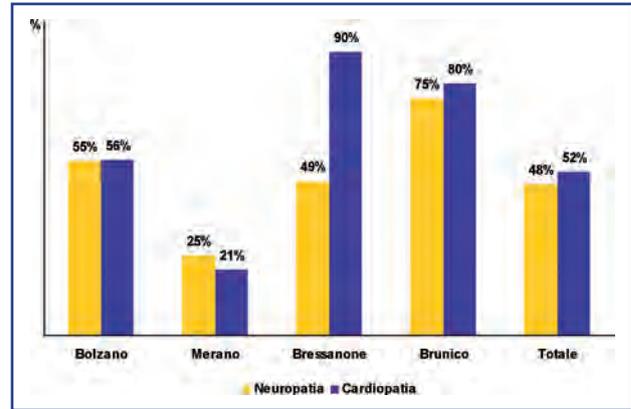


Figura 2. Monitoraggio complicanze

presorio Sanitario di Bolzano, l'11,5% tra quelli di Merano e circa il 10% tra quelli di Bressanone e Brunico.

Infine, per il calcolo del Rischio Relativo della popolazione diabetica rispetto a quella non diabetica in relazione ad eventi come ricoveri e/o prestazione, si è fatto riferimento agli assistiti di età ≥ 35 anni.

La popolazione diabetica risulta maggiormente esposta ad una serie di rischi quali la mortalità (+4 volte) il ricovero per cardiopatia ischemica (+5 volte), complicanze renali (+9), stroke (+4) e neuropatia (oltre +4).

I dati evidenziano inoltre come un quarto del totale dei ricoveri effettuati dal 2005 al 2009 abbia riguardato gli assistiti diabetici.

Conclusioni

Il sistema illustrato, consultabile in modo autonomo da ciascun professionista, offre a quest'ultimo la possibilità di monitorare e valutare la propria performance rispetto a colleghi di realtà limitrofe e rispetto ad altre realtà nazionali.

I dati emersi confermano i risultati presenti in letteratura, con il vantaggio di essere derivabili da procedure correnti e da database in possesso delle amministrazioni, evitando così di ricorrere ad indagini ad hoc<sup>(9-11)</sup>.

I risultati degli indicatori mostrano che i Centri Diabetologici con un maggior numero di assistiti (Bolzano e Merano)

Tabella 2. Percentuale media (±DS) del numero di emoglobine glicate prescritte a pazienti diabetici (2009) da parte del Medico di Medicina Generale (MMG) e dal Diabetologo.

	Medico di Medicina Generale			Diabetologo		
	1	2	3	1	2	3
Numero di glicate						
Comprensorio sanitario: Bolzano (%)	26,2±11,2	13,6±7,8	5,0±7,0	24,7±7,3*	14,6±7,0*	12,4±4,9*
Merano (%)	21,6±9,6	6,9±8,1	3,2±11,3	12,2±7,4*	18,0±10,1*	17,3±7,7*
Bressanone (%)	22,4±15,0	10,2±5,5	4,1±3,7	29,0±13,9*	13,4±5,4*	15,3±10,1*
Brunico (%)	23,1±13,5	9,3±7,9	3,3±5,7	21,1±8,9*	14,3±7,6*	10,3±8,7*
Totale (%)	24,1±12,0	10,8±8,1	4,2±7,9	21,5±10,6*	15,3±7,9*	13,9±7,5*

\*p < 0,01, vs corrispondente n. di glicate dei MMG

Tabella 3. Diabetici di età ≥ 35 anni, età media e distribuzione per comprensorio sanitario di residenza.

	Totale	Età media	Comprensorio sanitario di residenza			
			Bolzano (%)	Merano (%)	Bressanone (%)	Brunico (%)
Diabetici	16.830	70,0	48,8	26,8	12,8	11,7

Tabella 4. Diabetici di età ≥ 35 anni con almeno un ricovero per complicanza e comprensorio sanitario di residenza (2005 - 2009).

Complicanza	Diabetici (n.)	Età Media (anni)	Comprensorio sanitario di residenza			
			Bolzano (%)	Merano (%)	Bressanone (%)	Brunico (%)
Cardiopatía ischemica	2.146	75,3	13,3	6,1	9,5	9,5
Complicanze renali*	954	76,4	5,2	5,9	4,4	8,4
Dialisi*	133	68,1	0,7	0,8	1,2	0,6
Ictus	1.897	77,6	11,9	11,7	9,5	9,5
Neuropatia**	913	73,1	4,9	6,3	4,7	6,5
Assistiti con almeno 1 ricovero per complicanza	4.467	75,2	26,6	27,5	23,1	27,7

Nota

\* il valore comprende anche le prestazioni specialistiche legate alla complicanza

\*\* il valore comprende anche le prescrizioni farmaceutiche legate alla complicanza

Tabella 5. Rischio relativo\* dei pazienti diabetici di tipo 2 con età ≥ 35 anni.

	Cardiopatía ischemica	Renali	Dialisi	Complicanze Neurologiche	Ictus
Diabetici (%)	12,8	5,7	0,8	5,4	11,3
Non diabetici (%)	2,3	0,6	0,1	1,2	2,8
Rischio Relativo di ricovero (%)	5,5	9,1	8,0	4,5	4,0
Diabetici/Totale ricoverati (%)	24,6	35,1	32,3	20,9	19,3

\* Il Rischio Relativo è stato calcolato sui ricoveri per le complicanze specificate negli anni 2005-2009

sembrano essere più in difficoltà a garantire un efficace controllo delle complicanze e ciò suggerisce un'analisi critica sia dei percorsi diagnostici interni a tali centri, sia dell'adeguatezza delle risorse di cui dispongono<sup>(12-15)</sup>.

L'analisi delle prescrizioni delle emoglobine glicate conferma la difficoltà oggettiva dell'implementazione della gestione integrata sul territorio, considerato il forte coinvolgimento previsto della medicina generale.

La conoscenza degli elementi che caratterizzano un contesto è un prerequisito della decisione e dell'azione che ne consegue. La conoscenza del dato epidemiologico di settore è uno strumento di governance dei sistemi sanitari, in quanto descrive fenomeni, supporta il momento decisionale, consente di misurare i risultati raggiunti, aumentando l'importanza del valore salute in tutte le politiche. Pertanto in un'ottica di *public accountability*<sup>(15)</sup> e, dunque di trasparenza sulle risorse impiegate e sui risultati conseguiti, disporre di un tale sistema di indicatori, permette ad un'amministrazione ed ai servizi sanitari coinvolti, di governare meglio il sistema, di incidere sui processi decisionali e sulla gestione effettiva dei servizi sanitari e delle risorse assegnate e di implementare azioni di miglioramento mirate.

## Ringraziamenti

Si ringraziano per l'indispensabile contributo allo svolgimento dell'elaborato: Doris Unterhofer, Karl Hinterlechner e Paola Bembo (Informatica Alto-Adige - Provincia di Bolzano) per l'implementazione del Datawarehouse; dott.ssa Paola Zuech (Osservatorio Epidemiologico dell'Assessorato alla Sanità della Provincia di Bolzano) per l'ideazione e la realizzazione del Progetto "Mappatura delle patologie croniche"; i medici di medicina generale che partecipano al Progetto Diabete e il personale medico ed infermieristico dei Centri Diabetologici della Provincia di Bolzano.

Conflitto di interessi nessuno

## BIBLIOGRAFIA

- De Palma R et al. Profili di assistenza e costi del diabete in Emilia-Romagna: analisi empirica attraverso dati amministrativi (2005 - 2007). In: Agenzia sanitaria e sociale dell'Emilia-Romagna Collana Dossier 179, 2009
- Ciardullo AV et al. La gestione integrata del diabete comporta minori ospedalizzazioni eccedenti rispetto all'assistenza tradizionale dei diabetici residenti nella provincia di Modena. G It Diabetol Metab ;27:69-74, 2007
- Provincia Autonoma di Bolzano - Osservatorio Epidemiologico, Progetto "Mappatura delle patologie croniche", www.provincia.bz.it/oep
- Standard italiani per la cura del diabete mellito AMD-SID 2009-2010. Ed Infomedica, Torino 2010. www.aemmedi.it
- Collins et al.MRC/HBF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomized placebo-controlled trial. Lancet 361:2005-2016, 2003
- UKPDS UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. Lancet 352: 837-853, 1998
- UKPDS UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. BMJ 317:703-713, 1998
- Lucioni C et al. Il costo sociale del diabete di tipo 2 in Italia: lo studio CODE-2. In: Pharmacoeconomics - Italian Research Articles, 2,1-21, 2000
- IGEA (Integrazione, gestione e assistenza della malattia diabetica) Requisiti informativi per un sistema di gestione integrata del diabete mellito di tipo 2 nell'adulto, Il Pensiero Scientifico Editore, Roma, 2008
- Lucioni C et al. L'impatto delle complicanze diabetiche su costi sanitari e qualità della vita nei pazienti con diabete di tipo 2: i risultati dello studio CODE-2. In: Il Diabete 275-286, sett. 2000
- Magro G et al. La gestione del diabete di tipo 2: l'esperienza cuneese. G It Diabetol Metab; 30:82-88, 2010
- Ministero Salute Attività gestionali ed economiche delle ASL e Aziende Ospedaliere - Annuario Statistico del Servizio Sanitario Nazionale Anno 2008, www.salute.gov.it, 2011
- OSMED (Osservatorio Nazionale sull'impiego dei medicinali) L'uso dei farmaci in Italia -Rapporto nazionale anno 2010, Il Pensiero Scientifico Editore, Roma, 2011
- Quaderni del Ministero della Salute Appropriately clinica, strutturale, tecnologica e operativa per la prevenzione, diagnosi e terapia dell'obesità e del diabete mellito, n.10 luglio-agosto 2011
- Rothman K J. Misurare l'occorrenza di malattie e gli effetti casuali. In: Rothman K J. Epidemiologia. Idelson-Gnocchi ed. pp. 25-54, Napoli 2007

## La partecipazione agli Annali AMD come strumento per il miglioramento della qualità assistenziale: l'analisi dei dati di attività 2006-2010 della diabetologia del P.O. Bassini di Cinisello Balsamo (MI)



A. Rocca, P. Galli

alberto.rocca@icp.mi.it

Struttura Semplice di Diabetologia e Malattie Metaboliche, P.O. E. Bassini - Cinisello Balsamo, A.O. Istituti Clinici di Perfezionamento - Milano

**Parole chiave:** Assistenza diabetologica; qualità; indicatori; Annali AMD, Governo Clinico

**Key words:** Diabetes Care; Quality; Indicators; AMD Annals, Clinical Governance

### Riassunto

Le valutazioni sulla qualità dell'assistenza diabetologica non possono prescindere dalla disponibilità ed analisi dei dati di attività, che consentano di implementare percorsi di miglioramento continuo dei processi assistenziali. Presso la Diabetologia del P.O. Bassini di Cinisello Balsamo (MI) dal 2006 vengono raccolti i dati di attività, utilizzando una cartella clinica informatizzata. Grazie alla possibilità di estrazione garantita dal software "FILE DATI" di AMD, abbiamo partecipato in questi anni alla raccolta dati per la pubblicazione degli "Annali AMD". In questo lavoro vengono illustrati i dati di attività relativi al periodo 1/1/2006-31/12/2010 e viene operato un confronto tra i risultati dell'ultimo anno rispetto a quelli degli Annali 2010. Il confronto sugli indicatori di processo fa ipotizzare un maggior livello di complessità per la popolazione seguita rispetto alla media nazionale (pattern di trattamento più "aggressivo", con maggior utilizzo di trattamento insulinico e follow-up prevalentemente dedicato a pazienti ad elevato rischio cardiovascolare). I risultati sul compenso metabolico sono simili alla media degli Annali, mentre si registra un miglior controllo di PA ed assetto lipidico, con minor tasso di fumatori. L'analisi di trend dei nostri indicatori di esito intermedio mostra un progressivo e costante, anche se modesto, miglioramento dal 2006 al 2010. L'utilizzo della raccolta dati ed il benchmarking con le altre Strutture coinvolte nella stesura degli Annali AMD possono rivestire pertanto, a nostro avviso, un potente stimolo al miglioramento del Governo Clinico in ambito diabetologico.

### Summary

The evaluation of the quality of diabetes care can't be done regardless from the availability and the analysis of the data of the clinical practice which provide the implementation of new strategies for improving health care. From 2006, in our Diabetes Unit Care, we are collecting data of activity using the electronic medical software "EuroTouch - Meteda". During these years we also have submitted our data to the national project "FILE DATA AMD" for AMD-ANNALS. In this article we want to compare the results of our activity during the period from 1/1/2006 to 31/12/2010 to the results reported in the AMD Annals 2010 (V edition).

We have observed a first element of diversity regardless the therapies: we use "more aggressive" treatments and intensive use of insulin and this it could be due to the higher complexity of our population (mainly aimed of people at high cardiovascular risk).

A second element of difference to the annals reports is about the data from PA and lipid control that are better in our population with less number of smokers, while the data about metabolic control are similar.

During these years we are observing a constant and regular trend in improving the quality of our assistance as a little better outcome of our population.

According to our opinion using the data and the benchmarking together with the others Structure involved in the editing of the AMD Annals, can have a powerful incentive to the improving of the Clinical Governance in Diabetes Care.

## Introduzione

Un approccio moderno alla cura del diabete non può prescindere dall'analisi dei dati di attività e da percorsi di miglioramento continuo della qualità dell'assistenza.

La possibilità di monitorare processi ed esiti erogati, attraverso l'esame delle banche dati, permette di analizzare dettagliatamente le procedure operative messe in atto e gli effetti che ne conseguono. Questa revisione continua della qualità consente di attivare, ove necessario, percorsi di miglioramento volti ad ottenere maggior efficacia assistenziale.

## Scopo

Nel presente lavoro abbiamo analizzato le misure dell'assistenza da noi fornita (dal 2006 al 2010), confrontandole con i risultati degli Annali AMD (AA), per valutare se la partecipazione agli Annali, oltre ad arricchire il database diabetologico italiano, possa anche rappresentare una leva per attivare il circolo virtuoso del miglioramento.

## Metodi

Dal gennaio 2006, presso la nostra Struttura Diabetologica, raccogliamo sistematicamente i dati di attività clinica relativi ai pazienti seguiti, utilizzando la cartella informatizzata EuroTouch - Meteda e dal 2007 abbiamo aderito al progetto di condivisione del File Dati dell'Associazione Medici Diabetologi (AMD), contribuendo alla pubblicazione delle ultime 4 edizioni degli AA.

Le caratteristiche della popolazione in studio sono riportate separatamente per i soggetti tipo 1 e tipo 2. I dati analizzati riguardano aspetti demografici (età/sex) e parametri clinici come: Indice di Massa Corporea, Hb glicata (dati normalizzati al valore di 6.0% per eliminare problemi di variabilità inter- e intra-osservatore), valori pressori, trigliceridi, colesterolo totale, HDL e LDL, distribuzione dei soggetti con DM 2 in base al tipo di trattamento in atto per il diabete.

E' evidente come una valutazione attendibile della qualità dell'assistenza non possa prescindere da un uso corretto e completo della cartella informatizzata, per cui abbiamo condiviso con l'équipe diabetologica le modalità di compilazione della cartella clinica, realizzando una specifica procedura operativa in uso presso la nostra U.O., al fine di ottenere un'efficace "bontà del dato" raccolto.

## Risultati

I risultati che riportiamo sono stati estratti dall'archivio informatizzato e fanno riferimento alla popolazione attiva assistita e che ha avuto accessi alla nostra Struttura tra il 2 gennaio 2006 e il 31 dicembre 2010, consentendo un'analisi separata anno per anno.

