

Anna Cattaneo, 1946–2012

Anna Cattaneo, una cara amica, ci ha lasciato prematuramente.

Non ci sono parole per descrivere il dolore di una perdita importante per la diabetologia e l'endocrinologia italiana ma anche per i numerosissimi amici che Anna negli anni aveva saputo conquistarsi con la sua grande semplicità, la sua autoironia, l'effervescenza di iniziative, la capacità di trasmettere l'entusiasmo per la nostra affascinante professione, la voglia contagiosa di osare, di volare, di lottare, la sua tenacia, la sua caparbità, la sua perseveranza, la sua lealtà, il suo senso di responsabilità.

Ha dato tanto per la comunità diabetologica ed endocrinologica ligure senza mai risparmiarsi. Sapeva esserci, ma la sua presenza non era mai stata ingombrante, ha sempre saputo renderci partecipi delle sue conquiste, con la sua disarmante umiltà. Ha fatto delle sue esperienze un tesoro da condividere, non da custodire gelosamente chiuso in un cassetto.

Anna era la donna del fare. Non si risparmiava e pretendeva dai "suoi ragazzi" lo stesso impegno, la stessa dedizione, la stessa passione.

Anna partiva sempre in quarta, come sempre quando c'era da aiutare i "suoi ragazzi" e la sua "comunità".

Uno dei ricordi migliori che vogliamo tenere di Anna era la sua voglia di vedere crescere una nuova generazione, non essendo gelosa dello spazio che avrebbe perso, ma anzi orgogliosa perché sapeva che farci crescere era il modo migliore per portare avanti il suo impegno al servizio della comunità.

Ma ciò che più di ogni altra cosa ci ha insegnato era che per diventare "adulti" dovevamo imparare a fare nostro il Rispetto per le persone non solo nel lavoro ma anche nella vita.

Ciao Anna e grazie di tutto.

I tuoi ragazzi

Alberto Agliandolo, Maurizio Patrone, Roberta Guido



La Dott.ssa Anna Cattaneo è stata Responsabile del Servizio di Diabetologia Endocrinologia e Malattie Metaboliche dell'Ospedale "Villa Scassi" di Genova da lei creato nel 1988.

Fin da allora ha fatto sua la mission di AMD di «contribuire ad elevare la qualità della vita della persona con malattie metaboliche e diabete attraverso il miglioramento continuo dell'assistenza e la promozione della ricerca nel campo della prevenzione, della clinica e dell'organizzazione ed ha costantemente cercato di valorizzare il ruolo specifico ed unico del diabetologo e del "team dedicato" nel miglioramento continuo della "cura" delle persone con malattie metaboliche e diabete».

Nel voler perseguire questi obiettivi ha sempre lottato nel corso di tutta la sua vita professionale con grandissima tenacia e caparbità, senza mai ri-

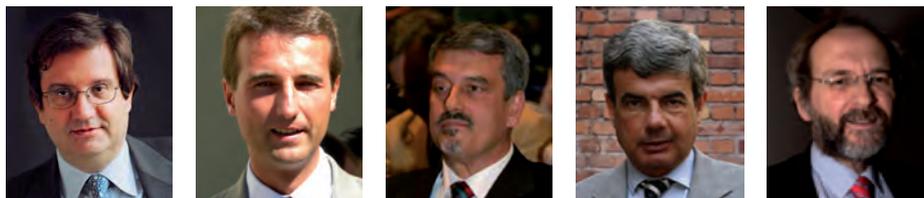
sparmiarsi, per la valorizzazione della Diabetologia ottenendo risultati importanti.

La sua dedizione ha portato alla realizzazione del Centro Multidisciplinare del Piede diabetico che è riuscita a sviluppare anche grazie alla preziosa collaborazione dei Servizi di Chirurgia Vascolare, Chirurgia Plastica e Vulnologia, Ortopedia e Radiologia Interventistica.

Ha impresso vivacità alla Sezione AMD Liguria, di cui è stata Presidente, favorendo l'acquisizione di numerosi soci, realizzando iniziative scientifiche indirizzate a valorizzare la figura del Diabetologo ed organizzando campagne di sensibilizzazione dell'opinione pubblica su malattie ad ampio impatto sociale quali obesità e diabete, ponendosi sempre in un rapporto di collaborazione costruttiva con le Istituzioni e con le Associazioni di Volontariato dell'area.

Gestione dell'iperglicemia nel diabete di tipo 2 nel nuovo Position Statement ADA/EASD

Confronto con gli Standard Italiani AMD-SID e con gli algoritmi AMD per la terapia personalizzata



A. Ceriello¹, M. Gallo², S. Gentile³, C.B. Giorda⁴, A. De Micheli⁵
aceriell@clinic.ub.es

¹ IDIBAPS e CIBERDEM, Barcellona, Spagna; ² SCU Endocrinologia Oncologica, AOU S. Giovanni Battista di Torino; ³ Seconda Università di Napoli, Dipartimento di Internistica Clinica e Sperimentale, Napoli; ⁴ ASL TO5 Ospedale Maggiore, Centro di Diabetologia, Chieri (Torino); ⁵ Agenzia Sanitaria Regione Liguria, Genova

Parole chiave: Terapia personalizzata, Algoritmi, Terapia farmacologica, Diabete tipo 2, Automonitoraggio glicemico

Key words: Personalized therapy, Algorithm, Pharmacotherapy, Type 2 diabetes, Self-monitoring of blood glucose

Il Giornale di AMD, 2012;15:141-147

Riassunto

L'ADA e l'EASD hanno recentemente emanato un position statement congiunto di aggiornamento sulla gestione dell'iperglicemia negli adulti affetti da diabete di tipo 2. Il messaggio complessivo del nuovo documento è che il tipo d'intervento, per quanto possibile, deve essere personalizzato. Si tratta di un cambiamento paradigmatico per l'assistenza diabetologica, trattandosi (secondo gli autori) di un documento meno "prescrittivo e algoritmico" rispetto alle linee guida precedenti, e più attento alle esigenze, alle preferenze e alla tolleranza di ciascun soggetto rispetto alle scelte possibili. Il nuovo algoritmo ADA/EASD costituisce certamente un notevole passo avanti rispetto a quello precedente, affrontando, grazie a dati di recente acquisizione, alcune delle critiche mosse in precedenza. A nostro avviso, tuttavia, resta in gran parte sottovalutata l'importanza del controllo dell'iperglicemia postprandiale. Di conseguenza, anche l'automonitoraggio glicemico (SMBG, self-monitoring of blood glucose), considerato attualmente il metodo più pratico per il controllo della glicemia postprandiale, viene del tutto trascurato fino all'introduzione in terapia dell'insulina. Inoltre, il documento sembra fallire il suo scopo d'individualizzare le scelte terapeutiche, lasciando al medico la scelta della terapia più opportuna per il paziente che di volta in volta si trova a gestire. In questo articolo viene effettuato un confronto tra il position statement ADA/EASD e gli algoritmi terapeutici interattivi proposti da AMD, disponibili on-line. Questi ultimi affrontano alcuni tra i più comuni fenotipi di diabete di tipo 2, sfruttando le informazioni fornite da un uso razionale dell'SMBG domiciliare strutturato, con l'obiettivo dell'empowerment del paziente e di contrastare l'inerzia clinica nella pratica clinica quotidiana.

Summary

The ADA and the EASD have recently updated their joint position statement on the medical management of hyperglycaemia in adult patients with type 2 diabetes. The overall message of the new document is that the type of intervention performed should, as far as possible, be personalized to the individual patient. This signifies a paradigm shift in the concept of diabetes care, being less prescriptive and algorithmic than previous guidelines, and more attentive to the needs, preferences, and tolerances of each subject, according to the authors. The new ADA/EASD position statement is certainly innovative in comparison to its predecessor, and addresses some of the previously raised criticisms, due to more recently acquired data. In our opinion, however, the importance of controlling post-prandial hyperglycaemia still remains largely undervalued. As a consequence, in the ADA/EASD position statement, self-monitoring of blood glucose (SMBG), which is currently the most practical method for monitoring post-prandial glycaemia, is also completely overlooked unless insulin therapy is started. Moreover, the document appears to fail in its purpose of targeting individual treatment, leaving the physician alone to choose the most appropriate therapy for each patient after all. In this paper, we compare the 2012 ADA/EASD position statement to the interactive therapeutics algorithms proposed by AMD, which are available online. AMD algorithms address some of the commonest type 2 diabetes phenotypes, and exploit information supplied through the rational use of a home-based structured SMBG, with the aim of empowering patients and counteracting clinical inertia in everyday clinical practice.

L'aumentata disponibilità di opzioni terapeutiche, negli ultimi anni, ha reso la gestione del diabete di tipo 2 più complessa e controversa, inducendo varie società scientifiche a emanare propri algoritmi e linee-guida con differenze più o meno pronunciate in termini di obiettivi glicemici e di caratteristiche privilegiate (sicurezza, efficacia, costi, ecc.)⁽¹⁻⁷⁾. Gli anni scorsi, peraltro, hanno visto il diffondersi di segnalazioni, studi ed evidenze in merito alla sicurezza e agli effetti avversi (reali o supposti) dei diversi farmaci antidiabetici⁽⁸⁻¹³⁾; a ciò si è aggiunta la lezione appresa dai grandi trial ACCORD⁽¹⁴⁾, ADVANCE⁽¹⁵⁾ e VADT⁽¹⁶⁾, i quali hanno documentato i rischi del perseguimento di un compenso glicemico troppo stretto (e in tempi rapidi) nei soggetti d'età avanzata e con complicanze cardiovascolari⁽¹⁷⁻¹⁸⁾. Si è visto, infatti, che non necessariamente la riduzione rapida e aggressiva dei livelli di emoglobina glicata si traduce in tutti i pazienti in un vantaggio in termini di morbilità e mortalità cardiovascolare. Anche in diabetologia, come in altri settori della Medicina, è andato conseguentemente diffondendosi il concetto di personalizzazione delle scelte gestionali.

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 *Diabetologia*⁽¹⁹⁾ e su *Diabetes Care*⁽²⁰⁾, costituisce non solamente una revisione dell'algoritmo precedente, risalente al 2009, ma anche un cambiamento paradigmatico nel modo di concepire l'assistenza diabetologica: l'aspetto ripetutamente enfatizzato nel documento è infatti la "patient-centered care". Come per altri documenti analoghi, viene premesso come le indicazioni fornite non derivino invariabilmente da solide evidenze di letteratura, disponendo di pochissimi studi che abbiano posto direttamente a confronto l'efficacia e la tollerabilità dei farmaci esistenti, ma tengano in forte considerazione le opinioni e le esperienze degli estensori e dei revisori coinvolti. Inoltre, il position statement è espressamente dedicato al solo compenso glicemico: uno dei tanti fattori da tenere in considerazione per la riduzione del rischio di complicanze. Prima ancora di addentrarsi sui contenuti, appare chiaramente come l'attuale documento ADA/EASD differisca 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: un principio che dovrebbe ispirare l'approccio gestionale di tutte le patologie croniche. Il coinvolgimento del paziente assume pertanto un aspetto centrale, per nulla antitetico rispetto al metodo della medicina basata sulle evidenze e con migliori probabilità di assicurarsi la compliance del paziente stesso.

Premesse

Nell'introduzione al documento, oltre agli allarmanti dati e alle stime epidemiologiche sulla diffusione di obesità e diabete, vengono riassunte le indicazioni (derivanti dai grandi trial) 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.

Primo passo nella personalizzazione gestionale è certamente la definizione degli obiettivi di compenso glicemico;

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 postprandiale <180 mg/dl), viene consigliato il perseguimento di obiettivi più stringenti (per es., 6,0-6,5%) in soggetti selezionati, e di target più elevati (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). La gradualità di approccio al compenso glicemico è ben illustrata con un diagramma ripreso da un noto, recente studio di Ismail-Beigi e coll.⁽²¹⁾ (Fig. 1). In tutti i casi, il target glicemico deve essere condiviso con il paziente, e perseguito con il minimo rischio possibile di episodi ipoglicemici.

Raccomandazioni terapeutiche

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 (a livello muscolare, adiposo ed epatico), 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, 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. Anche i consigli nutrizionali devono tener conto delle preferenze e delle differenze etnico-culturali della popolazione assistita: un terreno ancora largamente da esplorare in Paesi come il nostro, con tradizioni meno radicate di multiculturalità. Relativamente alla quantità di attività fisica, i "tradizionali" 150 minuti/settimana di attività moderata sono riportati quale obiettivo di minima, raccomandando piuttosto la massima quantità di esercizio tollerata a livello individuale, soprattutto dal punto di vista cardiovascolare.

Mentre il documento del 2009 prevedeva l'inserimento della metformina già alla diagnosi di diabete di tipo 2, 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" modificazione 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 (in virtù delle note caratteristiche favorevoli) e riservando la riduzione/sospensione del farmaco nel caso la variazione dello stile esistenziale sia stata effettiva ed efficace. Vengono poi passate in rassegna le caratteristiche fondamentali delle altre opzioni terapeutiche, insuliniche (regolare, NPH, analoghi rapidi e lenti, pre-miscelate) e non insuliniche (sulfoniluree, glinidi, glitazoni, inibitori del DPP-4, agonisti del recettore del GLP-1 e inibitori dell'alfa-gucosidasi), comprese alcune soluzioni non tradizionalmente prese in considerazione sulla piazza europea (sequestranti degli acidi biliari [colesevelam], agonisti dopaminergici [bromocriptina] e amilino-mimetici [pramlintide]). La scelta tra le varie possibilità deve dipendere dalle caratte-

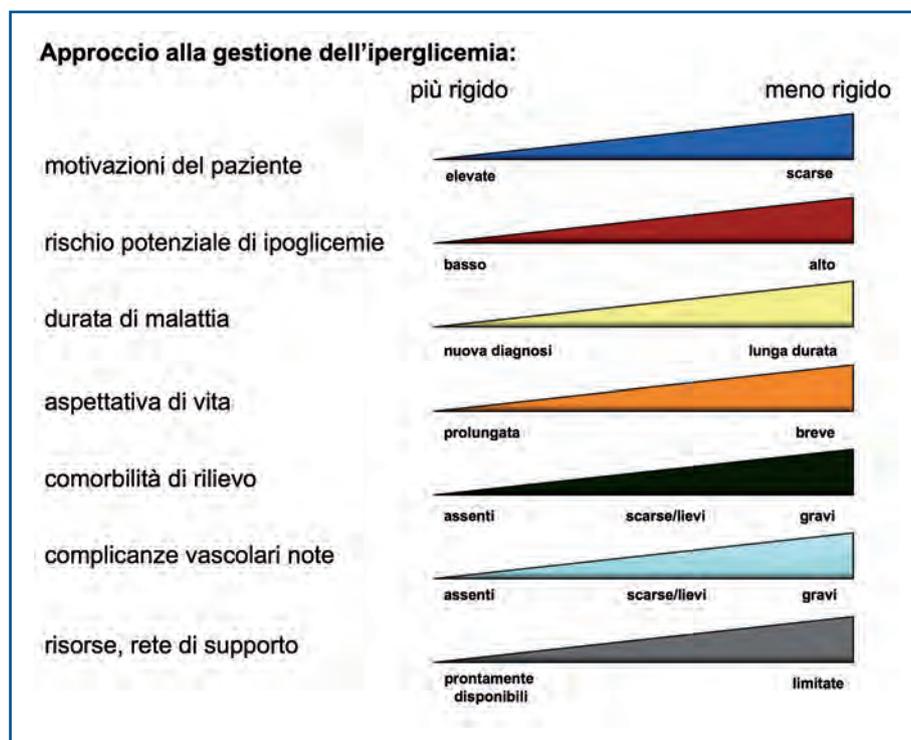


Figura 1. Gradualità nella definizione degli obiettivi di compenso glicemico per i soggetti con DM di tipo 2, secondo il position statement ADA/EASD 2012. (Modificata da Inzucchi SE et al.; *Diabetologia* 55: 1577-96, 2012).

ristiche della molecola, del paziente da trattare, dalla praticità di somministrazione, dal profilo di sicurezza e dai costi; a tale scopo, viene fornita una tabella sinottica.

Un pregio del documento, come di quello antecedente, risiede nel fornire consigli pratici sull'avvio e l'implementazione della strategia insulinica, che dovrebbe invariabilmente prevedere (nell'opinione degli autori) di partire con un'insulina basale (NPH, glargine o detemir; 0,1-0,2 U/kg/die), riservando a una minoranza dei casi l'aggiunta di insulina ai pasti (preferibilmente con insulina aspart, glulisina o lispro); in questo ambito, la personalizzazione gestionale si limita al prendere in considerazione le abitudini nutrizionali, di attività fisica e le tendenze glicemiche prevalenti all'autocontrollo. Soluzioni più flessibili e complesse, con due insuline pre-miscelate o uno schema basal-bolus, sono proposte per i pazienti "disponibili" a praticare schemi multiniettivi, o "in caso di significative iperglicemie postprandiali con glicemia basale a target".

Strategie di implementazione

Sebbene la metformina sia indicata come prima scelta, se tollerata e non controindicata, il position paper propone, per i pazienti con livelli basali di HbA1c $\geq 9\%$, d'iniziare direttamente con l'associazione di due antidiabetici orali, oppure con insulina; tale raccomandazione ricalca quanto proposto nell'algoritmo dell'American Association of Clinical Endocrinologists (AAACE) del 2009⁽³⁾. Se il grado di compenso iniziale è peggiore, o il paziente sintomatico per iperglicemia, la scelta caldamente raccomandata è l'insulina, almeno temporaneamente. 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;

occasionalmente, qualora la riduzione del peso sia considerata irrinunciabile, sono utilizzabili anche gli agonisti del recettore del GLP-1, mentre l'acarbose viene indicato come una soluzione meno allettante (al pari degli antidiabetici non tradizionali), per la limitata efficacia e gli effetti collaterali.

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.

Il documento è corredato da una figura meno schematica rispetto a quella ben nota dell'algoritmo precedente, che aveva sollevato perplessità dividendo i farmaci in un primo e un secondo livello (tier) di efficacia. Nel diagramma, da scorrere verticalmente verso il basso, sono proposte le varie possibilità, ma anche un passaggio più rapido dal primo al terzo o al quarto gradino (terapia insulinica multiniettiva) (Fig. 2). Solo per i soggetti insulino-trattati viene sottolineata l'importanza dell'automonitoraggio glicemico.

Ulteriori considerazioni

Alcuni fattori sono considerati a parte, potendo influenzare la definizione degli obiettivi di compenso e le strategie terapeutiche atte a raggiungerli.

Età: per i soggetti anziani (>65-70 anni), specie se le capacità cognitive, psicologiche, economiche, autogestionali e/o