I commenti riportati in dettaglio riguarderanno l'analisi riferita all'anno 2010, confrontata con i dati dell'ultima edizione degli AA. Oggetto delle osservazioni (tranne per gli aspetti relativi agli indicatori metabolici di risultato intermedio ed alle complicanze, riportati anche per il tipo 1) saranno i dati riferiti ai pazienti di tipo 2.

La popolazione assistita, afferita al 31/12/2010 era di 1689 pazienti (1573 tipo 2 e 114 tipo 1), con il 65.6% dei soggetti oltre 65 anni (vs 56,6% degli AA).

Gli indicatori di processo sono riportati in Tabella 1. Gli indicatori di risultato intermedio relativi al controllo metabolico e al tipo di trattamento sono riportati in Tabella 2 e 3; quelli relativi all'efficacia dell'assetto lipidico in Tabella 4; quelli riguardanti il target pressorio in Tabella 5. Gli indicatori di esito, relativi alla presenza di complicanze (retinopatia, nefropatia, infarto Miocardico Acuto [IMA] ed ictus), suddivisi per tipo 1 e tipo 2, sono riportati in Tabella 6.

Tabella 1. Tipo di terapia.

Anno	Pazienti tipo 2: trattamento			
	solo dieta	ipo orali	ipo orali + insulina	insulina
2006	44 - 3.2%	803 - 58.5%	281 - 20.5%	190 - 13.6%
2007	35 - 2.5%	763 - 56.1%	308 - 22.6%	244 - 17.9%
2008	19 - 1.3%	811 - 56.4%	324 - 22.5%	270 - 18.7%
2009	25 - 1.6%	868 - 56.7%	346 - 22.6%	277 - 18.1%
2010	38 - 2.4	907 - 57.6%	350 - 22.2%	271 - 17.2%

Tabella 2. Compenso metabolico.

Anno	Diabetici tipo 1		Diabetici tipo 2	
	HbA1c (M±DS)	HbA1c < 7% (% casi)	HbA1c (M±DS)	HbA1c < 7% (% casi)
2006	8.2 ± 1.2	16.1	7.9 ± 1.4	26.9
2007	8.0 ± 1.4	18.9	7.7 ± 1.4	35.1
2008	8.1 ± 1.4	15.6	7.5 ± 1.3	40.2
2009	7.9 ± 1.2	21.6	7.5 ± 1.3	41.3
2010	7.8 ± 1.4	33.6	7.5 ± 1.3	41.8
Annali AMD 2010	8.1 ± 1.6		7.5 ± 1.5	

Tabella 3. Compenso metabolico per tipo di trattamento diabete tipo 2.

Anno	HbA <sub>1c</sub> (M±DS)			
	solo dieta	ipo orali	ipo orali + insulina	insulina
2006	6.6 ± 0.8	7.7 ± 1.36	8.4 ± 1.29	8.2 ± 1.51
2007	7.0 ± 0.88	7.4 ± 1.13	8.2 ± 1.35	8.3 ± 1.47
2008	6.4 ± 0.43	7.2 ± 1.09	8.0 ± 1.33	7.9 ± 1.31
2009	6.6 ± 0.62	7.2 ± 1.04	7.9 ± 1.28	7.9 ± 1.33
2010	6.6 ± 0.69	7.2 ± 1.1	8.1 ± 1.37	7.8 ± 1.3
Annali AMD 2010			8.4% ± 1.6	8.1% ± 1.7

Tabella 4. Numero di soggetti (%) ripartiti per fascia di valori di LDL-colesterolo in rapporto al trattamento con farmaci ipolipemizzanti o meno.

Anno	LDL-Colesterolo < 100 mg/dl n. casi (%)	LDL-Colesterolo > 130 mg/dl n. casi (%)	
		in trattamento	senza trattamento
2006	487 (50.4)	96 (9.9)	95 (9.8)
2007	617 (58.2)	106 (10.0)	58 (5.4)
2008	767 (62.7)	89 (7.2)	41 (3.3)
2009	818 (61.9)	123 (9.3)	49 (3.7)
2010	774 (58.3)	112 (8.4)	84 (6.3)

Tabella 5. Diabetici tipo 2 ripartiti per valori pressori, con e senza trattamento ipotensivante.

Anno	PA < 130/80 mm Hg n. casi (%)		PA > 140/90 mm Hg n. casi (%)	
	senza trattamento	in trattamento	in trattamento	senza trattamento
2006	526 (40.5)	339 (26.1)	567 (43.6)	172 (13.2)
2007	604 (46.8)	464 (35.9)	568 (44.0)	78 (6.0)
2008	565 (41.0)	430 (31.2)	568 (41.2)	82 (5.9)
2009	583 (39.1)	463 (31.0)	579 (38.8)	98 (6.5)
2010	729 (48.4)	564 (37.4)	591 (39.2)	90 (5.8)

Tabella 6. Principali indicatori di esito. Confronto tra alcuni indicatori nel diabete tipo 2 e dati della letteratura (referenze 5-8)

Indicatori di esito	Letteratura (%)	UOS Diabetologia 2010 n. casi (%)
Retinopatia	19-22	236 (29.9) DM tipo 2 31 (40.7) DM tipo 1
Nefropatia	20.8-26.9	460 (37.0) DM tipo 2 20 (20.2) DM tipo 1
IMA	8.1-11.1	113 (7.2) DM tipo 2
Ictus cerebrali	3-4	93 (5.9) DM tipo 2

I nostri dati si prestano ad un'analisi comparativa con AA 2010 (236 strutture specialistiche a livello nazionale, tra cui la nostra, con informazioni relative ad oltre 439.000 pazienti diabetici italiani: circa 1/6 della stima totale nazionale)<sup>(1-3)</sup>.

La composizione del campione analizzato è simile a quella media degli AA (tipo 1: 6.6% - di cui il 48% in trattamento con CSII - vs 5.4% degli AA; tipo 2: 91%, M=60% vs 54% degli AA; età media 44.3 - tipo 1 e 68.8 - tipo 2).

I primi accessi sono risultati mediamente più frequenti nella nostra Struttura (360, pari al 21.3% versus 12.7% degli AA), a fronte di un incremento del totale dei pazienti assistiti (dal 2006 al 2010) di sole 223 unità, ad indicare un significativo turnover. Questo aspetto riflette un avviato percorso di collaborazione in Gestione Integrata con i Medici di Medicina Generale e con la Struttura Diabetologica Territoriale di Cusano. Infatti negli anni 2006-2010 abbiamo "riaffidato" ai medici di medicina generale (MMG) ed alla Diabetologia di Cusano oltre 800 pz tipo 2 stabilizzati metabolicamente (HbA<sub>1c</sub><7%) in dieta/terapia ipoglicemizzante orale. Al momento dell'analisi avevamo in carico 906 pazienti con regime terapeutico simile, in fase di stabilizzazione.

Il tasso di attrazione della nostra Struttura è elevato (il 23% circa degli assistiti è residente al di fuori del nostro ambito territoriale).

Per quanto riguarda gli indicatori di processo, la nostra casistica è spostata verso un pattern di trattamento più aggressivo (Tabella 1: trattamento con sola dieta: 2.4 vs 7.4% degli AA; ipoglicemizzanti orali 57.6 vs 61.3%; ipoglicemizzanti orali+insulina 22.2 vs 14.3%; insulina 17.2 vs 17.0%).

In confronto alla popolazione degli AA, la percentuale complessiva di pazienti in terapia insulinica è del 39.5% vs 31.3%. Questo aspetto potrebbe essere espressione di una popolazione a maggior livello di complessità (follow-up prevalentemente dedicato a pazienti ad elevato rischio cardiovascolare, in stretta collaborazione con le Divisioni di Cardiologia e Nefrologia).

Gli indicatori sul compenso metabolico evidenziano dati simili a quelli degli AA (Tabelle 2-3). L'HbA<sub>1c</sub> media per diabete tipo 2 (7.5%) potrebbe esprimere, nel nostro caso, anche l'attenzione alla riduzione del "rischio ipoglicemico" in una popolazione mediamente a maggior complessità assistenziale ed impatto cardio-vascolare, secondo indicazioni della letteratura più recente (analisi dei megatrials)<sup>(4)</sup>.

Risulta più efficace presso la nostra Unità Operativa, rispetto alla media AA, il controllo dei fattori di rischio cardiovascolare (FR-CV), in particolare pressione arteriosa ed assetto lipidico (Tabella 7). Anche il tasso di fumatori è minore (6.1 vs 17.3%).

I migliori risultati sui FR-CV sono probabilmente facilitati dall'uso di specifici "reminders", utilizzati sistematicamente nella stesura della lettera di comunicazione ai Medici Curanti, nella quale è sempre previsto un commento finalizzato al raggiungimento dei target su PA, assetto lipidico e microalbuminuria.

L'obiettivo pressorio, non raggiunto in un'ampia percentuale della popolazione assistita (meno del 50% dei pazienti è a target) conferma le difficoltà note nel controllo soprattutto

**Tabella 7.** Confronto tra rilevazione di Indicatori di esito intermedio su assetto lipidico e profilo pressorio Annali AMD 2010 e dati UOS Diabetologia Bassini.

Indicatore	Annali AMD (% casi)	UOS Diabetologia (% casi)
Colesterolo-LDL < 100 (mg/dl)	41.8	58.3
Colesterolo-LDL > 130 (mg/dl) Pazienti in trattamento	23.3	8.4
Colesterolo-LDL > 130 (mg/dl) Pazienti non trattati	28.6	6.3
PA < 130/80 (mm Hg)	15.2	48.4
PA > 140/90 (mm Hg) Ipertesi in trattamento	61.3	39.2
PA > 140/90 (mm Hg) Ipertesi non trattati	49.7	5.9

to della PA sistolica nel diabete tipo 2, già ben documentate in letteratura<sup>(5)</sup> e richiede ulteriori riflessioni circa le strategie terapeutiche da mettere in campo, come un intervento sullo stile di vita, che comprenda l'attuazione di dieta iposodica.

L'analisi comparativa dei nostri dati dal 2006 al 2010 (Tabelle 2-5) evidenzia un progressivo e continuo, anche se modesto, miglioramento degli indicatori di risultato intermedio su una popolazione mediamente più complicata di quella rappresentata negli AA. Vale a dire: **HbA1c** media ridotta del 5.1% per tipo 2 (incremento dei pazienti a target del 35.7%) e del 3.8% per tipo 1 (pazienti a target + 52.1%); **LDL<100** incrementata del 13.6% per tipo 2; **PA <130/80** incrementata per tipo 2 del 16.4%, con riduzione del 10.1% dei pz con PA>140/90.

I dati di esito sulle complicanze micro e macrovascolari sono riportati in Tabella 6. In questo caso il confronto non è possibile con AA, in quanto il dato non è ancora stato elaborato, ma può essere effettuato con la prevalenza in letteratura su studi italiani<sup>(6-9)</sup>. I dati riportati per *retinopatia, nefropatia ed ictus*, confermano l'impressione clinica di una popolazione selezionata con caratteristiche di maggior "gravità" complessiva rispetto alla media nazionale. L'analisi della sola frequenza di **IMA** (7.2%) può invece sottostimare la presenza di cardiopatia ischemica. In effetti, sia la modifica delle modalità di raccolta del dato rispetto alle edizioni precedenti degli AA, sia il mancato computo dei pazienti che hanno eseguito procedura di rivascolarizzazione senza sviluppare IMA potrebbero rendere meno impressivo il dato dell'evento acuto coronarico. Nella nostra popolazione, conteggiando i pazienti che hanno effettuato procedura di angiografia coronarica con esito patologico, individuiamo 172 soggetti con cardiopatia ischemica, pari all'11.2% del totale. Ciò potrebbe riflettere una maggior attenzione allo screening della cardiopatia ischemica silente nella nostra casistica, con diagnosi anticipata rispetto all'evento.

## Conclusioni

La possibilità di analisi e confronto dei nostri dati con quelli delle Strutture "Gold Standard" degli Annali AMD ci

ha spinto ad instaurare un processo virtuoso di revisione dei percorsi di cura, in un'ottica di "benchmarking" e volto al miglioramento continuo degli esiti assistenziali, con particolare attenzione al nostro case-mix.

I risultati ottenuti, su una popolazione mediamente più complicata di quella rappresentata negli AA, sono da considerare abbastanza soddisfacenti, con un graduale ma costante miglioramento degli esiti dal 2006 al 2010.

Gli Annali AMD rappresentano quindi, a nostro avviso, uno strumento efficace per implementare il Governo Clinico in Diabetologia.

**Conflitto di interesse nessuno**

## BIBLIOGRAFIA

1. Annali 2010 AMD, Indicatori di qualità dell'assistenza diabetologica in Italia, Infomedica, Torino 2010
2. Rossi CE et al. on behalf of the Associazione Medici Diabetologi (AMD) Annals Study Group. Baseline Quality-of-Care data from a Quality-improvement Program implemented by a network of diabetes outpatient clinics. *Diabetes Care* 2008; 31: 2166-68
3. Nicolucci A et al on behalf of the Associazione Medici Diabetologi (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. *Diabetic Med* 2010; 27: 1041-48
4. Del Prato S Megatrials in type 2 diabetes. From excitement to frustration? *Diabetologia* 2009; 25:1352-55
5. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen G, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial Intervention and cardiovascular Disease in patients with Type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383-93
6. Belfiglio M, De Berardis G et al. QuED Study Group--quality of care and outcomes in type 2 diabetes. 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*. 2001 Mar; 24(3): 423-9
7. Grassi G, Monge L. The cardiovascular risk score and its application in the DAI study. *Ann Ist Super Sanità*. 2003;39(2):139-44
8. Penno G, Solini A, Bonora E, Fondelli C, Orsi E, Zerbini G, Trevisan R, Vedovato M, Gruden G, Cavalot F, Cignarelli M, Laviola L, Morano S, Nicolucci A, Pugliese G. For the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIA-CE) Study Group. Clinical significance of nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetes. *J Hypertens*. 2011; 29:1802-1809
9. Rossi MC, Lucisano G, Comaschi M, Coscelli C, Cucinotta D, Di Blasi P, Bader G, Pellegrini F, Valentini U, Vespasiani G, Nicolucci A. Quality of diabetes care predicts the development of cardiovascular events: results of the AMD-QUASAR study. AMD-QUASAR Study Group. *Diabetes Care*. 2011 Feb;34(2):347-52



Newsletter n. 3

# Newsletter ANNALI AMD



**ANNALI AMD**

**Comitato Editoriale**

Adolfo Arcangeli  
 Antonino Cimino  
 Paolo Di Bartolo  
 Danila Fava  
 Sandro Gentile  
 Carlo Bruno Giorda  
 Augusto Lovagnini Scher  
 Illidio 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

## Monografia Annali - Medicina di genere

Cari Soci,

il 16 e 17 Marzo ad Olbia, nell'ambito del primo congresso sulla medicina di genere, sono stati presentati i dati sui profili assistenziali relativi ai due sessi. Il convegno, aperto non solo al mondo della diabetologia, ma anche a quello della cardiologia, della ginecologia e delle istituzioni, ha rappresentato lo spunto per parlare dei diritti negati alle donne in molti Paesi del mondo, ma anche dei bisogni di salute specifici, diversi da quelli del genere maschile, in relazione a profili clinici peculiari che caratterizzano la fisiopatologia femminile.

In questo contesto, l'ottimo risultato che è emerso in ambito diabetologico è che in termini di cura erogata dalla rete di servizi partecipanti agli Annali, non si evidenziano sostanziali disparità tra i sessi nell'approccio terapeutico.