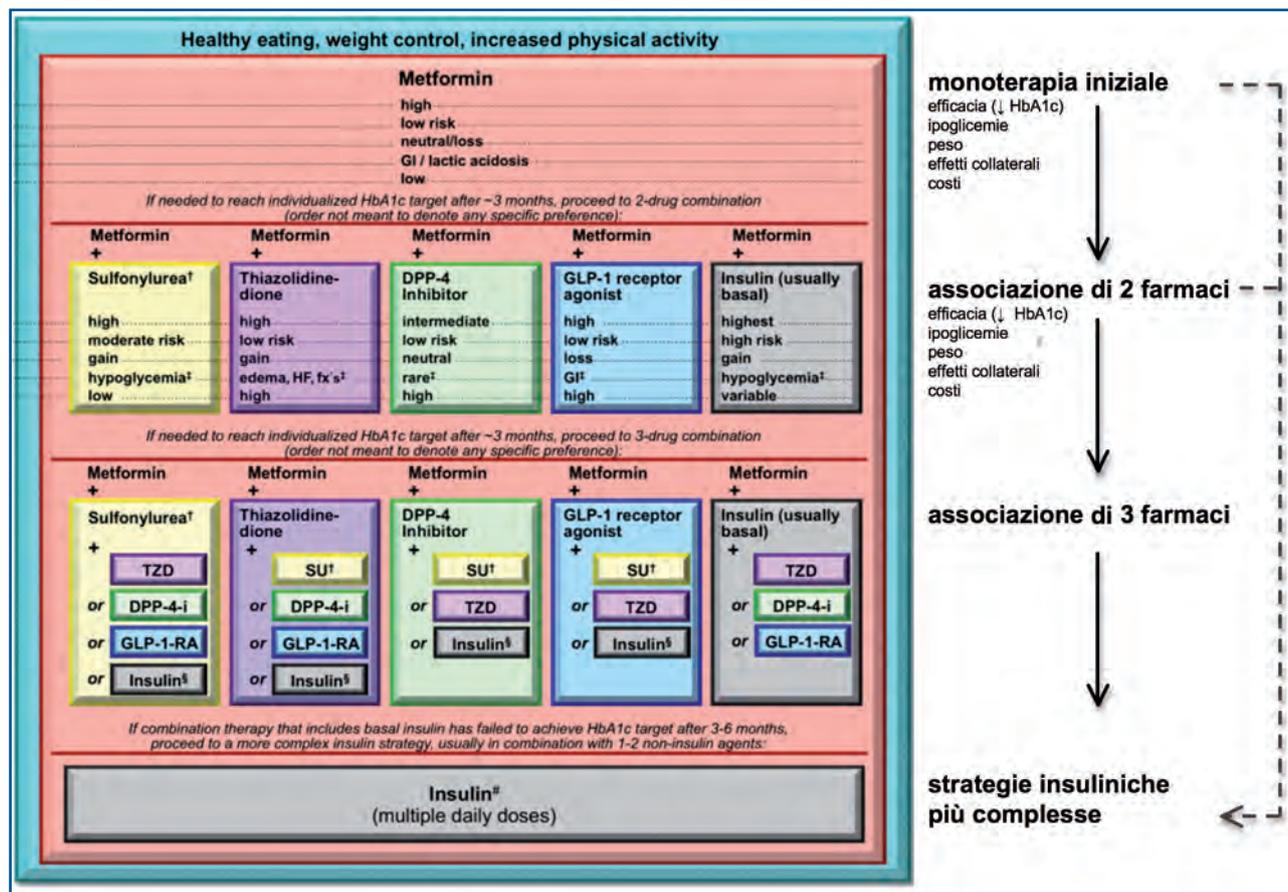


Figura 2. Raccomandazioni generali per la terapia antidiabetica nel DM di tipo 2, secondo il position statement ADA/EASD 2012. Nella versione originale, sono disponibili alcune varianti a questo schema per le situazioni nelle quali risultati di maggiore importanza evitare l'incremento del peso, le ipoglicemie o ridurre i costi. (Modificata da Inzucchi SE et al.; Diabetologia 55: 1577-96, 2012).

di supporto sono ridotte, vengono consigliati target glicemici meno stringenti (HbA1c <7,5-8,0%).

Peso: malgrado si ritenga che l'insulinoresistenza costituisca il driver principale del diabete nei soggetti obesi, questi presenterebbero un'insufficienza secretoria beta-cellulare simile a quella degli individui normopeso; sulla base di questo presupposto, gli autori affermano che le persone obese necessitano con maggiori probabilità di terapie di associazione. Sono citati i brillanti risultati spesso ottenibili con la chirurgia bariatrica, mentre i vantaggi delle terapie incretiniche emergono nella figura dell'algoritmo dedicato specificamente al trattamento degli individui con problemi di peso (disponibile come materiale supplementare).

Sesso e differenze genetiche o etnico-razziali: questo capitolo, probabilmente destinato a contare maggiormente in futuro, cita alcune forme di diabete fortemente sensibili alle sulfoniluree (MODY), così come la maggiore insulinoresistenza delle popolazioni di etnia latino-americana e la prevalenza degli aspetti secretori tra gli individui dell'estremo oriente. Il rischio di fratture correlato all'impiego dei glitazoni viene sottolineato a riguardo della popolazione femminile.

Comorbilità: in presenza di cardiopatia ischemica, si dovrà tener conto dei possibili effetti sfavorevoli sul preconditiona-

mento ischemico delle sulfoniluree, così come dei potenziali vantaggi di metformina e pioglitazone. In caso d'insufficienza cardiaca è ribadita la controindicazione all'impiego dei glitazoni, mentre la metformina è sconsigliata solo in caso di disfunzione ventricolare grave. Nell'insufficienza renale (definita da livelli di creatinina >1,4-1,5 mg/dl negli USA e da valori di filtrato glomerulare <30-45 ml/min in Europa) si sottolinea l'aumentato rischio di ipoglicemie, consigliando di non utilizzare la glibenclamide e di ridurre la posologia degli inibitori del DPP-4 e dell'exenatide in caso di compromissione funzionale severa. Il pioglitazone risulta indicato nell'epatopatia steatosica, ma non in caso di malattia epatica attiva o di livelli di ALT >2,5 x il valore normale. In caso di disfunzione epatica grave, resta favorito il passaggio alla terapia insulinica. Da ultimo viene richiamata l'importanza di evitare ipoglicemie, associate a un incremento della mortalità: una figura specifica (anche questa disponibile come materiale supplementare, insieme a un'altra dedicata alla diminuzione dei costi) è rivolta all'orientamento delle scelte terapeutiche quando è fondamentale ridurre il rischio di tali eventi. In ogni caso, il giudizio clinico e l'esperienza del medico restano insostituibili.

Nel position statement, viene infine affermato come l'utilizzo della percentuale di soggetti con livelli di HbA1c <7,0%,

quale indicatore di qualità dell'assistenza, non sia sempre conciliabile con il concetto di personalizzazione degli obiettivi: un corollario inevitabile che, se non originale, viene espresso per la prima volta su un documento come questo, destinato a una così vasta diffusione.

Confronto con gli Standard Italiani AMD-SID

Gli Standard italiani per la cura del diabete mellito comprendono, fin dalla prima edizione del 2007, un capitolo sulla terapia farmacologica⁽⁷⁾. Nella seconda edizione è stato inserito anche un algoritmo terapeutico.

Rispetto al position statement ADA/EASD esistono fondamentali differenze di obiettivi e di metodo. Infatti gli Standard Italiani *“sono stati redatti dalle due società scientifiche diabetologiche italiane (AMD e SID) con l'intento di fornire ai clinici, ai pazienti, ai ricercatori e a quanti sono coinvolti nella cura del diabete raccomandazioni per la diagnosi e il trattamento del diabete e delle sue complicanze, nonché obiettivi di trattamento – suffragati dal grado di evidenza scientifica – sui quali basare le scelte terapeutiche”*. Inoltre *“il progetto si propone di condividere con i diabetologi italiani e tutte le figure professionali mediche e non mediche impegnate nella cura del diabete modelli e obiettivi di cura comuni per l'assistenza ai pazienti diabetici nella nostra realtà nazionale”*⁽⁷⁾.

I punti qualificanti sono quindi l'esplicitazione sempre del livello delle prove, in modo da fornire informazioni valide e prive di errori sistematici e, separatamente, della forza della raccomandazione, intesa come probabilità che l'applicazione nella pratica di una indicazione determini un miglioramento dello stato di salute della popolazione. Di qui deriva la massima trasparenza sia delle prove scientifiche che delle opinioni degli editori.

Anche il metodo seguito dà una qualificazione particolare agli Standard Italiani come documento ampiamente condiviso. Infatti la prima stesura del testo aggiornato è stata pubblicata per 20 giorni online sui website di AMD e SID e un indirizzo di posta elettronica cui fare riferimento per le comunicazioni sul tema è stato messo a disposizione dei soci delle due società e di chiunque volesse intervenire con critiche, suggerimenti, integrazioni. Tali suggerimenti e critiche hanno ampiamente integrato le osservazioni e i suggerimenti forniti dai membri della giuria.

Va infine ricordato che gli Standard Italiani, in quanto documento di carattere generale e sintetico, riportano gli obiettivi e trattamenti dimostrati e ritenuti migliori nella gestione della maggior parte delle persone affette da diabete; non entrano cioè, per definizione, nelle preferenze individuali, comorbilità e altri fattori legati al singolo paziente che possono giustificare scelte diverse, obiettivo principale del position statement ADA/EASD.

Lo statement ADA/EASD è stato scritto sulla base delle migliori prove disponibili utilizzando, laddove non esistano prove solide, l'esperienza ed il giudizio clinico del gruppo redazionale, con la revisione di un ampio gruppo di esperti, ma non esplicita sui singoli punti formalmente i livelli di evidenza e la forza delle raccomandazioni. Inoltre, sulla base della carenza di studi di efficacia comparativa, sottolinea a più riprese

la necessità di considerare, nell'approccio terapeutico i bisogni, le preferenze e la tolleranza del paziente, cioè l'individuazione della terapia. Le nuove raccomandazioni vengono definite meno prescrittive e non “così algoritmiche” come le precedenti.

L'algoritmo è sostanzialmente simile; anche qui gli Standard Italiani privilegiano la estrema sinteticità del messaggio. Il primo step è in entrambi in casi l'adeguato stile di vita, seguito dalla introduzione della metformina se insufficiente. Nel secondo step sono inseriti sulfoniluree, glinidi (in nota nell'algoritmo ADA/EASD) glitazoni, gliptine, agonisti del recettore del GLP-1, insulina basale. Nel terzo step l'algoritmo ADA/EASD presenta maggiori combinazioni di farmaci in relazione ai dati acquisiti negli ultimi due anni. In caso di terapie insuliniche più complesse in entrambi i documenti si privilegia come prima scelta lo schema basal-bolus.

Lo statement ADA/EASD presenta altri utili algoritmi mirati a prevenire l'ipoglicemia e l'incremento ponderale o a minimizzare i costi, mentre tali problematiche sono soltanto affrontate nel testo degli Standard Italiani.

In sintesi si tratta di due strumenti e di due approcci diversi, entrambi rivolti a favorire l'utilizzo della Evidence Based Medicine come l'integrazione delle migliori prove di efficacia clinica con la esperienza e l'abilità del medico ed i valori del Paziente, al fine di prendere decisioni condivise per l'assistenza del singolo individuo.

Da una parte si forniscono sinteticamente gli elementi di base fortemente sostenuti dalle prove in cui medico e paziente possono declinare un comune contratto terapeutico, dall'altra, all'interno dello stesso contesto, si forniscono una serie di indicazioni, razionali e fondate sul giudizio clinico, capaci di indirizzare più nel dettaglio questo processo.

Confronto con l'algoritmo AMD per la personalizzazione della terapia nel diabete di tipo 2

Certamente il nuovo algoritmo ADA/EASD costituisce un notevole passo avanti rispetto a quello precedente prendendo atto che esistono molte altre opzioni terapeutiche che non le sole sulfoniluree e l'insulina basale quando il trattamento con la sola metformina non raggiunge l'obiettivo di tenere i pazienti a target⁽²²⁻²³⁾. Il nuovo algoritmo prende in seria considerazione la necessità di personalizzare la terapia e, come sviscerato in precedenza, fornisce tutta una serie di raccomandazioni sulle possibili scelte, illustrando limiti e vantaggi di ciascuna opzione terapeutica.

In questo senso, però, il documento sembra fallire il suo scopo, ricadendo (come tutte le linee guida fin qui disponibili) in una lunga elencazione, anche se molto dettagliata, delle possibili scelte terapeutiche. Le nuove raccomandazioni, definite dagli autori meno prescrittive e non “così algoritmiche” come le precedenti, lasciano in effetti al medico la scelta della terapia più opportuna per il paziente che di volta in volta si trova a gestire.

Nel position-statement 2012, inoltre, resta in gran parte sottovalutata l'importanza del controllo dell'iperglicemia postprandiale, fondamentale elemento contributivo nel rag-

giungere gli obiettivi di compenso desiderato dell'HbA1c. Esistono inoltre dati epidemiologici che indicano come l'iperglicemia postprandiale costituisca un fattore predittivo indipendente della patologia cardiovascolare⁽²⁴⁾. L'International Diabetes Federation (IDF), riconoscendo l'importanza di correggere l'iperglicemia in ogni momento della giornata, ha infatti recentemente emanato un aggiornamento delle proprie linee guida sulla gestione dell'iperglicemia postprandiale nel diabete⁽²⁵⁾. Stupisce pertanto osservare come il position-statement ADA/EASD scotomizzi del tutto tale aspetto, specialmente se si considera che nei pazienti asiatici il difetto principale è la perdita della prima fase di secrezione insulinica, piuttosto che l'insulinoreistenza, e che questo spiega perché farmaci come gli inibitori delle alfa-glucosidasi, praticamente ignorati nell'algoritmo ADA/EASD siano tra le prime scelte terapeutiche in questi pazienti. La cosa sorprende perché sia in Nord America sia in Europa la presenza di Asiatici è notevole. È inoltre criticabile, nell'ottica di "personalizzare" la terapia, che l'inizio della terapia basale debba essere esclusivamente con insulina basale e non comprendere la possibilità di usare un'insulina che tratti l'iperglicemia postprandiale.

Di conseguenza, anche l'automonitoraggio glicemico (SMBG, self-monitoring of blood glucose), considerato attualmente il metodo più pratico ed efficace per il monitoraggio della glicemia postprandiale⁽²⁵⁻²⁶⁾, viene del tutto trascurato nel position statement ADA/EASD, fino all'introduzione in terapia dell'insulina. L'SMBG, la cui cadenza e intensità deve essere individualizzata sulla base dello schema terapeutico di ciascun paziente, consente alle persone con diabete e al medico di ottenere e utilizzare informazioni relative ai livelli glicemici ottenute in "tempo reale", facilitando la tempestiva adozione di interventi volti a raggiungere e mantenere il compenso glicemico. In particolare, recenti studi hanno dimostrato come il SMBG strutturato, seguito dagli opportuni interventi terapeutici, sia in grado di determinare una maggiore riduzione dei livelli di HbA1c, un calo ponderale più rilevante e il miglioramento della qualità della vita anche in soggetti con diabete di tipo 2 non insulinotratato, rispetto a programmi non basati su un SMBG strutturato⁽²⁷⁻³⁰⁾.

In questo senso, l'algoritmo recentemente proposto da AMD si differenzia sostanzialmente dal position statement ADA/EASD⁽³¹⁾. Nell'algoritmo AMD i parametri utilizzati per stratificare il rischio di complicanze e stabilire la strategia terapeutica sono l'età e la presenza o meno di complicanze vascolari. Per quanto riguarda l'età si considerano tre fasce: giovani adulti (<45 anni); adulti (>=45 e <70 anni) e anziani (>=70 anni). Sulla base della negatività o positività anamnestica per complicanze vascolari, si identificano differenti target di HbA1c, dai 6,5% nel giovane adulto all'8% nell'anziano con complicanze. Altre variabili considerate sono: funzione renale, obesità, rischio professionale correlato a possibili ipoglicemie, variazioni glicemiche spiccate, precedenti episodi glicemici severi.

Il compenso glicemico, valutato mediante automonitoraggio, permette di identificare le seguenti condizioni:

– iperglicemia prevalentemente a digiuno/preprandiale (valori di iperglicemia >60% del totale delle misurazioni effettuate a digiuno/preprandiale, ad esempio 3 su 5 >130 mg/dl);

– iperglicemia prevalentemente postprandiale (valori di iperglicemia >60% del totale delle misurazioni effettuate 2 ore dopo i pasti, ad esempio 3 su 5 >180 mg/dl).

Stabilite le caratteristiche principali del paziente, l'algoritmo propone cinque diversi quadri:

1. paziente con diabete di tipo 2, non in terapia antidiabetica e iperglicemia severa HbA1c >=9%, in assenza o in presenza di sintomatologia (Algoritmo A)
2. paziente con diabete di tipo 2 normopeso o sovrappeso (BMI<30) e iperglicemia lieve/moderata (HbA1c tra 6,5 e <9%) (Algoritmo B)
3. paziente con diabete di tipo 2 - obesità (BMI>30) e iperglicemia lieve/moderata (HbA1c tra 6,5 e <9%) (Algoritmo C)
4. paziente con diabete di tipo 2 e presenza di rischio professionale correlato a possibili ipoglicemie (Algoritmo D)
5. paziente con diabete di tipo 2 - insufficienza renale cronica (IRC) e iperglicemia lieve/moderata (HbA1c tra 6,5 e <9%) (Algoritmo E)

Vi sono quindi a disposizione diversi strumenti che possono indirizzare sulla base della letteratura disponibile e della fenotipizzazione del paziente una più razionale scelta dei farmaci da impiegare. Inoltre l'algoritmo AMD è disponibile in una versione web a finestre (disponibile sia in italiano sia in inglese), che ne permette il facile e veloce utilizzo⁽³²⁾. Inoltre, la disponibilità on-line degli algoritmi consente il tempestivo aggiornamento delle raccomandazioni sulla base delle nuove evidenze di volta in volta disponibili, garantendo a tutti gli operatori sanitari l'ultima versione disponibile direttamente sul computer della loro scrivania.

Rispetto all'algoritmo ADA/EASD, quindi, l'algoritmo proposto da AMD offre suggerimenti più dettagliati e vicini al processo decisionale quotidiano che ogni medico mette in atto quando in presenza del singolo paziente, con le sue caratteristiche peculiari, deve effettuare la scelta terapeutica che ritiene possa essere la più efficace per quel singolo particolare individuo; o meglio, per quella specifica Persona affetta da diabete.

Le perplessità e le critiche al Position Statement ADA/EASD presentate in questo articolo sono state oggetto di un articolo di commento inviato alla rivista "Diabetologia" dagli autori, che è stato recentemente accettato per la pubblicazione⁽³³⁾.

BIBLIOGRAFIA

1. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 52:17-30, 2009.
2. International Diabetes Federation Clinical Guidelines Task Force (2005) Global Guideline for Type 2 Diabetes. <http://www.idf.org/guidelines/Type-2-diabetes>.
3. Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA et al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocrine Practice* 15:540-559, 2009.
4. Berard LD, Booth G, Capes S, Quinn K, Woo V. Canadian Diabe-

- tes Association 2008 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Canadian Journal of Diabetes* 32:S1-S201, 2008.
5. National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE (2008) Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes: NICE Clinical Guideline 87. <http://www.nice.org.uk/CG66>.
 6. Home P, Mant J, Diaz J, Turner C. Management of type 2 diabetes: summary of updated NICE guidance. *British Medical Journal* 336:1306-1308, 2008.
 7. AMD-SID (Diabete Italia), Standard italiani per la cura del diabete mellito http://www.aemmedi.it/pages/linee-guida_e_raccomandazioni/.
 8. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *New England Journal of Medicine* 356:2457-2471, 2007.
 9. US Food and Drug Administration (2011) FDA Drug Safety Communication: update to ongoing safety review of Lantus (insulin glargine) and possible risk of cancer. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm239376.htm>.
 10. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, Elashoff R, Butler PC. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagonlike peptide-1-based therapies. *Gastroenterology* 141:150-156, 2011.
 11. US Food and Drug Administration (2011) FDA Drug Safety Communication: update to ongoing safety review of Actos (pioglitazone) and increased risk of bladder cancer. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm259150.htm>.
 12. European Medicines Agency (2011) European Medicines Agency recommends new contraindications and warnings for pioglitazone to reduce small increased risk of bladder cancer. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/07/WC500109176.pdf.
 13. Gallo M, Esposito K, Giugliano D. Diabetes medications and cancer: A way out of uncertainty. *Diabetes Research and Clinical Practice* May 2, 2012 (Epub ahead of print), <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2012.04.007>.
 14. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine* 358:2545-2559, 2008.
 15. Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine* 358:2560-2572, 2008.
 16. Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine* 360:129-139, 2009.
 17. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 52:2288-2298, Erratum 52:2470, 2009.
 18. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care* 32:187-192, 2009.
 19. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 55: 1577-1596, 2012.
 20. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach: Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 35: 1364-1379, 2012.
 21. Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M, Hirsch IB, Inzucchi SE, Genuth S. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. *Annals of Internal Medicine* 154:554-559, 2011.
 22. Schemthaler G, Barnett AH, Betteridge DJ et al. Is the ADA/EASD algorithm for the management of type 2 diabetes (January 2009) based on evidence or opinion? A critical analysis. *Diabetologia* 53:1258-1569, 2010.
 23. Ceriello A. Consensus algorithm of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes: some concerns. *Diabetologia* 52:1696-1697, 2009.
 24. Cavalot F, Pagliarino A, Valle M et al. Postprandial blood glucose predicts cardiovascular events and all-cause mortality in Type 2 diabetes in a 14-year follow-up: Lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *Diabetes Care* 34:2237-2243, 2011.
 25. International Diabetes Federation Clinical Guidelines Task Force (2011) Guideline for management of postmeal glucose in diabetes. <http://www.idf.org/2011-guideline-management-postmeal-glucose-diabetes>.
 26. International Diabetes Federation Clinical Guidelines Task Force (2009) Guideline on self-monitoring of blood glucose in non-insulin treated type 2 diabetes. <http://www.idf.org/guidelines/self-monitoring>.
 27. Durán A, Martín P, Runkle I et al. Benefits of self monitoring blood glucose in the management of new onset Type 2 diabetes mellitus: the St Carlos Study, a prospective randomized clinic-based interventional study with parallel groups. *Journal of Diabetes* 2: 203-211, 2010.
 28. Polonsky WH, Fisher L, Schikman CH et al. Structured, self-monitoring blood glucose significantly reduces A1C levels in poorly controlled, noninsulin-treated type 2 diabetes: results from the Structured Testing Program study. *Diabetes Care* 34:262-267, 2011.
 29. Franciosi M, Lucisano G, Pellegrini F et al. ROSES: role of self-monitoring of blood glucose and intensive education in patients with Type 2 diabetes not receiving insulin. A pilot randomized clinical trial. *Diabetic Medicine* 28:789-796, 2011.
 30. Scavini M, Bosi E, Ceriello A et al. Prospective, randomized trial on intensive SMBG management added value in non-insulin-treated T2DM patients (PRISMA): a study to determine the effect of a structured SMBG intervention. *Acta Diabetol* dec 2011 <http://link.springer.com/article/10.1007/s00592-011-0357-y>.
 31. Ceriello A, Gallo M, Armentano V, Perriello G, Gentile S, De Micheli; On Behalf Of The Associazione Medici Diabetologi. Personalizing treatment in type 2 diabetes: a self-monitoring of blood glucose inclusive innovative approach. *Diabetes Technology and Therapeutics* 14:373-378, 2012.
 32. Working Group on Personalized Therapy in Type 2 Diabetes Set Up by the Italian Association of Medical Diabetologists - AMD (2011) Personalization of therapy in type 2 diabetes. <http://www.aemmedi.it/algorithm/>.
 33. Ceriello A, Gallo M, Gentile S, Giorda CB, De Micheli A; on behalf of Associazione Medici Diabetologi (AMD). To what extent is the new position statement of the American 5 Diabetes Association (ADA) and the European Association 6 for the Study of Diabetes (EASD) 'personalised'? *Diabetologia* July 2012 (Epub ahead of print), DOI 10.1007/s00125-012-2642-x.