Complessivamente, sono stati valutati 415.294 soggetti con DM2 visti nell'anno 2009 da 236 centri; di questi, 188.125 erano di sesso femminile, mentre 227.169 erano di sesso maschile.

Gli indicatori di appropriatezza e intensità terapeutica sono risultati sostanzialmente sovrapponibili nei due sessi, se non addirittura migliori nelle donne (figura 1).

Questo in parte è spiegato da un diverso profilo delle caratteristiche di base dei pazienti dei due sessi; infatti, le donne in cura presso i servizi di diabetologia sono sostanzialmente più anziane (età media F: 68.4±11.4 anni; età media M: 65.7±11.1 anni), con più lunga durata del diabete (durata media F: 11.1±9.8 anni, durata media M: 10.0 ±9.1 anni), e con un body mass index più spesso sopra i 35 Kg/m<sup>2</sup> (18.8% F vs. 10.1% M). Tuttavia, anche aggiustando l'analisi per queste caratteristiche di sbilanciamento, permangono alcune importanti differenze tra i due sessi, soprattutto nella percentuale di soggetti che raggiungono il target di LDL (figura 2). Inoltre, è stato documentato come le disparità di risultato tra maschi e femmine aumentino in maniera importante all'aumentare dell'età e della durata di malattia.

Queste evidenze stimolano alcune domande che richiedono ulteriori valutazioni: ad

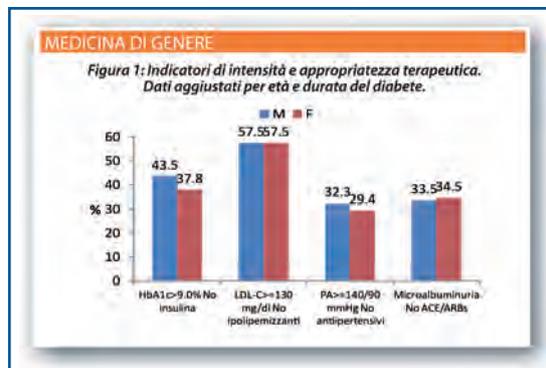
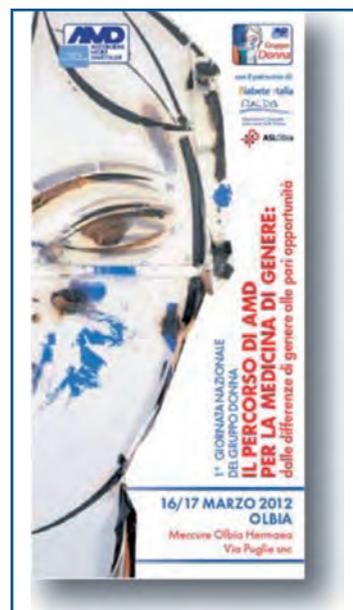


Figura 1.

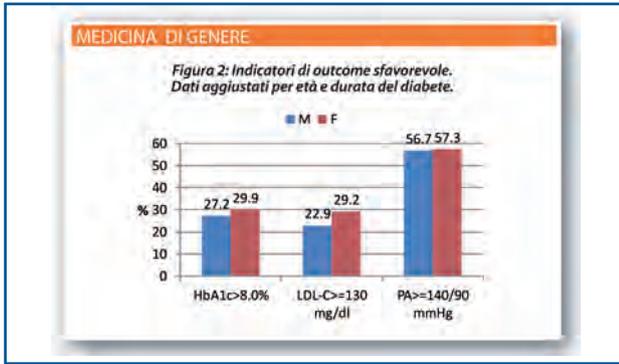


Figura 2.

esempio, come evidenziato per le statine, anche i farmaci antidiabetici possono avere un'efficacia minore nel sesso femminile? Il mancato raggiungimento del target, a parità di utilizzo delle classi di farmaci, è dettato da una maggiore difficoltà ad utilizzare dosaggi elevati nelle donne? Le donne tendono ad essere meno aderenti alle terapie prescritte?

Il volume Annali – Medicina di Genere, realizzato grazie al contributo non condizionante di LifeScan ed Eli Lilly, con tutti i risultati dell'elaborazione, verrà distribuito a Maggio 2012. Quest'analisi offre una fotografia molto ampia dei risultati dell'assistenza negli uomini e nelle donne. Gli Annali si confermano quindi uno strumento operativo chiave per riflettere sugli esiti dei percorsi assistenziali, aprire la strada a strategie di miglioramento e identificare nuove aree di ricerca.

Le prospettive dell'indagine sono molteplici: al di là di nuovi studi ad hoc per rispondere alle domande aperte, i prossimi step di analisi dal database Annali consisteranno nel valutare longitudinalmente il decorso della malattia negli uomini e nelle donne a partire dalla presa in carico dei pazienti, ripetere le stesse valutazioni anche nel diabete di tipo 1, e valutare gli indicatori nei soggetti con pregresso evento per evidenziare se esistono sistematiche differenze nei due sessi.

Auguriamo a tutti i soci AMD una buona lettura degli Annali Medicina di Genere.

Nonostante questo, l'analisi ha mostrato importanti aree di miglioramento, dettate da una maggiore difficoltà, a parità di intervento terapeutico, a raggiungere i target terapeutici nelle donne rispetto agli uomini.

## Gli Annali AMD al prossimo congresso SID

Sono stati accettati come poster con discussione due abstract dal titolo:

- Monitoraggio, outcome e uso di farmaci in relazione alle alterazioni della funzionalità renale: gli Annali AMD
- Trend nella qualità dell'assistenza al diabete di tipo 2 in Italia: gli Annali AMD.



Appuntamento a Torino per la condivisione dei risultati!

## Campagna Annali 2012

È stata recentemente lanciata la nuova campagna Annali, aperta a tutti i soci dotati di cartella informatizzata in grado di estrarre il File Dati AMD.

L'obiettivo di questa raccolta è ottenere un database contenente i dati di 8 anni per valutazioni trasversali e longitudinali sempre più attuali ed approfondite.

I dati dovranno essere inviati ad AMD entro e non oltre il 12/05/2012.

Il periodo da estrarre va dal 01/01/2004 al 31/12/2011.

AMD ha predisposto molteplici strategie per garantire a tutti i centri che intendono partecipare la massima assistenza durante il processo di estrazione:

- Attivazione dei TUTOR come punto di riferimento chiave per il coordinamento regionale.
- Aggiornamento del sito AMD alla pagina [http://www.infodiabetes.it/pages/annali\\_amd/](http://www.infodiabetes.it/pages/annali_amd/) con tutti i documenti relativi al progetto Annali e le istruzioni specifiche per partecipare.
- Assistenza tecnica telefonica durante il processo di estrazione e invio dei dati. Dal lunedì al venerdì, dalle ore 9:00 alle 13:00 e dalle 14:00 alle 18:00, sarà possibile contattare il numero 0872 570313 (Dott.ssa Riccarda Memmo) per essere guidati in tempo reale con le procedure.
- Realizzazione del secondo filmato che mostra come inserire il codice centro in cartella, inserire il corretto limite superiore della norma dell'HbA1c, estrarre il File Dati ed inviarlo via portale AMD.



Il Comitato Redazionale ANNALI AMD



**PIEMONTE**

F. Travaglio, E. Massimetti - Biella  
G. Bargero - 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. Planta - 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. Agliarolo, R. Guido, M. Patrone - Genova

**EMILIA ROMAGNA**

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

**TOSCANA**

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

**MARCHE**

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

**LAZIO**

F. Chiaramonte - 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. Paterra - Lanciano  
V. Paciotti, P. Altifi - 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. Fillipelli - Rossano Calabria

**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

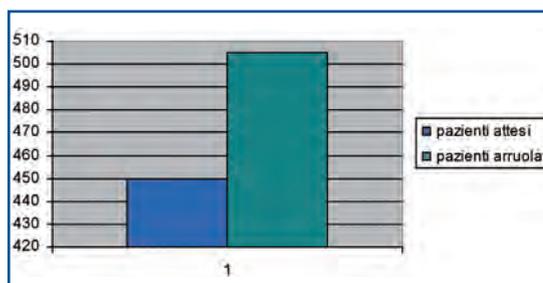
Newsletter n. 15 aprile 2012

Carissimi ricercatori e amici della ricerca AMD, con questa breve newsletter vi riportiamo solo le novità di rilievo.

**SUBITO!DE**

A metà febbraio il corriere incaricato da AMD ha recuperato le CRF presso i centri coinvolti. Il nostro operato come da grafico allegato è andato oltre le aspettative

A partire da fine febbraio è iniziato il trasferimento dei dati su un file elettronico, di modo da poter elaborare le prime analisi statistiche in tempo utile per il CSR Fondazione AMD che si terrà a Napoli dal 18 al 20 ottobre 2012.



Durante questa fase è possibile che veniate contattati per risolvere eventuali "incongruenze" o query per cui vi preghiamo di prestare massima attenzione alle mail e di darci tutta la collaborazione possibile, di modo da concludere in modo completo il lavoro.

Vi ricordiamo che essendo questo uno studio prospettico è necessario tenere i contatti con i pazienti arruolati per la seconda raccolta dati che sarà a 18 mesi. Tutti avete ricevuto le CRF di visita 2 (copertina gialla) e per molti di voi le visite 2 sono già in fase di raccolta. In questi giorni avete comunque ricevuto un remainder in cui vi segnaliamo a partire da quando dovrete iniziare la seconda fase di raccolta dati.

Il database sarà aperto alle analisi statistiche per tutto il gruppo di lavoro, per cui se avete piacere di collaborare nella fase di analisi, scrittura dei lavori, o avete idee particolari per sottoanalisi mirate fate pervenire le vostre idee e richieste alla Rete di Ricerca. Le vostre richieste saranno vagliate dal CSR AMD e, se scientificamente compatibili, sarete coinvolti.

I dati, lo ribadiamo sono di AMD e sono gestiti in maniera paritetica da tutti i ricercatori dello studio.

**STUDIO HYPOS-1 (Hypoglycemia Percentage Observational Study)**

Il 2 aprile scorso a Roma si è tenuto l'investigator's meeting di questo studio osservazionale sulle ipoglicemie interamente gestito da AMD con la collaborazione del CMNSud per le analisi statistiche.

Lo studio si propone di valutare la frequenza e i fattori di rischio associati agli episodi di ipoglicemia sintomatica e maggiore nelle persone con diabete di tipo 1 e 2 e di valutarne l'impatto su costi indiretti e sulla qualità di vita.

In occasione della visita verrà richiesto al paziente di compilare un questionario volto ad indagare le incidenze di ipoglicemie sintomatiche e maggiori e il consumo di risorse associate all'ipoglicemia, di perdita di giornate lavorative per il paziente e per la persona deputata alla sua assistenza nonché della qualità della vita attraverso diversi questionari (EQ-5D, WHO-5, PAID-5 e paura delle ipoglicemie).

In un campione pari al 25% di tutti gli arruolati sarà utilizzato in doppio il questionario Hypoglycemic Fear Survey (HFS), sviluppato da D.J. Cox et al., al fine di poter valutare la concordanza tra la sezione del Questionario HYPOS che indaga la paura delle ipoglicemie e questo questionario validato a livello internazionale.

Lo studio coinvolgerà circa 2000 pazienti che afferiscono a 15 servizi di diabetologia.

Ormai le basi del subito trial sono gettate a breve verrete informati sugli sviluppi futuri.

Ricordandovi che siamo a disposizione per ogni dubbio o richiesta alle mail sotto riportate vi ringraziamo per il costante contributo che tutti insieme stiamo dando per far crescere sempre di più l'attività di ricerca della nostra società scientifica.

retediricerca@aemmedi.it  
elynada@gmail.com

Buon lavoro!!  
Carlo B. Giorda  
Elisa Nada

## Subito! News

A cura di  
Valeria Manicardi



segreteria@aemmedi.it

### Overcoming Obstacles in Risk Factor Management in Type 2 Diabetes Mellitus

Yehuda Handelsman e coll.

J Clin Hypertens (Greenwich ) 13:613–620, 2011. Wiley Periodicals, Inc.

#### News di Valeria Manicardi

**Messaggio chiave.** Per ottimizzare i risultati sul controllo cardiovascolare globale nei diabetici occorre agire subito con un trattamento intensivo su ogni fattore di rischio e utilizzare terapie combinate di farmaci con meccanismi d'azione complementari e sinergici, oltre a mantenere alta l'attenzione e la informazione del paziente sulla qualità della cura erogata e sull'importanza di assumere correttamente le terapie prescritte.

#### Le tante cause dell'inerzia terapeutica

La review **“Overcoming Obstacles in Risk Factor Management in Type 2 Diabetes Mellitus” di Yehuda Handelsman e coll.** analizza le ragioni per cui in una larga parte di diabetici tipo 2 non si riesce a ottenere il target dei fattori di rischio cardio-vascolari quali HbA<sub>1c</sub>, ipertensione arteriosa, dislipidemia, e quindi non si ottiene la riduzione del rischio cardiovascolare globale. La review analizza gli ostacoli che si frappongono al raggiungimento dei target nei Diabetici Tipo 2 e discute le strategie da adottare per superarli, compresa l'importanza di adottare da subito un trattamento intensivo su tutti i fattori di rischio.

Le ragioni che impediscono il raggiungimento dei target sono molteplici e vanno dalla scarsa aderenza ai trattamenti dei pazienti, dovuta spesso alla complessità delle terapie, oltre che al timore per gli effetti indesiderati, all'inerzia terapeutica del medico che ri-

tarda l'intensificazione dei trattamenti, alla scarsa educazione terapeutica dei pazienti. All'inerzia terapeutica contribuiscono anche i risultati negativi di alcuni trial che vengono interpretati in modo estensivo, ben oltre i risultati scientifici offerti dagli stessi.

Le evidenze che raggiungere i target è altamente vantaggioso per i pazienti sono molteplici: occorre superare gli ostacoli per ottimizzare i risultati sui fattori di rischio nei diabetici.

#### Fallimento Terapeutico

I dati del National Health and Nutrition Examination Survey

evidenziano come oltre il 40% dei Diabetici Tipo 2 non raggiungano valori di HbA<sub>1c</sub> < a 7,0 %; inoltre la maggior parte dei pazienti non riesce ad ottenere i target desiderati contemporaneamente dei tre principali fattori di rischio Cardio-vascolari (Iperglicemia, Iper-tensione Arteriosa e dislipidemia). In ampi studi recenti solo il 10% dei pazienti (DT2 e DT1) ottenevano contemporaneamente valori di HbA<sub>1c</sub> < 7,0%, di PA < 130/80 mmHg e di LDL-Colesterolo < 100 mg/dl.

#### Aderenza alla Terapia

La mancata aderenza alla terapia è l'ostacolo più importante al raggiungimento dei target terapeutici. Uno studio del 2006 (*Arch.Intern.Med.* 2006;166:1836-1841) su oltre 11.000 pazienti ha dimostrato che coloro che hanno una ridotta aderenza alla terapia (>80%) hanno minore raggiungimento dei target, maggiore morbilità e ospedalizzazioni, e che l'incremento del 25% dell'aderenza alla terapia si traduce in una significativa riduzione di mortalità e ospedalizzazioni.

#### Inerzia Terapeutica

La latenza spesso nell'intensificazione della terapia da parte dei medici trova diverse cause, non ultime la non omogeneità nelle linee guida delle diverse società scientifiche - soprattutto per l'ambito diabetologico - e il continuo aggiornamento delle stesse.

Spesso passano 2 o 3 anni prima che si intensifichi la terapia per ottimizzare il compenso e si attende l'arrivo a valori di HbA1c > a 9,5%, il che significa esporre per molto tempo i pazienti a livelli elevati di glucosio che si ripercuoterà sulle complicanze croniche del diabete.