L'AMD e le differenze di genere



M. Cristofaro, V. Manicardi, C. Suraci, M.F. Mulas, A. Napoli, C. Ferrero
ma.cristofaro@tin.it

Parole chiave: Diabete, Differenze di genere, Pari opportunità
Key words: diabetes, Gender differences, Equal opportunity

Il Giornale di AMD, 2012;15:148-149

Riassunto

L'origine della medicina di genere risale agli anni '90. In molte patologie le differenze di genere giocano un ruolo importante su decorso della malattia ed insorgenza di complicanze.

Il Gruppo Donna AMD, nato nel 2010, dedica il suo impegno a studiare la specificità del Diabete per genere e valutare se esistano differenze nei due sessi al fine di delineare percorsi adeguati a garantire pari opportunità di cura.

Nella Prima Giornata Nazionale del Gruppo Donna, svoltasi recentemente ad Olbia, sono stati presentati i primi dati degli Annali AMD sulle differenze di genere - di prossima pubblicazione - e sono stati approfonditi temi importanti come le differenze di genere per gli eventi cardiovascolari, le influenze socio-culturali sul vissuto della malattia ed il diritto alla salute.

Il convegno è stata anche l'occasione per parlare di gravidanza e presentare il "Documento AMD sulla contraccezione nella donna diabetica".

Un evento importante, il convegno di Olbia, che ha confermato l'interesse della comunità scientifica diabetologica per la medicina di genere.

Summary

The origin of gender medicine dates back to the '90s. In many diseases gender differences play an important role in the disease course and the onset of complications.

The Women's Group AMD, born in 2010, dedicates its efforts to study the specificity of Diabetes and assess whether there are gender differences in the two sexes in order to define appropriate courses to ensure equality of treatment.

The First National Day of Women Group, held recently in Olbia, were presented the first data on gender differences Annals AMD - in press - and discussed on gender differences in cardiovascular events, social and cultural influences on experienced disease and the right to health.

The conference was also an opportunity to talk about pregnancy and present the "AMD Document on contraception in diabetic women."

An important event, the conference of Olbia, which confirmed the interest of diabetes community for gender medicine.

Introduzione

La medicina tradizionale da sempre ha assunto nei confronti del "genere" una posizione neutrale riconoscendo una specificità alla donna solo per quanto riguarda la riproduzione e dando origine alla cosiddetta "medicina

del bikini" nata, appunto, dal concetto che le differenze di genere in medicina e biologia siano limitate agli organi riproduttivi. Oltre il sistema riproduttivo, tra genere femminile e maschile vi sono, in realtà, altre differenze che danno origine a patologie con decorsi spesso diversi e con risposte ai trattamenti farmacologici spesso discordanti. L'origine della "medicina di genere" risale agli anni '90 quando Bernardine Healy, Direttrice dell'Istituto di Salute Pubblica statunitense, con un editoriale dal titolo "The Yentl Syndrome" pubblicato sul New England Journal, per la prima volta affrontò il tema della discriminazione nei confronti del sesso femminile in campo cardiologico. Yentl, protagonista di un racconto dello scrittore ebreo polacco Isaac B. Singer, era una ragazza ebrea costretta, agli inizi del 900, a travestirsi da uomo per poter studiare le sacre scritture ("Torah") all'epoca proibite alle donne.

Le donne rappresentano oltre la metà della popolazione con un'aspettativa di vita maggiore rispetto al sesso maschile. Le donne vivono più a lungo degli uomini ma si ammalano di più e trascorrono un maggior numero di anni in "cattiva salute". Rispetto agli uomini c'è spesso un ritardo nella diagnosi di malattia, con segni e sintomi spesso sottovalutati; spesso le donne sono trattate in maniera meno aggressiva e non raggiungono i targets rispetto alla popolazione maschile.

In molte patologie le differenze di genere giocano un ruolo importante sulla genesi della malattia, sulla prognosi e l'insorgenza di complicanze. Se prendiamo in considerazione il diabete, la presenza di questa patologia determina un incremento del rischio cardiovascolare maggiore nel sesso femminile rispetto a quello maschile. Ciò avviene senz'altro per il diverso profilo di rischio cardiovascolare tra i due sessi di cui spesso non si tiene conto, ma sicuramente entrano in gioco anche altre componenti quali mancato raggiungimento dei targets, disparità di trattamenti o uso di farmaci testati sull'uomo e la cui efficacia presunta è stata poi traslata sulla donna, ma non si possono escludere an-

che differenze biologiche e differenze nella manifestazione clinica della cardiopatia ischemica nella donna. Negli ultimi decenni in Europa e negli USA i tassi di mortalità cardiovascolare si sono progressivamente ridotti in entrambi i sessi se consideriamo la popolazione generale, ma non nelle donne diabetiche in cui il rischio di eventi fatali è addirittura il 50% più alto rispetto ai maschi con diabete (Diabetes Care -2008): ciò è in gran parte legato al fatto che le donne diabetiche hanno un peggior controllo dei fattori di rischio modificabili e ricevono spesso un trattamento ipolipemizzante meno aggressivo.

Dalla consapevolezza che spesso ci troviamo di fronte a quella che possiamo definire “cecità di genere” della medicina è nata l’esigenza nell’AMD di capire quali siano in campo diabetologico le differenze di espressione della malattia tra i generi e se esistono diversità di accesso alle cure o differenze nel raggiungimento di targets tra i due sessi. Gli obiettivi su cui il gruppo sta concentrando il suo impegno sono:

- studiare la specificità del diabete per genere e valutare se esistano differenze nei due sessi al fine di delineare percorsi adeguati a garantire pari opportunità di cura.

Le aree di interesse del Gruppo Donna AMD sono molteplici e finalizzate in gran parte ad identificare se vi siano differenze di genere nell’assistenza diabetologica e ad individuare possibili aree di intervento. Lo sforzo maggiore nell’ultimo anno è stato senz’altro quello dedicato all’analisi di genere degli Annali AMD che consentirà a breve la pubblicazione degli Annali di genere: fotografia dell’assistenza diabetologica e della qualità di cura diversificate, appunto, per genere e strumento importante e unico per individuare quali sono i reali bisogni assistenziali e poter delineare le azioni ed i percorsi per garantire parità di accesso alle cure e uguali outcomes.

Nella I Giornata Nazionale del Gruppo Donna AMD –“Il percorso di AMD per la medicina di genere: dalle differenze di genere alle pari opportunità”- organizzato ad Olbia nei giorni 16 e 17 marzo scorsi sono stati presentati i primi dati italiani tratti dagli Annali 2010 sulle differenze di genere nell’espressione della malattia diabetica, nell’accesso alle cure e nel controllo dei fattori di rischio cardiovascolare. E’ stato oggetto di grande confronto il dato che, mentre non ci sono differenze nell’accesso alle cure, abbiamo dati sfavorevoli al sesso femminile per i fattori di rischio cardiovascolare e l’utilizzo dei farmaci: è solo una diversa risposta biologica? I risultati al completo saranno presenti nel volume degli Annali di Genere di prossima pubblicazione. Nell’evento largo spazio, inoltre è stato dato alle differenze di genere per gli eventi cardiovascolari “ Il cuore delle donne”, “ Il cervello delle donne” e per i “trattamenti farmacologici” ma anche alle influenze socio-culturali sul vissuto della malattia e al modo con cui le “differenze” si riflettono sul diritto alla salute. Ma il convegno è stata anche che l’occasione per parlare di gravidanza e per presentare il documento AMD sulla contraccezione nella donna diabetica, argomento sul quale ancora non esistono condotte condivise e che suscita grande interesse nella comunità diabetologica italiana e su cui si è concentrata l’attività del gruppo. La divulgazione

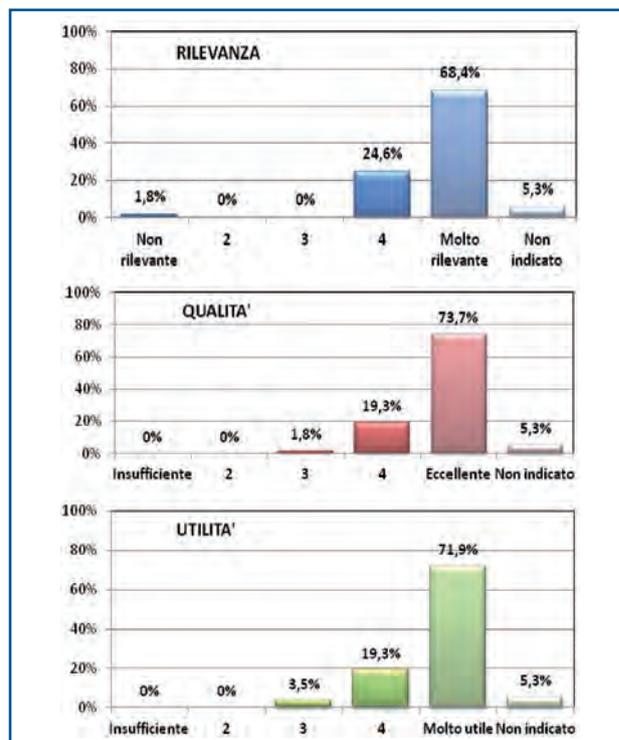


Figura 1.

delle linee guida ‘WHO’ per la popolazione diabetica, ha motivazioni di ordine generale oltre che specialistico dal momento che la conoscenza/applicazione di linee guida si traduce in una strategia di successo con importanti risvolti positivi in ambito sociosanitario, quali la prevenzione di infezioni sessualmente trasmesse e delle interruzioni di gravidanza. Infine, è noto che una donna diabetica debba pianificare la gravidanza in un momento di ottimale controllo metabolico al fine di ridurre i rischi di morbilità e mortalità materni e fetali.

Temi importanti, a volte delicati, ma trattati con grande competenza ed un “parterre de rois” degno delle più grandi occasioni!

L’evento di Olbia non solo ha confermato l’interesse di AMD per la medicina di genere, ma con l’entusiasmo suscitato, ha confermato anche l’interesse di molti diabetologi e diabetologhe a questo tema (Figura 1). Dall’esame del report dell’evento infatti non solo è emerso un soddisfacente feedback ma anche puntuali suggerimenti per l’implementazione dell’argomento con un maggiore coinvolgimento dei soci attraverso una diffusione capillare tra le regioni. Per tutti è stato un momento di riflessione per capire dove migliorarci e come garantire a ciascuno dei nostri pazienti- uomo o donna che sia - il miglior trattamento possibile sulla base delle evidenze scientifiche a disposizione.



Un grazie sentito a Maria Chiara Rossi che con pazienza e dedizione ci affianca nel nostro lavoro.

Diritto di Salute: la Salute è Donna?



Anna Chiambretti

resp.diabetologia@aslto4.piemonte.it

S.S.V.D. Diabetologia, Ospedale Chivasso, ASL TO4

Parole chiave: Salute, Storia, Diritto, Discriminazioni, Violenza di genere, Contrasto delle disuguaglianze, Equità.
Key words: Health, History, Law, Discrimination, Gender violence, Inequality, Equity



Il Giornale di AMD, 2012;15:150-159

Riassunto

La storia della salute è donna? Percorso storico sugli aspetti femminili della storia della salute, intesa nel suo senso più ampio di benessere e cura, dalle civiltà occidentali più antiche a oggi.

La storia del diritto di salute è donna? Sintesi della storia dei Diritti e di quella del Diritto di salute.

La titolarità del diritto di salute è uguale negli uomini e nelle donne? Da quando il diritto di salute nel 1948, con la Dichiarazione Universale dei Diritti dell'Uomo dell'ONU, viene sancito come diritto inalienabile di ogni essere umano permangono nel mondo gravi disuguaglianze legate soprattutto alle condizioni socio-economiche, importanti determinanti di salute, in particolare di aspettativa di vita, sia nei Paesi poveri che nei Paesi ricchi, ma essere donne è ovunque, a parità di condizioni socio-economiche, un potente determinante di salute. Ovunque nel mondo la condizione femminile espone a molteplici rischi per la salute e per la sopravvivenza causati prevalentemente da diritti negati. Sintesi dai più importanti documenti ONU e OMS sul tema della condizione femminile, delle discriminazioni, della violenza di genere contro le donne, e della loro rilevanza oltre che dal punto di vista etico da quello dell'assistenza sanitaria.

Summary

Is health history woman? This is an historic journey through the history of women's health, thought in its broadest sense of well-being and care, since the oldest western civilization until today.

The history of the right to health is woman? Summary of the Rights of history and of the Right to Health.

Is the ownership of the right to health equal in men and women? Since 1948, when with the ONU Universal Declaration of Human Rights the right to health was enshrined as an inalienable right of every human being in the world, serious inequalities related mainly to socio-economic conditions remain. These are important determinants of health, particularly in life expectancy, both in poor countries and in rich countries, but being women is everywhere a powerful determinant of health. Everywhere in the world the status of women exposes to multiple risks related to health and survival, mainly caused by the rights denied. Summary of the most important ONU and WHO documents about the status of women, about discrimination, gender violence against women and their relevance from the ethical and health care point of view.

Devo ringraziare AMD e in particolare il Gruppo Donna per il loro impegno e... per il titolo della relazione che mi hanno affidato e che mi ha non poco preoccupata ma molto coinvolta.

Questa domanda può essere letta in modi diversi ed io ne ho scelti tre, chiedendomi se la Storia della Salute è Donna, se lo è la Storia del diritto di Salute e se, quando quel diritto viene sancito come universale, le Donne ne sono portatrici allo stesso titolo degli Uomini, non dal punto di vista dei fattori di rischio ma da quello dei diritti.

La Storia della Salute è Donna?

Iniziando dalla fine del titolo mi sono chiesta se in quella parte di mondo che chiamiamo Occidente, con le sue ampie radici medio-orientali, la Storia della Salute, con tutto ciò che comprende, benessere, guarigione, cura, avesse avuto tratti femminili.

All'inizio possiamo dire letteralmente che la Salute era Donna, perché la prima grande divinità della salute di cui abbiamo notizie scritte è la Dea Iside che nella civiltà egizia⁽¹⁾, con inizio nel terzo millennio AC, riassume in sé molte delle forme divine di quella che per tutto il Neolitico (periodo con inizio intorno al 10.000 AC) è stata la sola divinità in Europa, ai suoi confini e nel Nord Africa: la Madre Terra o Grande Dea, chiamata con nomi diversi nei vari luoghi, con a simbolo la Luna, Dea del ciclo eterno di vita-morte e rinascita⁽²⁾.

Unica incontrastata divinità femminile, creatrice ed onnipotente, all'interno di società, come ci raccontano i paleo-storici, matriarcali, senza divinità maschili, rette da regine, con una successione matrilineare e con sacerdotesse anche guaritrici. È con l'arrivo degli Ariani, pastori nomadi e guerrieri, che viene introdotto il patriarcato in Europa e vengono introdotte le loro divinità maschili. Per secoli le due forme sociali convivono fino all'arrivo degli ultimi Elleni, gli Achei e

Il presente testo è tratto dalla relazione tenuta durante la 1ª Giornata Nazionale del Gruppo Donna, 16-17 marzo 2012 ad Olbia, "Il percorso di AMD del gruppo donna per la medicina di genere: dalle differenze di genere alle pari opportunità".

i *Dori*, che instaurano un patriarcato dominante⁽²⁾. L'Egitto è già un patriarcato che si potrebbe definire "tollerante", con regine che regnano anche a lungo, una successione tendenzialmente matrilineare e in cui le donne non sono del tutto escluse dalla vita pubblica come sarà nel mondo greco. Iside in un Pantheon con al vertice il Dio Sole Amon-Ra conserva prerogative vastissime, la Dea dai 10.000 nomi, Signora della Terra, Dea della luna, della natura, del mare, della fertilità, dell'amore, della casa, della provvidenza, è anche *MAAT*, la *Regola*, l'ordine universale a cui anche il Faraone deve sottostare, è la madre di Horus, Dio simbolo del potere regale, ed è lei che in tutte le immagini e documenti dà i simboli del potere al Faraone e che lo accompagnerà poi passo passo nell'aldilà perché è anche la Dea del mistero, ed è lei che avendo ricomposto il corpo del fratello-sposo *Osiride*, che era stato smembrato in quattordici parti, e avendogli ridato la vita, è la Dea della guarigione e della Salute⁽³⁾.

Nel papiro di Ebers (1550 a.C.), che è il primo compendio di medicina della storia e di cui molti di noi hanno sentito parlare perché contiene la descrizione di numerose malattie tra cui una che probabilmente è il diabete, si delineano le caratteristiche della medicina egizia, svolta da uomini e di tre tipologie: dai sacerdoti, dai chirurghi-guaritori, uomini senza veri "saperi" ma che possiedono piccole tecniche e le portano girando di villaggio in villaggio, come nelle epoche successive faranno i barbieri-cerusici, e dai "professionisti" Medici, coloro che studiano nelle Case della Vita⁽³⁾. Ma poiché per gli *Egizi*, come sarà per i *Greci* e in certi casi anche in epoca moderna, la malattia è essenzialmente una colpa che il malato deve espiare, il medico con tutte le sue conoscenze è solo un tramite tra il malato e la divinità, perché solo la Dea può, ristabilendo l'ordine naturale, dare guarigione e salute. E il papiro è disseminato di preghiere a *Iside* che sono il fulcro della cura: "Dove Tu guardi pietosa, il malato è guarito"⁽⁴⁾.

Nel forte patriarcato greco tutto cambia, il Dio della salute, come sarà per i *Romani*, diventa *Apollo* e suo figlio *Asclepio* o *Esculapio* diventa il Dio della Medicina e su di essi giurano nella versione originaria del Giuramento di Ippocrate (*Giuro per Apollo medico e per Asclepio...*) i Medici in una medicina che in Grecia si è emancipata dai sacerdoti, è diventata laica, ed è rigorosamente maschile, con i nomi che tutti conosciamo, oltre a *Ippocrate*, *Celso* e *Galeno* in epoca romana o il grande medico arabo *Avicenna* (Ibn Sina, 980 ca-1037)⁽⁵⁾.

È maschile nel tardo impero, nel Medioevo e quando nascono le prime Università. Ci sono rari esempi di donne, la prima nella storia che viene chiamata medico, come è scritto nella sua tomba, l'egiziana *Merit-Ptah* ("Sommo Medico", 2700 a.C.)^(6,7), o *Ipazia* ad Alessandria (375-412)^(6,8), filosofa e medico come *Ildegarda di Bingen* una monaca, che scrive un trattato di medicina (1089-1179 "*Cause e Cure dell' Infermità*")⁽⁶⁾, importante per l'epoca e, eccezione nelle eccezioni, la prima grande scuola medica dell'occidente, la Scuola Medica di Salerno, che accetta anche allieve donne, le *Mulieres Salernitanae*, di cui ci sono stati tramandati alcuni nomi come

quello di *Trotula de Ruggiero* (1050-1097 "*De Passionibus Mulierum Curandarum*")^(6,10,12) medico ostetrica o, tre secoli dopo la prima donna che insegnerà in una facoltà di medicina a Bologna: *Dorothea Bocchi* (1360-1436)^(6,9,11).