C'è una maggiore inerzia terapeutica nella primary care rispetto alla specialistica (*Diabetes Educ 2005;31:564-571*) soprattutto nell'iniziare la terapia insulinica quando indicata. L'inerzia del medico è spesso potenziata dalla resistenza del paziente alla intensificazione della terapia o dall'autoriduzione dei dosaggi dei farmaci.

Un'altra causa di inerzia terapeutica è spesso la sovrastima sia del medico che del paziente del controllo ottenuto ad esempio per i valori pressori, considerati a target anche se non lo sono.

Altra causa di ritardo nella intensificazione della terapia è il timore di effetti collaterali o di interazioni farmacologiche che frenano sia il medico che il paziente. Il risultato è che c'è una inerzia terapeutica di almeno 2 anni nell'intervenire su valori non a target dei diversi fattori di rischio cardio-vascolari.

### Effetti negativi delle informazioni agli utenti e della diffusione dei risultati di Trials negativi

La lettura delle informazioni sui farmaci e degli effetti collaterali descritti nei bugiardini spesso induce alla sospensione o all'autoriduzione del farmaco stesso.

Inoltre anche la diffusione attraverso i media dei risultati di Trial soprattutto negativi induce risposte che vanno ben oltre i risultati scientifici dei trial: ad esempio il ritiro del Rosiglitazone dal commercio -dopo la metanalisi che gli attribuiva l'aumentato rischio di infarto - ha indotto molti pazienti a sospendere non solo il rosiglitazone ma anche altri farmaci ipoglicemizzanti orali, ed ha indotto molti medici a togliere il Rosiglitazone senza sostituirlo con altro farmaco (13% dei pazienti non ha ricevuto un sostituto), e inoltre la ter combinata è scesa dall'89% al 33%, e solo il 6% è passato da Rosi a Pioglitazone (*"Clinical practice effect of*

*rosiglitazone discontinuation on glycemc control."* *Endocr. Pract.*2009;15:270)

Anche I risultati dell'ACCORD sui mancati vantaggi del trattamento intensivo di pazienti con Diabete Tipo 2 ha creato confusione e un allentamento dell'attenzione all'ottimale compenso metabolico dei pazienti.

### Proposte di soluzione per superare gli ostacoli

Per ottenere una maggiore aderenza alla terapia occorre dedicare tempo alla informazione dei pazienti sull'importanza della terapia e del raggiungimento dei target, occorre fare attenzione alla eccessiva complessità delle terapie ed al costo dei farmaci, nel caso i pazienti debbano pagarli. Occorre monitorare la qualità della cura erogata ed i risultati ottenuti, ed è necessario rivedere i pazienti non a target non oltre 2-3 mesi per ricontrrollare i risultati e rinforzare i messaggi sulla continuità terapeutica. Quindi maggiore educazione terapeutica ed empowerment del paziente.

### Vantaggi del trattamento intensivo del Diabete Tipo 2

Il follow-up dell'UKPDS ha ben dimostrato l'importanza di trattare intensivamente e subito i pazienti con diabete di tipo 2 soprattutto neodiagnosticati, per ottimizzare il controllo dell'HbA1c e fare acquisire una memoria metabolica favorevole, che riduca nel tempo le complicanze croniche del diabete. Oltre ad ottenere l'ottimale controllo metabolico subito è poi altrettanto importante mantenerlo nel tempo, aggiungendo o intensificando la terapia non appena i target non sono raggiunti.

Numerosi studi dimostrano che le terapie combinate di più farmaci sia per il diabete che per l'ipertensione ottengono migliori risultati rispetto alle monoterapie e che vanno privilegiati farmaci che ottengano risultati su diversi fattori di rischio Cardio-vascolari.

### BIBLIOGRAFIA

1. J Clin Hypertens (Greenwich ) 13:613-620, 2011. Wiley Periodicals, Inc.



## XVII Congresso Interassociativo AMD-SID Campania

Napoli, 21 Aprile 2012

### Sindrome metabolica e rischio di cancro: meta-analisi con 40 000 casi

MR. Improta<sup>1</sup>, M. Petrizzo<sup>2</sup>, C. Mosca<sup>1</sup>, F. Castaldo<sup>1</sup>, C. Di Palo<sup>1</sup>, K. Esposito K<sup>2</sup>, D. Giugliano<sup>1</sup>

<sup>1</sup> U.O.C. di Malattie del Metabolismo, Dipartimento di Geriatria e Malattie del Metabolismo; <sup>2</sup> Centro antidiabete, Dipartimento di Scienze Cardio-Toraciche e Respiratorie, AOU-Seconda Università di Napoli

**Premessa e scopo dello studio.** Una sempre crescente mole di dati sperimentali, epidemiologici e clinici suffraga l'ipotesi che la sindrome metabolica possa essere un fattore eziologico per lo sviluppo e la progressione di alcuni tipi di cancro e anche per la mortalità ad essi associata. La non univocità dei risultati finora prodotti può essere imputabile a molti fattori, tra cui etnia, durata del follow-up, dimensioni del campione, e valutazione statistica. Lo scopo del presente studio è stato quello di effettuare una meta-analisi di tutti gli studi pubblicati per verificare l'associazione tra sindrome metabolica e cancro.

**Disegno e metodi.** Abbiamo effettuato una ricerca sistematica della letteratura con Medline, Embase, CENTRAL, CINAHL, PubMed, e Web of Science per gli studi effettuati nell'uomo utilizzando i seguenti termini per la ricerca: sindrome metabolica, sindrome da insulino-resistenza, isolatamente e combinate con i siti per cancro (colorettale, gastrico, esofago, epatobiliare, pancreatico, polmonare, vescicale, tiroideo, renale, prostatico, mammario, endometriale, ovarico). Abbiamo valutato studi di coorte, studi caso-controllo annidati, bracci di controllo di studi clinici, studi caso-controllo, serie di pazienti, e studi di mortalità. La ricerca non aveva restrizioni linguistiche e l'ultima visura è stata effettuata il 31 Ottobre 2011. La qualità degli studi è stata valutata basandosi su 3 componenti che potevano influenzare la forza dell'associazione: durata del follow-up, definizione di sindrome metabolica, e aggiustamento statistico per fattori confondenti.

**Risultati.** Di 2628 lavori potenzialmente utilizzabili, abbiamo selezionato 43 studi che hanno valutato 116 database. Tutti gli articoli erano in inglese, solo 3 erano pubblicati prima del 2005 e 17 nel 2011. La maggior parte dei dati erano Europei (67), seguiti da Asia, USA e altre regioni. In totale, la valutazione ha riguardato 38 940 casi di cancro (18 180 uomini e 20 201 donne, più 559 casi di cancro della colecisti non divisi per sesso). Negli studi di coorte nell'uomo, la SM era associata con il cancro del fegato (RR = 1.43, P<0.0001), coloretto (RR = 1.25, P<0.001) e vescica (RR = 1.10, P=0.013); nella donna, l'associazione era con il cancro di endometrio (RR = 1.61, P=0.001), pancreas (RR =1.58, P<0.0001), mammella in menopausa (RR =1.56, P=0.017), colorettale (RR =1.52, P=0.005), e ovarico (RR = 1.26, P=0.054). L'inclusione nell'analisi generale dei pochi studi caso-controllo non altera l'associazione.

**Conclusioni.** La presenta meta-analisi, la prima in asso-

luto, dimostra che la sindrome metabolica si associa con un aumentato rischio di cancro nelle sedi più comuni

*Comunicazione vincitrice ex-aequo del Premio Pilato AMD-SID Campania 2012.*

### Relazione tra diabete ed ospedalizzazione per scompenso cardiaco dalla analisi delle sdo 2011 di un reparto medicina generale

L. Lucibelli, S. Casillo, M. Cirillo, A. De Sanctis, R. Improta, S. Naclerio, F. Piccolo, F. Ranieri

UOC Medicina Generale, Ospedale S.Anna e SS. Madonna della Neve Boscorecase, ASL NA 3

**Premessa e scopo dello studio.** Lo scompenso cardiaco (SC) è un'importante causa di ospedalizzazione, in particolare nell'anziano, e la forte correlazione tra diabete mellito(DM) e SC, già dimostrata nello studio di Framingham dove si concludeva che l'incidenza di scompenso cardiaco fosse doppia tra i maschi e cinque volte più frequente nelle donne con DM rispetto ai non diabetici, lo potrebbe far considerare una complicità del DM attraverso la presenza di cardiopatia ischemica cronica.

**Disegno e metodi.** Abbiamo valutato tutte le schede di dimissione ospedaliera (SDO) dei pazienti ricoverati presso la Ns. UOC Medicina Generale nell'anno 2011 e su un totale di 1126 SDO (di cui 574 maschi e 552 femmine) sono state rilevate 80 con diagnosi principale di SC (codice ICD-9-CM 428.X). Di tali 80 SDO ben 52 presentavano come diagnosi secondaria diabete mellito (codice ICD-9-CM 250.XX). Dividendo per genere le 52 SDO con diagnosi di SC e DM risultavano 25 maschi e 27 femmine. Tali SDO sono state esaminate per fasce di età dividendole in tre gruppi (40-59 anni, > 60 - 75 anni, > 75 anni).

**Risultati.** La causa di SC costituisce il 7,1 % dei ricoveri totali. Di tali ricoveri effettuati per SC il 65 % era costituito da pazienti diabetici. La prevalenza di ospedalizzazione per SC cresceva dall' 1,1 % della classe di età 40-59 anni al 22.3% della classe ≥ 60 - 75 anni nei maschi e dal 3.1% al 28% nelle femmine (p = 0.0372, statisticamente significativo). Dopo i 75 anni la prevalenza si allinea nei due sessi raggiungendo una differenza non significativa nei maschi e nelle femmine.

**Conclusioni.** Nonostante l'esiguità del numero di SDO esaminata, i nostri dati si allineano con i recenti dati pubblicati dall'Osservatorio ARNO in cui il rischio di cardiopatia ischemica conferito dal diabete è del 50% più alto nelle donne rispetto agli uomini. Tra le ipotesi, oltre al fatto che il DM annulla la protezione verso le complicanze cardiovascolari garantite dal genere in età premenopausale, si pensa che le donne ricevano un trattamento meno intensivo per quanto riguarda la cura del diabete e dei maggiori fattori di rischio cardiovascolare. Tuttavia anche le condizioni socio-economiche svantaggiate e la minore cultura potrebbero giocare un ruolo.

## Precocità di accesso al servizio di diabetologia: un possibile indicatore di qualità delle cure?

G. Marino, G. Guarino, S. Gentile

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Seconda Università di Napoli

Dati consolidati della letteratura indicano che: 1) la qualità di cura del diabetico tipo 2 (DM2) in carico ai Servizi di Diabetologia (SD) è significativamente migliore rispetto ai soggetti seguiti dai general practitioners<sup>1</sup> (MMG); 2) il valore di glicata (A1c) valutato precocemente rispetto alla diagnosi è il maggiore determinante di morte cardiovascolare (CV) precoce<sup>2</sup>. Pertanto l'avvio precoce al SD rispetto alla diagnosi rappresenta un indicatore prognostico di complicità CV.

**Scopo.** Valutare: a) il profilo di DM2 al primo accesso al SD rispetto a parametri metabolici e generali; b) la presenza di complicità e c) il carico assistenziale rispetto alla precocità di accesso.

**Casistica e metodi.** Sono stati arruolati tutti i DM2 nell'anno che non fossero mai stati visti da un diabetologo, distinti in accesso precoce (<1 anno dalla diagnosi; ER) e accesso tardivo (>1anno; LR). Sono stati valutati: assetto metabolico, presenza di complicità, uso di farmaci, eventi CV pregressi, numero di accessi necessari al controllo nei 12 mesi. La significatività statistica è valutata con t test per dati appaiati e non e  $\chi^2$ , quando applicabile.

**Risultati.** Sono stati arruolati 313 DM2 nel 2005, di cui 111 ER e 202 LR; i due gruppi non differivano per età media ( $62 \pm 16$  vs  $64 \pm 14$ , *p ns*), Rapporto M/F (1.18 vs 1.10, *p ns*), fumatori (34.2 vs 33.7%, *p ns*), BMI ( $27.2 \pm 12$  vs  $28.2 \pm 14$  Kg/m<sup>2</sup>, *p ns*) ma con significativa differenza di A1c ( $7.7 \pm 2.1$  vs  $10.8 \pm 2.2\%$ , *p < 0.01*). Il numero medio di terapie per il Diabete (TN-D), per pertensione (TN-H) e dislipidemia (TN-L), la necessità di insulinnizzare i soggetti, e il numero di accessi nei 12 mesi successivi alla presa in carico è significativamente maggiore nei LR (Tabella 1). Gli stessi soggetti sono stati rivalutati nel 2010 mostrando una progressione significativamente più rapida verso gli eventio CV anche fatali (5 dei sei casi registrati tal 2005 al 2010. Conclusioni: questi dati confermano che: 1) la precocità di accesso è un fattore critico nella ottimizzazione delle cure e nella prevenzione delle complicanze nel DM2; 2) sono necessari molti sforzi per l'ottimizzazione di percorsi di gestione integrata.

**Bibliografia.** <sup>1</sup> Gnani R et al. Diab Care 2009, 32, 1986; <sup>2</sup> Kerr D. et al. Diab Med 2011; 10,111.

Comunicazione vincitrice ex-aequo del Premio Pilato AMD-SID Campania 2012.

## Impatto del Pro12Ala di PPAR $\gamma$ 2 sulla progressione della nefropatia diabetica

E. Lapice<sup>1</sup>, S. Coccozza<sup>1</sup>, M. Pinelli<sup>2</sup>, A. Monticelli<sup>2</sup>, S. Coccozza<sup>2</sup>, G. Riccardi<sup>1</sup>, O. Vaccaro<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Napoli Federico II; <sup>2</sup> Dipartimento di Biologia Cellulare e Molecolare e Patologia A. Califano DBPCM, Università di Napoli Federico II

**Premessa e scopo dello studio.** Diversi studi di tipo trasversale hanno dimostrato che la variante Pro12Ala di PPAR $\gamma$ 2 si associa ad una minore escrezione urinaria di albumina (AER). Ad oggi, non ci sono studi di tipo prospettico che abbiano valutato l'effetto della presenza di questo polimorfismo sulla progressione della nefropatia. Scopo del nostro lavoro è stato valutare prospetticamente se il polimorfismo Pro12Ala sia associato ad una ridotta progressione della nefropatia diabetica.

**Disegno e metodi.** Abbiamo studiato una coorte di 435 pazienti con diabete mellito tipo 2, sottoposti annualmente ad uno screening delle complicanze del diabete presso il nostro ambulatorio.

Alla visita basale i pazienti sono stati genotipizzati per il polimorfismo Pro12Ala di PPAR $\gamma$ 2 ( 87.4% ProPro e 12.7% ProAla). L'AER è stata misurata sulle urine del mattino con il metodo ELISA ed è stata espressa come rapporto albumina/creatinina.

**Risultati.** Alla visita basale i portatori e i non portatori della mutazione erano comparabili per sesso, età, BMI, durata del diabete, lipidi a digiuno, pressione arteriosa sistolica e diastolica, urea, creatinina e AER.

Dopo un follow up medio di 59 mesi ( non differente tra portatori e non portatori del polimorfismo) nei portatori del polimorfismo Pro12Ala i valori medi di AER erano sovrapponibili ai valori della visita basale ( $55.9 \pm 158.9$   $\mu$ g/mg( visita basale) vs  $65.5 \pm 158.1$  (follow-up); *P=NS*), mentre nei non portatori i valori di AER al follow up erano significativamente peggiorati rispetto al baseline ( $55.0 \pm 128.6$  vs  $171.1 \pm 643.9$   $\mu$ g/mg; *P= 0.000*).

La proporzione di soggetti con AER > 20  $\mu$ g/mg al follow up era significativamente più bassa nei portatori del polimorfismo rispetto ai non portatori (40% vs 54,7%; *p= 0.04*); inoltre 8 pazienti portatori del polimorfismo (14.5%) e 99 non portatori (26.1%), a parità di fattori confondenti analizzati, peggioravano al follow-up passando dalla normoalbuminuria alla microalbuminuria, o dalla microalbuminuria alla macroalbuminuria (*p=0.04*).

**Conclusioni.** La presenza del polimorfismo Pro12Ala di PPAR $\gamma$ 2 rappresenta un fattore di protezione nei confronti della progressione della nefropatia in pazienti con diabete mellito tipo 2.

Tabella 1.

2005	ER	LR	p	2010	ER	LR	p
TN-Diabete (M $\pm$ DS)	1.5 $\pm$ 0.6	2.6 $\pm$ 0.8	<0.01		1.7 $\pm$ 0.7	2.9 $\pm$ 0.6	<0.01
Necessità Trattamento insulinico n. (%)	9 (8.1)	38 (18.8)	<0.01		12 (10.8)	52 (25.7)*	<0.01
TN-Iptensione (M $\pm$ DS)	1.7 $\pm$ 0.8	2.8 $\pm$ 0.6	<0.01		1.8 $\pm$ 0.7	3.4 $\pm$ 0.8*	<0.01
TN_Dislipidemia (M $\pm$ DS)	0.4 $\pm$ 0.4	1.3 $\pm$ 0.5	<0.001		0.8 $\pm$ 0.5	4.8 $\pm$ 0.6*	<0.001
Accessi n./Anno (M $\pm$ DS)	2.3 $\pm$ 0.4	3.6 $\pm$ 1.6	<0.01		2.5 $\pm$ 0.4	5.5 $\pm$ 1.0*	<0.01
Eventi CV* n. (%)	4 (3.5)	16 (7.9)	<0,01		4 (3.8)	22 (10.9)^	<0.01

TN=Numero di Trattamenti; \*P<0.01 vs 2005; ^ns vs 2005; CV decesso in n. 5 soggetti nel 2010

## Liraglutide più efficace in pazienti con storia di malattia inferiore a sei anni

C. Lambiase, T. Di Vece, M. Fezza, C. Giordano, F. Leo

A.S.L. Salerno, Centro Diabetologico DS67 Mercato S Severino (Sa)

**Premessa e scopo dello studio.** È ormai noto che il diabete mellito rappresenta una condizione morbosa che aumenta in modo significativo il rischio di morbilità e mortalità vascolare. Negli ultimi anni è emerso sempre più chiaramente che ottenere un buon controllo glicemico precoce e duraturo è essenziale nel ridurre le conseguenze croniche della malattia.

A tale scopo è essenziale la scelta di una strategia terapeutica adeguata, il cui obiettivo è non solo quello di ridurre i valori glicemici, ma anche di migliorare tutti i parametri che risultano alterati e pericolosi per la prognosi della malattia

**Disegno e metodi.** Nella nostra U.O. abbiamo valutato l'andamento dei parametri glicometabolici in pazienti non adeguatamente controllati da metformina e/o SU che sono switchati alla terapia con liraglutide 1.2 mg. ed abbiamo stratificato tale popolazione in base all'anno di esordio della patologia (meno di 6 anni e oltre 6 anni)

**Risultati.** Abbiamo osservato un miglioramento complessivo nella popolazione totale trattata con liraglutide che passava da HbA1c=8.8% a 7.2% senza alcun incremento ponderale.

Dalla stratificazione è emerso un miglioramento statisticamente significativo nella popolazione con una minore durata di malattia (HbA1c= 8.6% al baseline e 6.7% dopo 16 settimane di trattamento con p= 0.0035 vs HbA1c=9% al baseline e 7,8% dopo 16 settimane con p=0.025 nei gruppi a precoce trattamento e tardivo trattamento rispettivamente)

**Conclusioni.** Il trattamento con Liraglutide di pazienti non adeguatamente controllati con metformina e/o SU offre la possibilità di un compenso glicometabolico rapido con un più marcato e significativo miglioramento della glicata in pazienti con una durata di malattia inferiore ai sei anni.

## Modelli di governo e appropriatezza nella gestione della terapia insulinica

S. Gentile, A. Nicolucci<sup>2</sup>, V. Armentano<sup>4</sup>, G. Corigliano<sup>5</sup>, M. Agrusta<sup>3</sup> per il Gruppo Audit Campania\*, \*\*

<sup>1</sup> Seconda Università di Napoli, <sup>2</sup> Consorzio Mario Negri Sud, <sup>3</sup> Ospedale Cava De' Tirreni (SA), <sup>4</sup> Centro Diabetologico ASL Napoli 1, <sup>5</sup> Centro Diabetologico AID Napoli

**Prima Fase, 2010\*.** L'efficacia di governance e appropriatezza di approccio alla terapeutica insulinica nel diabete mellito tipo 2 (DM2) sono state valutate in 41 diabetologi campani per identificare aree di miglioramento condivise grazie a discussioni "tra pari" dei risultati di un audit clinico (ottobre-dicembre 2010). Tutti i contesti operativi erano rappresentati: territoriale, ospedaliero e universitario. Scopo: raccogliere l'esperienza percepita del proprio approccio alla gestione della malattia e identificare linee di sviluppo e miglioramento nella propria pratica

clinica. Metodi: è stato utilizzato un questionario realizzato ad hoc, autocompilato e monitorato con contatti telefonici ripetuti. I risultati del questionario sono stati discussi e condivisi fra i partecipanti, con modalità di tracciabilità UNI EN ISO dal provider MAYA, rispetto ai riferimenti EBM degli Standard di cura AMD-SID. Risultati: è comune a tutti i diabetologi la percezione della crescita continua della prevalenza del diabete e della bassa aderenza alle linee guida, in accordo con Annali AMD e Standard di Cura AMD-SID. Le modalità di inizio e di gestione della terapia insulinica sono risultate eterogenee. I diabetologi tendono ad attribuire l'inerzia terapeutica, (valutata su scala da 1=rilevante; 4=irrilevante) primariamente ai medici stessi (1,9), e in misura minore al paziente (2,4) e al sistema (2,6). Conclusioni: è fortemente avvertita l'esigenza di: target terapeutici personalizzati; migliori strategie di intervento, organizzazione e integrazione tra diverse figure professionali; proseguire l'attività di audit clinico.

**Seconda Fase, 2011\*\*.** Sulla base dei risultati della prima fase, nel 2011 il percorso si è sviluppato utilizzando un secondo questionario e inserendo nel "Gruppo Audit Campania" ad altri 9 diabetologi. Il focus era indirizzato a: 1) rapporto tra standard e target terapeutico, 2) modelli di trattamento insulinico vs barriere alla terapia insulinica del paziente. Per confrontare la percezione del proprio operato rispetto a quella dei pazienti diabetici, i diabetologi hanno somministrato ai propri pazienti diabetici tipo 2, insulinizzati e non, (giugno-settembre 2011) una scheda per la rilevazione delle aspettative nei confronti della cura in generale, dell'uso di insulina e del supporto specialistico. Sono state raccolte ed elaborate le risposte a 1130 schede (valutabili a fini statistici su 1800), con l'obiettivo fornire un'analisi oggettiva ed originale dei bisogni percepiti di diabetici e diabetologi. Una prima analisi documenta con dati oggettivi, sia nella percezione dei diabetologi che dei diabetici, l'esistenza del grave fenomeno di insulinofobia, tale da necessitare di interventi strutturati.

\***Audit 2010:** Botta A, Colacurcio M (AV), Pascucci D, Rossi E (BN), Barone M, Lampitella A, Laudato M, Leccia G, Piscopo M, Sodo G (CE), Aragiusto C, Corigliano M, D'Alessandro G, De Angelis L, De Rosa N, De Simone G, Di Lorenzo M, Di Palo MR, Egione O, Federico P, Guarino G, Iride C, Jovine C, Martino C, Mignano S, Pentangelo C, Perrelli A, Petraroli E, Riccio M, Tassiello R (NA), Amelia U, Amodio M, De Riu S, Di Blasi V, Lambiase C, Masi S, Nicoletti A, Pizzo M, Reina R, Tizio B, Visconti E (SA)

\*\***Audit 2011:** Bova A (NA), Calatola P (SA), Cocca A (BN), Esposito D (CE), Improta A (NA), Masella MR (CE), Mattei P (NA), Memoli G (AV), Sorrentino T (NA)

## Velocità stimata del filtrato glomerulare e fattori di rischio cardio-metabolico in una popolazione pediatrica ambulatoriale

P. Di Bonito<sup>1</sup>, C. Forziato<sup>2</sup>, E. Sanguigno<sup>2</sup>, F. Saitta<sup>2</sup>, M.R. Iardino<sup>3</sup>, C. Capaldo<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Medicina, <sup>2</sup> Dipartimento di Pediatria, <sup>3</sup> Dipartimento di Patologia Clinica, <sup>4</sup> Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università Federico II, Napoli

**Premessa.** Studi recenti indicano che nella popolazione adulta sia la bassa che l'alta velocità del filtrato glomerulare (VFG) sono associate ad un elevato rischio di progressione verso l'insufficienza renale cronica, il diabete o eventi CV. Nei bambini

(B) non è noto se la VFG è associata a fattori di rischio cardio-metabolico (CM).

**Scopo.** Valutare in una popolazione pediatrica ambulatoriale la relazione tra la VFG e i principali fattori di rischio cardio-metabolico.

**Materiali e metodi.** Abbiamo studiato 896 B (età media  $10 \pm 3$  anni,  $M \pm DS$ ) osservati c/o l'Ambulatorio di Pediatria del P.O. di Pozzuoli, di cui il 24% era normopeso, il 22% sovrappeso e il 54% obesi (Criteri SIEDP). In tutti sono stati analizzati i parametri antropometrici, biochimici e pressori, mentre l'escrezione urinaria di albumina delle 24h (UAE), l'omocisteina (Hcy) e la massa ventricolare sinistra (VS) sono state analizzate in 550, 582 e 270 B, rispettivamente. La VFG è stata calcolata in tutti i soggetti con la formula di Schwartz (2009). Sono state identificate 3 categorie di VFG: alta VFG, corrispondente al quintile superiore della popolazione ( $>127$  mL/min/1.73/m<sup>2</sup>, n=177), normale VFG (II, III IV quintile, 127-98 mL/min/1.73/m<sup>2</sup>, n=543), VFG moderatamente-bassa ( $\leq 97$  mL/min/1.73/m<sup>2</sup>, n=176) corrispondente al quintile inferiore. Definizioni: Microalbuminuria (MA): UAE  $\geq 30$  mg/24h. IperHcy: Hcy  $\geq 11.5$   $\mu$ mol/L. Alti livelli di globuli bianchi: GB  $\geq 10.0$  (103/l). Alterata glicemia a digiuno (IFG): Glicemia  $\geq 100$  mg/dl. Alti livelli pressori (alta PA): PA  $>90^\circ$  percentile per età, sesso e altezza. Ipertrofia VS (IVS) (95° percentile per età e sesso). Risultati. La categoria con alta VFG mostrava un rischio (OR, 95%CI) aggiustato per età, sesso, stadio di Tanner e BMI, di alta PA: 1.73 (1.14-2.62) (P<0.01), MA: 4.32 (1.30-14.30) (P<0.025) e IVS 2.62 (1.27-5.38, P<0.01) rispetto al gruppo con normale VFG. La categoria con VFG moderatamente-bassa mostrava un aumentato rischio di alta PA: 1.54 (1.02-2.34, P<0.05), IVS: 3.41 (1.64-7.07, P<0.001), MA: 4.23 (1.24-14.47, P< 0.025), IFG 2.73 (1.13-6.58, P<0.025), IperHcy: 2.22 (1.18-4.18, P<0.025) e alti GB: 1.74 (1.04-2.91, P<0.05), rispetto alla categoria con normale VFG.

**Conclusioni.** In una popolazione pediatrica ambulatoriale, rispetto ai bambini con normale VFG, sia i bambini con alta VFG che quelli con VFG moderatamente-bassa presentano un'aggregazione di fattori di rischio CM; questi ultimi mostrano un peggior profilo di rischio cardio-metabolico. Il nostro studio suggerisce l'utilità, nella pratica clinica, della determinazione della VFG al fine di identificare i B con un alterato profilo di rischio cardio-metabolico.

**Disegno e metodi.** Nel nostro Centro Diabetologico abbiamo sottoposto 40 pazienti con controllo glicemico insoddisfacente, già trattati con metformina e/o sulfanilurea in monosomministrazione o associazione, al trattamento con liraglutide associata a metformina e/o sulfaniluree e abbiamo stratificato la suddetta popolazione per BMI  $> 0 <$  di 30 ed osservato i risultati ottenuti proseguendo la terapia per 16 settimane alla dose di 1.2 mg/die. La popolazione totale al baseline era così costituita: 40 pazienti (21M,19F), Età media: 60,4 ( $\pm 8$ ) aa, Durata malattia media: 5,6 aa, HbA1c media: 7,9 ( $\pm 0,8$ )%, FPG media: 180 mg/dl, Peso medio: 86 kg, BMI medio:33 kg/m<sup>2</sup>

Il sottogruppo con BMI $>30$  era così costituito al baseline: N= 20 (8 M;12 F), HbA1c media =8,3%, FPG media =184mg/dl, BMI medio= 35,8 kg/m<sup>2</sup>, Peso medio = 94 kg

Il sottogruppo con BMI $<30$  era così costituito al baseline: N=20 (13M;7F), HbA1c media=8,1, FPG media= 174mg/dl, BMI medio=27,4 kg/m<sup>2</sup>, Peso medio=70,1 kg

**Risultati.** Il trattamento con liraglutide ha portato ad un miglioramento globale di entrambi i sottogruppi; si segnala tuttavia un miglioramento della HbA1c più accentuato e statisticamente significativo per il sottogruppo con BMI  $<30$  rispetto al sottogruppo con BMI $>30$  ( $\Delta = -1,7$  vs  $-1,1$ ) con  $p=0,0036$ , della FPG nel sottogruppo con BMI $<30$  rispetto al sottogruppo con BMI $>30$  ( $\Delta = -20$  mg/d vs  $-36$  mg/dl) mentre la riduzione di peso riportata è stata maggiore per il sottogruppo con BMI $>30$  rispetto al sottogruppo con BMI $<30$  ( $-3$  kg vs  $-0,8$  kg)

**Conclusioni.** Al diabete tipo 2 spesso sono associate comorbidità quali l'obesità, l'ipertensione e la dislipidemia che contribuiscono ad incrementare il rischio di complicanze cardiovascolari negli adulti con diabete tipo 2. I risultati scaturiti dal nostro studio hanno confermato che non solo liraglutide favorisce un miglior controllo della glicemia ma induce anche una riduzione di peso, soprattutto in pazienti obesi, riducendo così il rischio cardiovascolare in diabetici tipo 2.

## Efficacia dell'analogo del GLP-1 liraglutide nel controllo dei parametri glicometabolici in soggetti con DMT2 e differente bmi di partenza

A. Del Buono, V. Starnone

Centro Diabetologico di Cellole (CE) D.S.14 – ASL Caserta

Il raggiungimento dei target glicemici nelle persone con DMT2 con le terapie antidiabetiche tradizionali è spesso accompagnato da aumento di peso, ipoglicemie che rendono frustrati i pazienti ed aumentano il rischio di malattia cardiovascolare.