Sono aristocratiche, spesso appartenenti a famiglie di scienziati, con un'attività, come peraltro per gli uomini, confinata al mondo accademico, e sono comunque piccolissimi numeri.

La medicina continua, nella storia come nelle sue raffigurazioni, ad essere uomo nel Rinascimento, nel '600, nel '700 e ancora nell'800.

Ma in un quadro di Picasso (Figura 1) della fine dell'800 (1897) accanto a una persona malata oltre al medico c'è, finalmente, una figura femminile, rappresentata da una monaca, simbolo di tutte quelle donne che per millenni non solo nel senso del verbo to care si sono prese cura e hanno assistito bambini, vecchi e malati nelle famiglie, come fanno anche oggi, ma che proprio nel senso di to cure: **rimediare-guarire** hanno erogato cure su larga scala.

Perché fin in dalle società più antiche sono le donne il soggetto attivo portatore di salute e benessere nella comunità, ricche di nozioni tramandate per generazioni, le prime empiriche ricercatrici sul corpo umano e sul mistero malattia-cura.



Figura 1. Pablo Picasso ha dipinto questo quadro a 16 anni: accanto al malato ci sono il medico, razionale e distaccato, e una suora compassionevole. Il tema e il titolo del dipinto sono *Scienza e Carità* (Museo Picasso, Barcellona).

Donne che curano

Da quando ci sono tracce della storia umana sono le donne ed **esclusivamente** le donne a dare assistenza nel parto, le *maiai* per i Greci, le *ostetriche* per i Romani, le *Levatrici* in tutti i secoli successivi. Solo da metà del 1700 i medici si interessano di ostetricia, ma continuano ad essere le levatrici che fanno partorire e ricorrono al medico solo quando occorre una tecnica chirurgica (spesso inefficace) che per legge non possono eseguire, e ancora ben oltre il dopo guerra in Italia il parto in casa è assistito solo da levatrici.

Poi le *donne d'Erbe*, le *Herbarie*, con conoscenze antichissime di erbe e di cure, indubbiamente conoscenze empiriche e cure modestamente efficaci, esattamente come è nella Medicina ufficiale fino alla Medicina moderna⁽¹²⁾. Per secoli le due figure, di levatrice ed erbaria, spesso coincidono.

Non solo "solidarietà" ma acquisizione di conoscenze utilizzate per curare e trasmissione di esse, senza riconoscimenti ufficiali ma, nel mondo contadino come nelle città, legittimate dalla comunità e dalla **necessità**, perché per millenni sono le donne i soli medici disponibili per i poveri e per le donne. I medici quando escono dal mondo solo accademico sono pochi e a pagamento, possono ricorrervi solo nobili e ricchi, i non tanti cerusici itineranti si presentano con intervalli di anni nelle comunità, dal 5°- 6° secolo DC curano anche i monaci ma dove c'è un monastero e il medico condotto insieme a una forma un po' più diffusa assistenza sanitaria arrivano solo alla fine del 1800.

Ogni villaggio dunque ha come riferimento una di queste donne, come è scritto anche in questo testo che era uno dei manuali per gli inquisitori:

Malleus Maleficarum: ... le guaritrici affermano di operare con applicazioni di erbe... il numero di queste streghe levatrici è così grande che dalle loro stesse confessioni si è scoperto che non esiste villaggio dove non se ne possa trovare una...^(12,13,14).

Perché soprattutto tra il 1400 e il 1600 l'Inquisizione vedrà dietro molte di esse una potenziale strega (come più tardi i Protestanti che bruceranno una delle ultime streghe a Ginevra nel 1781), mentre la loro anziché essere una vicinanza all'occulto era una profonda vicinanza alla Natura.

E le parole di un'erbaria al processo descrivono a tutti gli effetti, per l'epoca, un medico:

"Io curo e medico ogni male, ogni infirmità. So guarire il mal francese, ossa rotte, chi soffrisse per qualche ombra cattiva e molte altre infirmità. Io non son strea, e medico ogni cosa e ogni cosa fo' con mio olio fiorito... Io ho un libro di cento e ottanta carte dove...". (Bellezza Orsini, Atti del processo, 1540)⁽¹²⁾.

Ma solo gli uomini, e neanche tutti, possono essere medici.

... la pratica medica è vietata agli ebrei e severamente proibita anche alle donne...

Le levatrici continueranno, dopo il Concilio di Trento sarà necessaria l'autorizzazione del Vescovo poi avranno un titolo di studio riconosciuto da metà del '700⁽¹⁵⁾. Le *donne d'Erbe* invece finiscono qui. Non le conoscenze di erbe e di medicamenti che hanno un seguito nei monasteri. È con la nascita degli Ordini Monastici sia maschili che femminili che nascono gli Ospedali, per secoli solo ospizi e dopo il Mille luoghi dedicati alla cura⁽¹⁶⁾. Però, poiché i monaci tendono ad esercitare la medicina in prima persona anche fuori dai conventi, una bolla papale del 1130 (Editto di Clermont) lo proibisce anche a loro e saranno sempre più **le Suore**, rigidamente sottoposte

all'autorità, il personale di cura degli Ospedali, che diventano via via più grandi e non solo gestiti dalla Chiesa⁽¹⁷⁾; ancora nel 1950 in Italia le Suore rappresentavano oltre il 70% del personale sanitario in Ospedale. Aiutate per secoli dalle donne più misere della società: mendicanti, ex prostitute, vedove ed orfane che trovavano in questo modo una collocazione, poi nel tempo da vere volontarie, della nobiltà e della borghesia, fino a quando una di esse, Florence Nightingale, in occasione della guerra di Crimea ne ottiene⁽¹⁸⁾ il riconoscimento ufficiale e fonda a Londra nel 1856 la prima Scuola Infermieristica.

Le **Infermiere Professionali**, un numero enorme di donne certo subordinate alla gerarchia medica ma certamente che curano; solo negli anni '70 ci saranno Infermieri uomini.

Poi le **Crocerozzine**, costituite nel 1908, attive nelle due Guerre e ancora oggi dove ci sono interventi e, con i missionari e i volontari delle ONG, le **missionarie** e le **volontarie**.

A metà '800 si laurea ufficialmente in medicina, potendo anche esercitarla, la prima donna negli Stati Uniti (1848), poi la prima Italiana (1878); le donne entrano nel mondo della ricerca con il primo Nobel per la medicina del 1947 (per studi sulla glicemolisi); poi il ribaltamento delle ultime decadi, con il **67% del personale Sanitario dipendente dal SSN costituito da donne** e il sorpasso delle **laureate in medicina** in Italia (68% nel 2010).

Ma anche fermanoci molto prima di questi numeri la risposta alla domanda è: sì.

"Every woman is a nurse"
(Florence Nightingale)

Perché mentre la storia della medicina è stata uomo, sono state le donne la rete di assistenza sanitaria su vastissima scala. I milioni di donne, quando riconosciute subordinate ma per lo più senza nessun riconoscimento



Figura 2. La foto di Samuel Aranda che ha vinto il World Press Photo 2012, ritrae una donna velata yemenita che assiste un infermo. Si chiama Fatima Al-Qawas, vive a Sana'a, Yemen.

ufficiale, che hanno fatto nascere e curato nelle campagne e nelle città, nelle case e negli ospedali, in pace come in guerra.

E continuano a farlo, come nello Yemen (Ospedale di Sana'a), anche là dove i loro diritti sono pressoché nulli.

La Storia del Diritto di Salute è Donna?

I diritti. Diritto, da directum: dritto, nel senso di correggere ciò che è storto, è una parola che noi utilizziamo sia per indicare l'insieme delle norme sia per indicare "un interesse legittimo", riconosciuto da una legge che è la forma più forte di diritto, o comunque ciò che legittimamente può essere preteso, che ha le basi morali per esserlo e anche ciò che aspira ad essere riconosciuto.

In questo senso relativamente più moderno i Diritti nascono per difendersi dai soprusi del sovrano e la prima carta dei diritti è la **Magna Charta Libertatum** inglese (15 giugno 1215)⁽¹⁹⁾.

La storia dei diritti è in larghissima prevalenza maschile, e questo è abbastanza naturale perché le donne non diventano soggetti politici in occidente fino a metà del 1900.

Tuttavia, ciò nulla toglie alla grandezza degli uomini che hanno costruito i diritti e di tutti gli uomini che in nome di quei diritti sono morti, né ai pensatori di etica, di filosofia, anche di scienza come Bruno o Galileo, che rivendicano prima il Diritto di libertà di pensiero e di ricerca scientifica, poi di libertà religiosa, poi con l'Illuminismo di libertà in tutti i campi contro l'assolutismo fino a sfociare nella Rivoluzione Francese. Ci sono anche alcune intellettuali donne nel campo dei diritti nel '600 e nell'Illuminismo e alcuni Club femminili nella Rivoluzione Francese, ma **i Diritti dell' Uomo e del Cittadino** (1789),⁽²⁰⁾ pietra miliare nella storia dell'occidente, non sono ancora i diritti di tutti, gli uomini e le donne non allineati vengono eliminati, come accade ad una delle intellettuali della rivoluzione che quando ne scrive la versione femminile viene ghigliottinata (*Déclaration des droits des femmes et des citoyennes, Olympe de Gouges, 1791*)⁽²¹⁾.

Ci vorrà quello straordinario movimento di pensiero che sarà il **Liberalismo**⁽²²⁾ della prima metà dell'800, con uomini come Alexis de Tocqueville in Francia⁽²²⁾ e John Stuart Mill in Inghilterra⁽²³⁾, per elaborare il concetto di diritti dell'individuo, di ogni essere umano, e per parlare per la prima volta di parità di diritti per le donne⁽²⁴⁾. E sarà proprio questa corrente di pensiero che, oltre ad essere alla base delle Carte Costituzionali di tutti i Paesi democratici, porterà a quella che per tutti noi è la Carta fondamentale di riferimento: la *Dichiarazione Universale dei Diritti dell'Uomo, ONU, 1948* ⁽²⁵⁾ (Figura 3).