**Premessa e scopo dello studio.** La terapia con agonisti del GLP1 permette di raggiungere target ambiziosi in sicurezza e senza aumento di peso.

## La dieta mediterranea nelle popolazioni rurali: un ricordo del passato?

L. Costagliola<sup>1</sup>, T. Ruoppo<sup>2</sup>, O. Ciano<sup>1</sup>, M. Del Pezzo<sup>1</sup>, G. Anniballi<sup>1</sup>, A. Giacco<sup>1</sup>, C. Gagliardi<sup>2</sup>, A.A. Rivellese<sup>1</sup>, C. Iovine<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale; <sup>2</sup> Dipartimento di Medicina Clinica e Scienze Cardiovascolari e Immunologiche Università Federico II Napoli.

**Premessa e scopo dello studio.** La dieta mediterranea è considerata il golden standard di una sana alimentazione, e, per le sue caratteristiche nutrizionali, è associata a una ridotta morbilità e mortalità nella popolazione generale, ciò ha fatto sì che essa rappresentasse un riferimento per l'elaborazione delle linee guida per una sana e corretta alimentazione. Lo scopo del nostro studio è stato di valutare se le abitudini alimentari di una popolazione rurale non selezionata, sono in linea con le raccomandazioni nutrizionali, nonché la presenza, nella popolazione esaminata, di anomalie metaboliche. Disegno e metodi: Hanno partecipato allo studio 445 soggetti (223 Uomini/ 222 Donne), con età maggiore di 35 anni, selezionati in modo casuale attraverso le liste elettorali di sei Comuni della provincia di Benevento. Tutti i partecipanti sono stati sottoposti a rilievo dei parametri antropometrici. A ognuno è stato somministrato un questiona-

rio standardizzato per la valutazione delle abitudini alimentari, nonché un questionario anamnestico per svelare la presenza di diabete mellito, ipertensione arteriosa e iperlipidemia. I soggetti sono stati suddivisi in tre gruppi in base a: introito energetico (kcal), consumo di acidi grassi saturi (SFA), fibre e colesterolo: I° gruppo, Kcal 2100, SFA:8,8%, Fibre/1000 kcal 13 g, colesterolo 220 mg (piccoli mangiatori); II° gruppo, Kcal 3200, SFA:9,2%, Fibre/1000 kcal 11 g, colesterolo 320 mg (medi mangiatori); III° gruppo, Kcal 4300, SFA:10%, Fibre/1000 kcal 10 g, colesterolo 460 mg (grandi mangiatori). Le differenze tra i gruppi sono state valutate con l'analisi della varianza, le frequenze sono state valutate con il test del  $\chi^2$ . Risultati: Più del 50% della popolazione esaminata ha un introito energetico superiore ai fabbisogni nutrizionali, come dimostrato dal valore dell'indice di massa corporea ( $29 \pm 5$ ;  $30 \pm 5$ ;  $29 \pm 4$  kg/m<sup>2</sup> nei tre gruppi rispettivamente). La quota di carboidrati è più bassa rispetto alle raccomandazioni ( $52 \pm 8$ ;  $52 \pm 6$ ;  $52 \pm 5$ %), mentre è più alta quella dei lipidi ( $31 \pm 7$ ;  $33 \pm 6$ ;  $33 \pm 5$ %,  $p = 0.03$ ). L'apporto proteico nel gruppo dei "piccoli mangiatori" si discosta dalle raccomandazioni nutrizionali ed è significativamente aumentato rispetto a quello dei "medi e grandi mangiatori" ( $16 \pm 3$ ,  $15 \pm 2$ ,  $15 \pm 2$ %;  $p=0.000$ ). La presenza di anomalie metaboliche è egualmente rappresentata nei tre gruppi, (72%, 78%, 71%), mentre l'attività lavorativa è rappresentata per il 30% da lavoratori del settore agricolo e operai nel primo gruppo, per il 12% nel secondo e per il 34% nel terzo ( $p = 0,000$ ).

**Conclusioni.** La popolazione esaminata ha un'elevata prevalenza di anomalie metaboliche e segue un'alimentazione che, oltre ad essere eccessiva, è più ricca in grassi e proteine, mentre è più povera in carboidrati e fibre. Ciò conferma che le buone abitudini alimentari presenti in passato nelle nostre popolazioni rurali sono state quasi del tutto abbandonate.

2 e 4 anni rispettivamente. I valori di LDL colesterolo sono stati ottenuti con la formula di Friedewald. I confronti tra i valori alla prima, e alle successive occasioni sono stati valutati con l'analisi della varianza per misure ripetute.

**Risultati.** Abbiamo riscontrato una riduzione significativa del colesterolo totale ( $198 \pm 38$ ,  $189 \pm 35$ ,  $180 \pm 34$  mg/dl,  $p=.000$ ), del colesterolo LDL ( $119 \pm 34$ ,  $111 \pm 30$ ,  $104 \pm 29$  mg/dl,  $p=.000$ ), dei trigliceridi ( $133 \pm 76$ ,  $132 \pm 74$ ,  $124 \pm 64$  mg/dl,  $p=.000$ ), e della pressione arteriosa diastolica ( $79 \pm 9$ ,  $77 \pm 10$ ,  $77 \pm 10$  mmHg,  $p=.000$ ), dopo 2 e 4 anni di follow-up. C'è stato un lieve significativo aumento dell'IMC ( $28.2 \pm 4.2$ ,  $28.6 \pm 4.4$ ,  $28.8 \pm 4.5$  kg/m<sup>2</sup>,  $p=.000$ ) e della circonferenza vita ( $97 \pm 10$ ,  $98 \pm 11$ ,  $99 \pm 11$  cm,  $p=.000$ ) dopo 2 e 4 anni di follow-up. Gli effetti sul compenso glicemico valutati con la determinazione dell'emoglobina glicata, non hanno mostrato differenze significative. Nella popolazione che al primo controllo aveva una emoglobina glicata > del 7% ( $n=417$ ) si otteneva una riduzione dell'emoglobina glicata da  $8.3 \pm 1.0$  a  $7.9 \pm 1.1$  %, a 2 anni e tale riduzione persisteva a 4 anni  $7.9 \pm 1.1$  %.

**Conclusioni.** I pazienti diabetici di tipo 2 seguiti c/o il nostro centro di diabetologia ottengono un miglioramento del loro profilo di rischio cardiovascolare a 2 anni e tali effetti si mantengono nel tempo. Gli effetti positivi sul compenso glicemico sono più marcati nei pazienti che alla prima visita non sono a target di emoglobina glicata. L'incremento del peso e della circonferenza vita ci spinge ad essere più aggressivi nell'implementazione delle modifiche degli stili di vita nei pazienti diabetici tipo 2.

## Rischio cardiovascolare in una popolazione ambulatoriale di pazienti affetti da diabete mellito tipo 2

S. Coccozza, S. Genovese, C. Iovine, A.A. Rivellese., G. Riccardi

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università Federico II - Napoli

**Premessa e scopo dello studio.** Come è noto, i pazienti diabetici tipo 2 presentano un rischio cardiovascolare aumentato rispetto alla popolazione non diabetica. I fattori di rischio più frequentemente associati al diabete mellito tipo 2 sono rappresentati dall'obesità, ipertensione arteriosa e iperlipidemia. Questi fattori contribuiscono in misura sostanziale al peggioramento del profilo di rischio nel tempo, pertanto ci siamo proposti di valutare le modifiche dei fattori di rischio cardiovascolari in una popolazione di pazienti diabetici seguiti c/o il ns centro di diabetologia.

**Disegno e metodi.** Sono stati esaminati 825 pazienti affetti da diabete mellito tipo2, età  $59 \pm 9$  anni ( $M \pm DS$ ), 486/339 (M/F), durata del diabete  $11 \pm 9$  anni, nei quali sono stati valutati i seguenti parametri: peso, altezza, circonferenza vita, indice di massa corporea (IMC), Pressione arteriosa sistolica e diastolica, emoglobina glicata, colesterolemia, trigliceridemia, HDL-colesterolemia; al baseline e in 2 occasioni successive a distanza di

## L'iponatremia nell'anziano diabetico iperteso

T. Ciarambino, P. Castellino, G. Paolisso, C. Politi, M. Giordano

Dipartimento di Medicina Interna e Malattie dell'Invecchiamento, A.U.O. SU Napoli, U.O.C. Medicina Interna, Ospedale Isernia, Dipartimento di Medicina Interna, Università di Catania

**Premessa e scopo dello studio.** La frequenza degli squilibri elettrolitici nell'anziano diabetico iperteso non complicato non è riportata.

**Disegno e metodi.** Per il nostro protocollo di studio abbiamo arruolato 318 pazienti DM t2 anziani ipertesi con età  $\geq 65$  anni (età media pari a  $78 \pm 2$  aa) e 250 pazienti anziani ipertesi con età  $\geq 65$  anni (età media pari a  $77 \pm 3$  aa). Tutti i partecipanti allo studio sono stati sottoposti ad una valutazione ambulatoriale della pressione arteriosa delle 24h, del profilo glicemico, elettrolitico (K<sup>+</sup> e Na<sup>+</sup>) e della funzione renale. Sono stati esclusi dallo studio pazienti con CKD > 3, trattamento insulinico, scompenso cardiaco (classe NYHA > II), scompenso glicometabolico (HbA1c >7%) ed i pazienti che facevano uso di ACE o ARB.

**Risultati.** Abbiamo osservato nei soggetti anziani diabetici un aumento significativo della frequenza dell'iponatremia (30% vs 8% rispettivamente,  $p < 0.001$ ) ed una riduzione significativa dell'ipokaliemia (1.2% vs 3%, rispettivamente,  $p < 0.001$ ).

**Conclusioni.** I nostri dati quindi dimostrano che la frequenza dell'iponatremia è significativamente maggiore negli anziani diabetici ipertesi rispetto ai non diabetici. Inoltre, la frequenza di ipokaliemia è significativamente ridotta nei pazienti diabetici. È pertanto possibile che il compenso glicometabolico ed alcune terapie, come i diuretici, esponano gli anziani diabetici all'in-

sorgenza dell'iponatremia. Appare quindi fondamentale, nel paziente anziano, la corretta valutazione degli squilibri elettrolitici per un migliore approccio clinico e prognostico.

## Effetto di una dieta di tipo mediterraneo sulla funzione erettile di soggetti affetti da diabete mellito tipo 2

G. Bellastella<sup>1</sup>, M.I. Maiorino<sup>1</sup>, M. Gicchino<sup>2</sup>, F. Giugliano<sup>1</sup>, R. Gualdiero<sup>2</sup>, D. Giugliano<sup>1</sup>, K. Esposito<sup>2</sup>

<sup>1</sup> UOC Malattie del Metabolismo, Dipartimento di Gerontologia, Geriatria e Malattie del Metabolismo, <sup>2</sup> Centro di Diabetologia, Dipartimento di Scienze Cardio-Toraciche e Respiratorie, AOU Seconda Università di Napoli

**Premessa e scopo dello studio.** Il diabete mellito rappresenta una delle cause organiche più importanti di disfunzione erettile (DE). Numerosi studi evidenziano l'esistenza di una correlazione fra uno stile di vita salutare e il miglioramento della funzione erettile in soggetti con diabete mellito, sindrome metabolica e obesità. Una dieta di tipo Mediterraneo, caratterizzata da elevato consumo di frutta, verdura, cereali integrali e olio d'oliva, costituisce uno dei cardini della terapia non farmacologica del diabete e del rischio cardio-vascolare ad esso associato. La relazione fra dieta e disfunzione erettile (DE) è ancora poco studiata in soggetti di sesso maschile affetti da diabete mellito tipo 2. Pertanto, lo scopo dello studio è quello di valutare la relazione fra uno stile alimentare di tipo Mediterraneo e la Disfunzione Erettile in soggetti con diabete di tipo 2.

**Disegno e metodi.** Sono stati reclutati 611 pazienti affetti da diabete di tipo 2 da almeno 6 mesi ma meno di 10 anni, di età compresa fra 35-70 anni, BMI  $\geq 24$  Kg/m<sup>2</sup>, HbA1c di 6.5% o superiore, terapia con dieta o ipoglicemizzanti orali. Per valutare l'aderenza alla dieta Mediterranea è stata impiegata una scala (Mediterranean diet score), con un punteggio variabile da 0 a 9 in base alla frequenza di assunzione degli alimenti. La funzione sessuale è stata indagata attraverso l'utilizzo della forma breve dell' International Index of Erectile Function (IIEF-5). 555 uomini (90.8%) hanno completato entrambi i questionari.

**Risultati.** I soggetti diabetici con uno score più elevato (6-9) presentavano valori più bassi di BMI, circonferenza vita e waist-to-hip ratio (WHR), minore prevalenza di obesità e sindrome metabolica, livelli più elevati di attività fisica, ed un migliore profilo glucidico e lipidico rispetto ad i soggetti che totalizzavano punteggi < 3. Il numero di uomini sessualmente attivi correlava con i tertili di aderenza alla dieta Mediterranea (da 65.1% a 74.4%, P = 0.01), mentre la prevalenza di DE risultava significativamente ridotta, passando dal 62 % dei soggetti con scarsa aderenza alla dieta al 51.9 % di quelli con maggiore aderenza. Inoltre, i diabetici con score più alto mostravano una minore prevalenza di DE severa (16.5% vs 26.4%, P = 0.01) rispetto a quelli con punteggi più bassi.

**Conclusioni.** L'aderenza ad un regime alimentare di tipo Mediterraneo correla con una minore prevalenza di DE in una popolazione di soggetti affetti da diabete mellito di tipo 2. I meccanismi alla base di tale associazione potrebbero essere identificati nelle riconosciute proprietà anti-ossidanti e anti-infiammatorie della Dieta Mediterranea, capaci di migliorare la funzione endoteliale e ridurre l'insulino-resistenza connessa al diabete di tipo 2.

## Uso del glucometro con segnalatore di ipoglicemie nella gestione del paziente con DMT2 in terapia insulinica basal bolus

A. Foglia<sup>1</sup>, R. Gualdiero<sup>1</sup>, A. Bova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> UOC Medicina Interna, Ambulatorio e DH Diabetologia, Ospedale Pellegrini ASL-NA1; <sup>2</sup> Poliambulatorio Cesare Battisti, Centro Diabetologico C1-C2 ASL NA 1 D.S.31

Il trattamento insulinico è il gold standard nella prevenzione delle complicanze del DM<sup>(2,3)</sup>. Tuttavia, la terapia intensiva non è scevra da rischi e l'ipoglicemia che l'accompagna ne ostacola l'ottimizzazione<sup>(3)</sup>. Anche la riduzione della variabilità glicemica contribuisce a ridurre il rischio di pericolose ipoglicemie ed a ridurre il rischio di complicanze<sup>(4,6)</sup> ma profili glicemici con valori bassi suggeriscono la possibilità di ipoglicemie severe nelle 24 ore successive<sup>(7)</sup>.

**Scopo dello studio.** Valutare l'utilità di un glucometro, che inviando un segnale messaggio quando registra due glicemie successive nella stessa fascia oraria (di 3 ore) in un range di 5 gg, può aiutare a ridurre il numero delle ipoglicemie.

**Disegno e metodi.** Sono stati studiati 60 soggetti (32 M e 38 F) di età compresa tra 42 e 67 anni, BMI 25+ 2 con DMT2 da 9+ 0,4 anni, tutti in trattamento insulinico basal-bolus da almeno un anno e a dieta ipoglicidica normoproteica (1500 Kcal con 50 % di carboidrati). L' HbA1c media era di 7.6 + 0,4%. Tutti i pazienti sono stati addestrati all'uso base del nuovo glucometro ed invitati all'autocontrollo a 4 punti/die per un mese. Al 1° controllo sono stati istruiti alla correzione della terapia per ridurre le ipoglicemie, consigliando la riduzione del dosaggio insulinico del 20% relativo alla fascia oraria di riscontro di due ipoglicemie, come da protocollo. Al 2° controllo i pazienti sono stati divisi in due gruppi omogenei (A e B) e solo il gruppo A è stato addestrato all'uso del segnalatore di ipoglicemie del glucometro ed invitati a proseguire nel loro autocontrollo per un ulteriore mese. Alla fine dello studio sono state valutate le differenze tra i due gruppi in termine di n° di ipoglicemie e livello di compenso come da HbA1c. I risultati sono espressi nella tabella:

Pazienti	IPOGLICEMIE (n.)			p	
	1° mese	2° mese	3° mese	1°vs 2°	2° vs 3°
Gruppo A	339	181	91	P<0,001	P<0,001
Gruppo B	325	200	193	P<0,001	n.s.
Student's t	n.s.	n.s.	P<0,001		
	HbA1c (%)		HbA1c (%)	p	
PAZIENTI	Basale		3° Mese		
Gruppo A	7,5%+0,4		7,1+ 0,5	p=0,02	
Gruppo B	7,7%+0,7		7,0+0,3	p=0,01	

**Conclusioni.** Gli aggiustamenti terapeutici basati sull'evidenza di ipoglicemie successive in una data fascia oraria riducono significativamente il numero delle ipoglicemie (P<0,001) ed il compenso metabolico (p=0,02 e p=0,01). L'uso del glucometro con segnalatore di due ipoglicemie successive in una specifica fascia oraria e di tempo è di ottimo ausilio a questo metodo e riduce ulteriormente in maniera statisticamente significativa (p<0,001) il numero delle ipoglicemie.

<sup>1</sup> Diabetes Care 2011;34 Suppl 1: S11-61; <sup>2</sup> N Engl J Med 1993; 329:977-986; <sup>3</sup> B M J 000; 321: 405-412; <sup>4</sup> DF Clinical Guidelines task force. www.idf.org; <sup>5</sup> Diabetes Care 1990;13:676-686; <sup>6</sup> JAMA 2006;295: 1681-1687; <sup>7</sup> J Diab Sci Technol 2009 3;3: 500-508; <sup>7</sup> Lee-Davey J et al. ATTD 16-19 February 2011 London UK.

## Diabete tipo 2 e disfunzione sessuale femminile

C. Brancario<sup>1</sup>, M. Rispoli<sup>1</sup>, P. Scognamiglio<sup>1</sup>, O. Romano<sup>1</sup>, L. Olita<sup>1</sup>, F. Saccomanno<sup>1</sup>, K. Esposito<sup>2</sup>

<sup>1</sup> UOC Malattie del Metabolismo, Dipartimento di Gerontologia, Geriatria e Malattie del Metabolismo. <sup>2</sup> Centro di Diabetologia, Dipartimento di Scienze Cardio-Toraciche e Respiratorie, AOU Seconda Università di Napoli

**Premessa e scopo dello studio.** La Disfunzione sessuale femminile (FSD) è caratterizzata da disturbi nei cambiamenti psicofisiologici associati con la risposta sessuale nella donna, includendo i disordini del desiderio sessuale, dell'eccitazione, dell'orgasmo e del dolore. La FSD si associa con malattie metaboliche (diabete, obesità, sindrome metabolica). I rapporti fra Disfunzione Sessuale Femminile (FSD) e diabete mellito sono ancora poco noti. Pertanto, Lo scopo dello studio è stato quello di valutare la prevalenza della FSD in un campione di 595 donne affette da diabete mellito di tipo 2.

**Disegno e metodi.** Criteri di inclusione: durata del diabete di almeno 6 mesi ma minore di 10 anni, età compresa fra i 35-70 anni, BMI > 24, emoglobina glicosilata (HbA1c) ≥ 6.5, dietete-

rapia o terapia farmacologica con ipoglicemizzanti orali. Criteri di esclusione: necessità di terapia insulinica, malattie croniche concomitanti, malattie acute recenti, modifiche della dieta, dello stile di vita o della terapia farmacologica nei tre mesi a monte. Valutazione della funzione sessuale: La FSD è stata valutata con il Female Sexual Function Index (FSFI), un questionario auto-somministrato di 19 domande sui diversi aspetti della sessualità femminile; un score ≥23 denotava una funzione sessuale soddisfacente.

**Risultati.** La prevalenza totale di FSD era del 53.4%, significativamente maggiore nelle donne in menopausa (63.9%) rispetto alle donne in età fertile (41%, p<0.001). Non vi era correlazione fra livelli di HbA1c, durata del diabete, ipertensione, abitudine al fumo e FSD; di converso, l'età, la presenza di sindrome metabolica (OR: 1.18, CI 95% 1.10-1.36, p=0.03) e dislipidemia aterogena (trigliceridi >200 mg/dl, HDL-colesterolo <50 mg/dl; OR: 1.13, CI 95% 1.01-1.29, p=0.04) erano significativamente correlati alla FSD. Tanto la depressione (OR: 1.86, CI 95% 1.16-2.65, p=0.01) quanto lo stato maritale (OR: 1.59, CI 95% 1.09-2.18, p=0.03) risultavano come fattori predittivi indipendenti per FSD, mentre l'attività fisica era protettiva (OR: 0.91, CI 95% 0.77-0.98, p=0.04)

**Conclusioni.** La disfunzione sessuale femminile mostra un'elevata prevalenza in donne diabetiche di tipo 2; pertanto la valutazione della funzione sessuale dovrebbe rappresentare un'indagine di routine in donne affette da diabete mellito tipo 2, al pari delle altre complicanze del diabete.



## Le news di questo numero

tratte dal sito AMD [www.infodiabetes.it](http://www.infodiabetes.it)

a cura di Marco Gallo  
mgallo4@molinette.piemonte.it

SCDU Endocrinologia Oncologica  
Ospedale Molinette, Torino

Il Giornale di AMD, 2012;15:131-134



### Deficit erettile nei diabetici: marker potenziale di cardiopatia ischemica silente

3 settembre 2004 – Secondo un articolo pubblicato recentemente su *Circulation*, la prestigiosa rivista dell'American Heart Association, a firma di autori italiani della Fondazione Maugeri di Pavia (Dott. Carmine Gazzaruso e coll.), il deficit erettile (DE) mostra un'importante associazione indipendente con la presenza di coronaropatia (CAD, coronary artery disease) silente negli uomini affetti da diabete di tipo 2 apparentemente privo di complicanze. L'articolo, apparso anticipatamente in versione elettronica sul web, propone di utilizzare la presenza di DE allo scopo di selezionare i soggetti diabetici, asintomatici per CAD, da sottoporre a indagini cardiologiche più approfondite.

Lo studio ha confrontato le caratteristiche di 133 uomini affetti da diabete non complicato e CAD silente (documentata angiograficamente e mediante stress-ecocardiogramma) con quelle di 127 diabetici privi di CAD: la prevalenza di DE era di circa 9 volte più frequente nei soggetti del primo gruppo (33,8% vs 4,7%;  $p=0,000$ ). Alla regressione logistica, il DE si è rivelato un marker predittivo più efficiente di CAD silente rispetto al fumo, la presenza di microalbuminuria, i livelli di colesterolo HDL e LDL e il polimorfismo dell'apolipoproteina(a), con un odds ratio di 14,8.

Gli autori sottolineano conseguentemente l'importanza di escludere, al momento della prescrizione di una terapia farmacologica per un DE, la presenza di una CAD silente, soprattutto nei soggetti con fattori di rischio cardiovascolare aggiuntivi.

*Circulation*. 2004;110(1):22-26

### Compenso glicemico e funzione erettile nel soggetto diabetico

2 maggio 2005 – Un nuovo studio, pubblicato dal Dott. Ernani L. Rhoden e coll. (Porto Alegre, Brasile), afferma la stretta correlazione tra compenso glicemico (valutato in termini di emoglobina glicata, HbA1c) e funzione erettile nel diabete mellito. Lo studio, di tipo trasversale, si è basato sulla compilazione di un questionario validato (l'International Index of Erectile Function) da parte di 115 soggetti diabetici seguiti tra il 2000 e il 2001, per difficoltà di erezione, presso un ambulatorio urologico. Sulla base dei risultati forniti, i pazienti sono stati suddivisi in 3 sottogruppi in base alla gravità del problema andrologico (lieve, moderato o severo); le percentuali di soggetti appartenenti a ciascun sottogruppo, tra coloro che presentavano livelli di HbA1c discreti ( $< 8\%$ ), erano rispettivamente del 50, 18 e 32%, mentre quelle dei soggetti con livelli elevati di emoglobina glicata ( $\geq 8\%$ ) erano del 25, 29 e 46%, con una rappresentazione significativamente superiore di individui con un problema erettile severo ( $p=0,008$ ). All'analisi dei

sottogruppi, la correlazione con il compenso glicemico permaneva unicamente per i soggetti con durata di malattia diabetica superiore a 5 anni.

Lo studio, per la sua natura, non è in grado di affermare se la riduzione dei livelli di emoglobina glicata possa determinare il miglioramento della funzione erettile, ma è uno dei primi a confermare in un modo metodologicamente corretto tale correlazione.

*BJU Int*. 2005 Mar;95(4):615-7

### Deficit erettile e rischio cardiovascolare: nuove evidenze dallo studio ADVANCE

31 gennaio 2011 – I risultati di un'analisi di coorte, relativa ai soggetti di sesso maschile arruolati nel noto studio ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamiron Modified-Release Controlled Evaluation trial), indicano come i maschi affetti da diabete di tipo 2 con deficit erettile (DE) presentino un rischio aumentato di patologie cardiovascolari. La plausibilità fisiopatologica del legame tra DE e cardiopatie era già stato sottolineato da altri autori, ma i dati di questa vasta analisi forniscono robuste evidenze epidemiologiche di supporto.

Il Dott. David G. Batty (Londra, Regno Unito) e coll. hanno valutato i dati relativi a 6304 uomini d'età compresa tra 55 e 88 anni, affetti da diabete di tipo 2 e partecipanti all'ADVANCE. All'arruolamento, ben 3158 individui riferivano problemi di ottenimento o mantenimento di valide erezioni. La presenza di tale disturbo al basale ha dimostrato di associarsi, dopo aggiustamento per diverse covariate (patologie concomitanti, benessere psicologico e fattori di rischio cardiovascolare classici), con un aumento del rischio di complicanze cardiovascolari del 19% (IC 95% da 1,08 a 1,32), di eventi coronarici del 35% (IC 95% da 1,16 a 1,56) e cerebrovascolari del 36% (IC 95% da 1,11 a 1,67), nel corso dei 5 anni di follow-up. Il rischio maggiore per i tre outcome è stato presentato dai soggetti con persistenza di DE a 2 anni dall'arruolamento.

I risultati, pubblicati sul *Journal of the American College of Cardiology*, lasciano ipotizzare come la presenza di DE possa costituire un marcatore di rischio cardiovascolare, piuttosto che svolgere un effetto diretto e indipendente su tali complicanze.

*J Am Coll Cardiol* 2010;56(23):1908-1913

### Attività sessuale e malattia cardiovascolare: cosa fare in presenza di disfunzione erettile?

30 marzo 2012 – L'attività sessuale è una componente importante sia per la qualità di vita delle persone con malattia cardiovascolare sia per i loro partner; un recente Statement dell'American Heart Association ha formulato raccomandazioni in proposito. Fonti di tale documento sono state il Princeton Consensus Panel, la 36a Bethesda Conference, le linee-guida della European Society of Cardiology e dell'American College of Cardiology/American Heart Association.

Le raccomandazioni prevedono: un'accurata anamnesi con esame clinico completo; chiare informazioni sulla contraccezione; il nulla osta allo svolgimento di attività sessuale per pazienti che all'esame clinico presentino basso rischio di complicanze cardiovascolari; la conferma con test da sforzo per i soggetti con un rischio cardiovascolare non basso, o comunque non conosciuto; il nulla osta anche per pazienti che possono svolgere attività moderata (es. salire due rampe di scale) senza angina, eccessiva dispnea, slivellamenti del tratto ST, cianosi,

ipotesione, aritmie; la riabilitazione cardiologica e l'esercizio regolare per ridurre il rischio di complicanze cardiovascolari; il procrastinare l'attività sessuale fino a stabilizzazione del quadro clinico negli individui con sintomi instabili, scompensati o severi di malattia cardiovascolare, e in quelli con sintomatologia cardiovascolare precipitata dall'attività sessuale stessa. Nello Statement dell'American Heart Association si asserisce che non bisogna negare l'uso di farmaci cardiovascolari che migliorino i sintomi e la sopravvivenza sulla base del potenziale impatto negativo sulla funzione sessuale; la disfunzione erettile viene definita, in accordo alla NIH Consensus Conference on Impotence, la "incapacità persistente del maschio a ottenere e mantenere un'erezione peniena sufficiente a permettere un rapporto sessuale soddisfacente".

Tale condizione interessa milioni di uomini nel mondo, con una prevalenza tre volte superiore nelle persone con diabete. Risulta spesso presente nei pazienti con malattia cardiovascolare, vedendo potenzialmente implicati nel suo determinismo numerosi farmaci, specie diuretici e betabloccanti, senza che, tuttavia, sia dimostrata una chiara relazione. La diagnosi di disfunzione erettile equivale al riscontro di disfunzione endoteliale, implica un forte rischio di complicanze aterosclerotiche e perciò rientra in una strategia di riduzione del rischio cardiovascolare. Prima d'iniziare qualsiasi trattamento della disfunzione erettile, bisogna però sempre indagare le potenziali cause psicologiche, endocrine, vascolari, neurologiche oppure legate a malattie croniche o all'uso di farmaci o a trattamenti medici e bisogna, inoltre, tenere in debito conto i fattori di rischio come età, fumo, alcol e droghe, carenza di esercizio fisico, ipercolesterolemia, obesità. Non vi sono dati certi che raccomandino una specifica classe di farmaci cardiologici che preservi la funzione sessuale in pazienti con malattia cardiovascolare: sicuramente alla comparsa di disfunzione erettile con l'uso di tiazidici è ragionevole passare a un diuretico dell'ansa; in presenza di effetti antiandrogeni (riduzione libido e ginecomastia) sotto trattamento con spironolattone si può optare per l'eplerenone; in presenza di disfunzione erettile chiaramente indotta da betabloccanti, può essere considerato il nebivololo (con proprietà vasodilatatorie e incidenza di disfunzione erettile minore rispetto ad altri), a meno che il beta-blocco non serva per migliorare la sopravvivenza in caso di scompenso sistolico o dopo infarto miocardico; in tal caso, possono rappresentare una valida alternativa gli inibitori della fosfodiesterasi 5.

Quest'ultima classe di farmaci è efficace nel trattamento della disfunzione erettile, prevenendo la scissione dell'AMP-ciclico e quindi aumentando la concentrazione di ossido nitrico, determinando vasodilatazione e potenziando in ultima analisi la funzione erettile. Tre sono gli inibitori della PDE5 approvati: sildenafil e vardenafil hanno un'emivita di 4 ore, mentre il tadalafil ha un'emivita di 17,5 ore. Essi causano vasodilatazione sistemica e lieve riduzione della pressione sistolica (<10 mmHg) e diastolica (<8 mmHg), con riduzioni maggiori in pazienti con malattia cardiovascolare o ipertensione arteriosa. Le cautele da osservare nell'uso di questa classe di farmaci prevedono di: somministrare prima la più bassa dose tollerata di alfa litico e poi la più bassa dose tollerata di inibitore della PDE5, quando è indicato l'uso contemporaneo, per evitare un'ipotensione sintomatica; non somministrare gli inibitori della PDE5 per trattare la disfunzione erettile in pazienti che già assumano gli stessi farmaci per il trattamento dell'ipertensione polmonare (sildenafil e tadalafil); evitare l'uso del vardenafil, che può provocare prolungamento dell'intervallo QT, in pazienti con prolungamento congenito del QT o con storia di torsione di punta, o che assumano farmaci che prolunghino il QT (antiaritmici di classe IA o III).

Le raccomandazioni dello Statement sull'uso degli inibitori della fosfodiesterasi 5 prevedono: l'uso sicuro nel trattamento

della disfunzione erettile in pazienti con malattia cardiovascolare stabile; l'uso incerto in pazienti con stenosi aortica severa; la controindicazione assoluta in pazienti trattati contemporaneamente con nitrati (da non somministrare entro 24 ore dall'assunzione di sildenafil o vardenafil ed entro 48 ore da quella di tadalafil).

A ogni modo, a prescindere dalle strategie farmacologiche, bisogna considerare che l'ansia e la depressione sono aspetti molto importanti che contribuiscono a menomare l'attività sessuale in presenza di malattia cardiovascolare: il counseling del paziente e del suo partner è un elemento fondamentale ai fini di un miglior recupero, ma è uno strumento che necessita di grande dedizione in termini di tempo ed energie, e che richiede forte motivazione da parte non solo dell'interessato ma anche dell'operatore.

Circulation 2012, Feb 28; 125(8):1058-72.

## Stile di vita e prevenzione primaria del diabete di tipo 2 e delle complicanze cardiovascolari

17 ottobre 2008 – La pubblicazione, nel 1997, dei risultati dello studio cinese Da Qing<sup>(1)</sup>, di prevenzione del diabete di tipo 2 su soggetti adulti affetti da IGT (alterata tolleranza al glucosio), fu tra le prime a dimostrare inequivocabilmente che la modificazione dello stile di vita mediante la dieta e l'incremento dell'attività fisica è in grado di ridurre significativamente l'evoluzione verso il diabete conclamato. Nel 1986, i 577 soggetti dello studio (arruolati da 33 centri) erano stati randomizzati tra un gruppo di controllo e tre gruppi d'intervento sullo stile di vita (dieta, attività fisica o associazione delle due). A distanza di 6 anni, i ricercatori avevano osservato una riduzione d'incidenza di diabete, rispetto al gruppo di controllo, pari rispettivamente al 31, 46 e 51%.

Il Prof. Guangwei Li e coll. (Pechino, Cina)<sup>(2)</sup> pubblicano ora i risultati del follow-up a vent'anni in termini d'incidenza di diabete, di eventi cardiovascolari (CV) e di mortalità. Il gruppo d'intervento combinato sullo stile di vita continua a mostrare un'importante riduzione d'incidenza di diabete, rispetto a quello di controllo (-43%: hazard rate ratio [HRR] 0,57; IC 95% 0,41-0,81), dopo controllo per l'età.

Nel periodo di follow-up, l'incidenza annuale media di diabete è stata del 7% per il gruppo d'intervento versus 11% in quello di controllo, con un'incidenza cumulativa a 20 anni dell'80% versus 93%. Non è invece stata osservata una differenza significativa in termini di primi eventi CV (HRR 0,98; IC 95% 0,71-1,37), di mortalità CV (HRR 0,83; IC 95% 0,48-1,40) e di quella per tutte le cause (HRR 0,96; IC 95% 0,65-1,41): un dato che gli autori tendono a spiegare con la limitata potenza statistica del disegno dello studio.

I risultati confermano quanto rilevato dal Finnish Diabetes Prevention Study<sup>(3)</sup>, come affermato dagli autori del trial, Dott. Jaana Lindström e Matti Uusitupa, firmatari dell'articolo di commento allo studio cinese<sup>(4)</sup>. Secondo i ricercatori finlandesi, l'assenza di significatività per gli outcome CV potrebbe anche derivare dal tipo d'intervento sullo stile di vita (non particolarmente intensivo) e dalla tardività dell'adozione di tali interventi di prevenzione primaria, che sarebbero probabilmente ancora più efficaci nella popolazione con metabolismo glucidico conservato.

<sup>1</sup> Diabetes Care 1997;20(4):537-544

<sup>2</sup> Lancet 2008;371(9626):1783-1789

<sup>3</sup> Lancet 2006; 368(9548):1673-1679

<sup>4</sup> Lancet 2008;371(9626):1731-1733

## Metanalisi italiana sugli effetti benefici della dieta mediterranea

5 dicembre 2008 – Una metanalisi italiana, pubblicata sul *British Medical Journal* dal Dott. Francesco Sofi e coll. (Firenze), ribadisce i vantaggi sulla salute della dieta mediterranea (ricca di frutta, verdura, legumi, cereali integrali e pesce, con olio d'oliva come fonte lipidica principale).

Gli autori hanno condotto una revisione sistematica degli studi prospettici di coorte che avevano valutato la relazione tra dieta mediterranea, mortalità e incidenza di patologie croniche, censendo gli archivi di PubMed, Embase, Web of Science e quello della Cochrane Central Register of Controlled Trials, dal 1966 al giugno 2008. Sono stati inclusi 12 studi di prevenzione primaria, per un totale di oltre 1.500.000 soggetti seguiti per un periodo di tempo variabile tra 3 e 18 anni. L'analisi cumulativa di otto coorti (relative a 514.816 soggetti e a 33.576 decessi) ha mostrato come un aumento di due punti in un punteggio di adesione alla dieta si associava a una riduzione significativa del rischio di mortalità (rischio relativo cumulativo 0,91; IC 95% da 0,89 a 0,94). Un effetto vantaggioso simile è emerso nella relazione tra adesione alla dieta mediterranea e mortalità cardiovascolare (rischio relativo cumulativo 0,91; IC 95% da 0,87 a 0,95), incidenza di neoplasie o mortalità tumorale (0,94; IC 95% da 0,92 a 0,96), e incidenza di malattie neurodegenerative quali il morbo di Parkinson e quello di Alzheimer (0,87; IC 95% da 0,80 a 0,96).

Lo studio, oltre a sottolineare i vantaggi del modello mediterraneo di alimentazione (pur nei limiti delle differenze dietetiche esistenti tra i diversi studi valutati), evidenzia la possibilità di utilizzare un punteggio per stimare l'adesione a tale dieta e per la correlazione dei suoi effetti nella prevenzione primaria di importanti patologie croniche.

BMJ 2008;337:a1344

## Prevenire il diabete agendo sulle politiche ambientali

4 dicembre 2009 – Come noto, condizioni quali il diabete tipo 2 (T2DM) e l'obesità stanno raggiungendo proporzioni pandemiche ormai in tutto il pianeta, grazie soprattutto alla diffusione di stili di vita in cui alimentazioni ricche di cibi ipercalorici (ma povere dal punto di vista nutrizionale) si associano a livelli di attività fisica sempre più modesti. Più volte è stato sottolineato come le terapie producano spesso effetti deludenti, e come la prevenzione richieda il coinvolgimento delle politiche sanitarie di interi paesi con iniziative su vasta scala, più che l'intraprendenza dei singoli. Interventi ambientali a livello di popolazione (promozione dell'esercizio fisico e di un'alimentazione sana) potrebbero contribuire a modificare le abitudini socioculturali relative ai comportamenti che esercitano un'influenza sulla salute.

Uno studio prospettico statunitense basato sulla popolazione, il Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, ha indagato, a livello multicentrico, come le risorse ambientali influenzino lo stile di vita dei residenti di un luogo, e con esso l'insorgenza di T2DM. Lo studio ha valutato una popolazione di 2285 adulti (età compresa tra 45 e 84 anni all'arruolamento) calcolando l'hazard ratio dell'incidenza di T2DM (definito in base ai parametri ematochimici o all'assunzione di farmaci antidiabetici) in relazione alle risorse disponibili nella zona (luoghi pubblici per passeggiare o praticare attività fisica, centri sportivi, palestre, punti di vendita di frutta e verdure fresche). Con una

mediana di follow-up di 5 anni, sono stati registrati 233 nuovi casi di T2DM.

La disponibilità di maggiori risorse ambientali, determinate attraverso un punteggio combinato che tenesse conto delle possibilità di praticare attività fisica e di assumere alimenti sani, si è associata a una riduzione del 38% dell'incidenza di malattia (hazard ratio corrispondente alla differenza esistente tra il 90° e il 10° percentile relativo alla distribuzione delle risorse; IC 95% da 0,43 a 0,88 dopo aggiustamento per età, sesso, familiarità per diabete, reddito, livello d'istruzione e consuetudine al fumo); il dato permaneva significativo anche dopo aggiustamento per i livelli basali di BMI. L'entità dell'effetto risulta clamorosa, equivalendo (secondo gli autori) alla riduzione d'incidenza di T2DM ottenibile con una diminuzione di 5 punti del BMI. Un altro punto di forza dello studio è la composizione multietnica della popolazione esaminata.

I risultati dell'indagine confermano come investire in maggiori risorse ambientali possa tradursi in una riduzione dell'incidenza di T2DM, costituendo una valida strategia per affrontare il problema a livello di popolazione.

Arch Intern Med. 2009;169(18):1698-1704

## Revisione sistematica e metanalisi degli effetti del trattamento del diabete gestazionale

19 luglio 2010 – Il diabete gestazionale (GDM), definito come un diabete a insorgenza o diagnosticato per la prima volta durante una gravidanza, si associa a un aumento del rischio di complicanze per la madre e per il prodotto del concepimento, sia durante il periodo gestazionale sia al momento del parto (distocia di spalla, macrosomia, lesioni da parto, iperbilirubinemia o ipoglicemia neonatale, sindrome da distress respiratorio, necessità di parto cesareo e preeclampsia). Dati epidemiologici suggeriscono inoltre come le donne alle quali viene diagnosticato un GDM presentino un aumento del rischio di sviluppare, in epoca successiva, un diabete di tipo 2. La diagnosi di GDM si basa generalmente sull'esecuzione di test da carico orale con glucosio, anche se sono stati proposti diversi criteri interpretativi. Il riscontro di tale condizione impone vari rimedi, primo tra tutti la normalizzazione della glicemia, ma non è chiaro quali outcome possano essere influenzati dal trattamento.

Il Dott. Karl Horvath (Graz, Austria) e coll. hanno pubblicato sul *British Medical Journal* una revisione sistematica e metanalisi degli studi randomizzati e controllati sugli effetti degli interventi rivolti al GDM (trattamenti volti a ridurre la glicemia e/o di tipo ostetrico) in termini di riduzione delle complicanze gravidiche, perinatali e a lungo termine. L'analisi dimostra come gli interventi attivi siano in grado di ridurre significativamente l'incidenza di distocie della spalla (OR 0,40; IC 95% da 0,21 a 0,75) e di parti macrosomici (OR 0,48; IC 95% da 0,38 a 0,62), mentre non sono emerse differenze sostanziali in termini di mortalità neonatale o perinatale. Non è stata documentata neppure una maggiore incidenza di diabete mellito tra le donne con diagnosi di GDM, prevalentemente per la mancanza di dati relativi al follow-up a lungo termine. Secondo gli autori, alcune delle evidenze sui benefici del trattamento del GDM provengono da studi nei quali le pazienti erano state selezionate mediante una strategia a due fasi, comprendente il minicarico (o lo screening dei fattori di rischio presenti) e il test da carico orale con glucosio: un approccio diverso da quello utilizzato per lo studio HAPO, sulla base del quale sono state recentemente proposte importanti novità nello screening per il GDM. Viene inoltre sottolineata l'oppor-

tunità di spiegare alle donne in gravidanza i possibili benefici legati allo screening, così come le incertezze relative alle ricadute terapeutiche di tale strategia.

BMJ 2010 Apr 1;340:c1395. doi: 10.1136/bmj.c1395.

## Gestione dell'iperglicemia in ospedale: rischi, benefici e linee-guida

9 aprile 2012 – Fino al 40% dei soggetti ospedalizzati presenta livelli glicemici elevati, per la presenza di diabete mellito (noto o sconosciuto prima del ricovero) o per "iperglicemia da stress" transitoria derivante da situazioni acute, o dalle terapie attuate. Nei pazienti non in condizioni critiche l'iperglicemia si associa a una durata di degenza prolungata, a un'incidenza più elevata d'infezioni, a maggiori disabilità dopo la dimissione e a una mortalità aumentata.

Un numero recente del Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism dedica ampio spazio alla gestione dell'iperglicemia in ospedale, a partire da una linea-guida di consenso emanata da un nutrito gruppo di società scientifiche: Endocrine Society, American Diabetes Association, American Heart Association, American Association of Diabetic Educators, European Society of Endocrinology e Society of Hospital Medicine<sup>(1)</sup>. Questa linea-guida, che riprende per gran parte i temi trattati da un analogo documento emanato dall'American Association of Clinical Endocrinologists nel 2009 (già precedentemente commentato dalle pagine di questo sito)<sup>(2)</sup>, riassume le attuali evidenze di buona pratica clinica per la gestione dell'iperglicemia nei soggetti ospedalizzati non in reparti di terapia intensiva, ed è accompagnato da una revisione sistematica e linea-guida sull'argomento<sup>(3)</sup>, nonché da una guida rivolta ai pazienti<sup>(4)</sup>.

Nella metanalisi, relativa a 19 studi (10 osservazionali e 9 randomizzati), viene dimostrato che un controllo glicemico intensivo della glicemia non si associa a una riduzione significativa del rischio di mortalità, infarto del miocardio o ictus, con la tendenza verso un incremento del rischio di ipoglicemie (rischio relativo [RR] 1,58; IC 95% da 0,97 a 2,57); è tuttavia rilevabile un'associazione con una riduzione del rischio d'infezioni (RR 0,41; IC 95% da 0,21 a 0,77), soprattutto nei contesti chirurgici. Sia per la metanalisi, sia per la linea-guida, viene sottolineato come la qualità delle evidenze sia "bassa" o "molto bassa". Tra le raccomandazioni chiave della linea-guida viene ribadita l'indicazione alla terapia insulinica, al monitoraggio glicemico (4 volte/die) nei soggetti in nutrizione artificiale o in terapia steroidea (anche con i sistemi POC, point-of-care) e a evitare gli schemi insulinici "al bisogno". Come obiettivi glicemici vengono proposte glicemie pre-prandiali <140 mg/dl (con glicemie random < 180 mg/dl); viene inoltre sottolineata l'importanza del coinvolgimento del nutrizionista, e di dimettere il paziente con chiare indicazioni per la gestione glicemica extraospedaliera.

Sempre sul tema del controllo glicemico ospedaliero di soggetti non in condizioni critiche, un articolo del Dott. Daniel J Rubin e coll. (Philadelphia, Pennsylvania; USA)<sup>(5)</sup>, pubblicato su Diabetes Care qualche mese prima, segnalava come il rischio di ipoglicemie si riducesse sensibilmente con l'utilizzo di quantità d'insulina inferiori a 0,6 U/kg, indipendentemente dal tipo di formulazione utilizzata (ma con la tendenza verso un incremento del rischio nei soggetti in terapia con insulina NPH).

<sup>1</sup> J Clin Endocrinol Metab 2012;97(1):16-38

<sup>2</sup> Infodiabetes, 21 settembre 2009

<sup>3</sup> J Clin Endocrinol Metab 2012;97(1):49-58

<sup>4</sup> J Clin Endocrinol Metab 2012;97(1):27A-28A

<sup>5</sup> Diabetes Care. 2011;34(8):1723-1728.