Le donne contribuiscono dall'inizio del '900 con movimenti per il diritto al voto che però non sono numericamente cospicui. Maggiore, poiché entrano nel mondo del lavoro, è la loro partecipazione alle lotte operaie per i

diritti sul lavoro e quella alle lotte contro il nazi-fascismo, ma senza dubbio possiamo dire che fino al 1948 i diritti li dobbiamo oltre al novanta per cento agli uomini. Sarà dopo, divenute soggetti politici, che le donne daranno il loro crescente apporto alla lotta per i diritti umani in tutti i continenti, e l'ultimo Nobel per la Pace 2011 è andato a una donna dello Yemen⁽²⁶⁾.

Il diritto di salute. Il Diritto di Salute ha storia analoga: nasce più tardi come esigenza, ma è sentito, dalla Santè nella Rivoluzione Francese allo stesso Liberalismo come poi nel Socialismo, più che come un diritto individuale come un diritto collettivo, all'interno di bisogni della Collettività (come lavoro, istruzione, lotta contro la povertà, suffragio universale), anche come un dovere del singolo nei confronti della Collettività, perché non bisogna dimenticare che ci sono ancora le grandi epidemie, vaiolo, tifo, colera, tbc.^(27,28) E per molto tempo per gli Stati la Salute non è individuale ma pubblica, è una "beneficenza" verso i cittadini e come diritto è un diritto dello Stato⁽²⁹⁾ a difendersi dalle epidemie e ad assicurarsi la sopravvivenza, e quindi la produttività, delle classi lavoratrici decimante durante la forte industrializzazione, soprattutto di Inghilterra e Germania, dal lavoro massacrante, dalla sottanutrizione, dalle condizioni brutali di vita. Quando l'Inghilterra fa il primo grande piano di assistenza in Europa (1948, Public Health Act), a Liverpool nella working class l'aspettativa di vita alla nascita è di 15 anni. E la Germania di Bismarck con lo stato sociale (1883-1889) vuole distaccarsi soprattutto dai rischi rivoluzionari. Saranno i promotori della Medicina sociale (Rudolf Virchow, Berlino 1821-1902 e Giulio Bizzozzero, Torino 1846-1901) e poi politici come Beveridge in Gran Bretagna e Franklin Delano Roosevelt negli Stati Uniti, a spostare il concetto da beneficenza a diritto ma ancora con valenza collettiva⁽²⁹⁾.

Un diritto fondamentale di ciascun essere umano come la Salute lo diventa solamente qui:

<p style="text-align: center;">DICHIARAZIONE UNIVERSALE DEI DIRITTI DELL'UOMO</p> <p style="text-align: center;">ONU 1948</p> <p style="text-align: center;">Articolo 25</p> <p style="text-align: center;">Ogni individuo ha diritto ad un tenore di vita sufficiente a garantire la salute e il benessere proprio e della sua famiglia con particolare riguardo all'alimentazione, al vestiario, all'abitazione, e alle cure mediche e ai servizi sociali necessari.</p>	<p style="text-align: center;">Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) 1948</p> <p style="text-align: center;">LA SALUTE è definita come:</p> <p>"uno stato di completo benessere fisico, mentale, sociale e non consiste soltanto nell'assenza di malattie o infermità. Il possesso del migliore stato di sanità che si possa raggiungere costituisce uno dei diritti fondamentali di ciascun essere umano, qualunque sia la sua razza, la sua religione, le sue opinioni politiche, la sua condizione economica e sociale.</p> <p>I Governi hanno la responsabilità della sanità dei loro popoli: essi devono prendere le misure sanitarie e sociali appropriate".</p>
--	---

Figura 3. Articolo 25 della Dichiarazione Universale dei Diritti dell'Uomo, ONU (1948) e Definizione della Salute, OMS (1948).

Una spinta importante deriva dagli orrori delle sperimentazioni sui prigionieri nei campi di sterminio e dalla soppressione di migliaia di cittadini tedeschi, disabili, malati di mente o semplicemente ritardati, che viene condotta negli ospedali tedeschi da parte di personale sanitario, occorre ricordare, di ambo i sessi.

Tutto questo contribuisce ad affermare il diritto universale all'integrità fisica di ogni Persona.

Le donne partecipano con movimenti per la salute man mano che entrano ufficialmente nel mondo dell'assistenza dalla fine '800, ma anche qui sarà dopo il 1948 con il movimento, questo sì di grandi numeri, del femminismo della fine degli anni '60 che faranno sentire la loro voce per i diritti delle donne e di salute delle donne e poi, a fine secolo, con la Medicina di Genere, e che sempre più daranno in ogni ambito il loro contributo alla difesa del diritto di salute per tutti.

La titolarità del diritto di salute è uguale nelle donne e negli uomini?

Il Diritto di Salute, presente anche nella nostra Costituzione (Articolo 32: La Repubblica tutela La salute come fondamentale diritto dell'individuo...) come diritto non solo dei cittadini ma di ogni persona, non era nel '48 né è oggi un diritto di Tutti.

Un grafico del Centro Nazionale Australiano per la ricerca su Economia e Salute⁽³⁰⁾ mostra come il divario tra poveri e ricchi, già netto ma in parallelo miglioramento, sia andato accentuandosi nel mondo nei 20 anni tra il 1982 e il 2002 con il 20% più ricco della popolazione del pianeta che guadagna altri 4 anni di vita (aspettativa di vita che passa da 74 anni a 79) e il 20% più povero che ne perde altri tre (da 47 anni a 44). Ma oltre alla piaga rappresentata dai Paesi più poveri ovunque nel mondo i fattori socio-economici sono forti determinanti di salute e sono la variabile più rilevante sull'aspettativa di vita. Ovunque, anche nei Paesi ricchi, hanno meno diritto di salute i più poveri, gli esclusi, coloro che appartengono alle classi sociali più svantaggiate, alle caste inferiori, ai gruppi etnici in minoranza dove dominano altri gruppi etnici, i migranti che diventano minoranza nel Paese d'arrivo, gli appartenenti a confessioni religiose perseguitate, i più deboli come i vecchi e i bambini. Ma sia all'interno di ciascuna di queste grandi categorie di cittadini del mondo di serie

B tanto quanto all'interno di quelle che si potrebbero dire di serie A, a parità di situazioni, **le donne hanno meno diritto di salute degli uomini.**

Diventa il genere il più grande determinante di salute. E si rende conto l'ONU, vent'anni dopo la Dichiarazione Universale, che i Diritti dell'Uomo non sono diventati anche i Diritti delle Donne che continuano ad essere sottoposte a gravi discriminazioni in tutti i campi compreso quello della salute (Fig. 4).

Ma non si tratta solo di nutrizione e cure mediche.

Nel 2011 è ancora l'ONU⁽³¹⁾ a dirci che nel mondo mancano milioni di donne.

Donne che dovrebbero esserci in base alla biologia, all'aspettativa di vita, alle condizioni sociali ed economiche pari a quelle degli uomini nei vari luoghi, e che non ci sono.

Le **Missing Women**,⁽³²⁾ come le definisce il premio Nobel per l'Economia Amartya Sen.

Sarebbero **100 milioni** in meno solo in Asia dove un importante ruolo viene giocato dall'aborto selettivo, con una *sex ratio*^(33,34) (che ovunque è normale per 95 femmine nate ogni cento maschi, poi una lieve maggiore mortalità maschile perinatale tende a riequilibrare le percentuali) che anziché essere di 950 bambine ogni 1000 maschi nati è in India ben al di sotto: tra 885 a 902 negli anni 1982-1998 (National Family Health Survey Report, 1998) e il trend continua anche negli anni successivi, o in Cina dove, considerando viceversa la normalità in 105 maschi ogni 100 femmine, i bambini maschi sotto i 4 anni sarebbero oggi 123 (stima dell'American Enterprise Institute) ogni 100 femmine.

Anche quando Cinesi e Indiani emigrano permane il gap, ad esempio in Italia dove, soprattutto tra i terzogeniti, la *sex ratio* diventa rispettivamente 119 e 137.

A questo si aggiunge l'uccisione delle bambine,⁽³³⁾ attiva o passiva per mancanza di cure, una supermortalità delle femmine che arriva ad essere il 40% in più rispetto a quella dei maschi entro i 5 anni di vita (ancora dati dell'Istituto di Sanità dell'India fino al 1998, ma continua anche dopo e non solo negli Stati più poveri, uno degli Stati indiani dove i due fenomeni sono più accentuati è il Punjab che è uno dei più ricchi).

Il problema però è ancora più vasto.

Il World Development Report del 2012, **"Gender Equality and Development"** *Never born and Excess deaths*

CONVENZIONE SULL'ELIMINAZIONE DI OGNI FORMA DI DISCRIMINAZIONE NEI CONFRONTI DELLA DONNA (CEDAW)
Adottata dall'Assemblea Generale delle Nazioni Unite nel dicembre 1979
"International human rights law did not effectively address women's human rights"

"Gli Stati Membri [...] preoccupati di constatare [...] che le donne continuano ad essere oggetto di gravi discriminazioni in tutti i campi [...] e dal fatto che, nelle zone di povertà, le donne non accedono che in misura minima alla nutrizione, ai servizi medici, [...] si impegnano ad eliminare la discriminazione della donna in ogni sua forma [...] anche nel campo delle cure sanitarie".

Figura 4. Dalla Convenzione sull'eliminazione di ogni forma di discriminazione nei confronti della donna (CEDAW) adottata dall'Assemblea Generale delle Nazioni Unite nel dicembre 1979.

of girls and women / year: number of female deaths relative to male deaths. (World Bank), afferma che, considerando insieme tutti i Paesi poveri e quelli in via di sviluppo, sono quasi 4 milioni ogni anno le donne mancanti solo in quell'area: un milione e quattrocentomila sono bambine non nate e, a parte che nulla sappiamo del benessere psico-fisico delle loro madri che devono abortirle, questa è una stima di non nascita, ma sono morti eccedenti le 700000 bambine e adolescenti morte in più rispetto ai maschi e il milione e 700000 donne tra i 15 e 60 anni morte in più rispetto agli uomini ogni anno⁽³⁵⁾. Per molteplici cause in cui i fattori di rischio determinanti sono i **diritti negati**, in un quadro che ONU e OMS sintetizzano in una parola: **VIOLENZA**.

Intendendo non solo quella che può colpire tutti nel mondo ma quella **che colpisce le donne in quanto donne**, e coniano in diversi Statement (Dichiarazione sull'eliminazione della violenza contro le donne: Risoluzione ONU 20/12/1993; Conferenza di Pechino del 1995; Millenium Declaration: Women's Rights, 2000; Conferenza Mondiale sui Diritti Umani di Vienna nel 2003) il termine **Violenza di genere**:

“La violenza è un problema di genere per eccellenza, manifestazione di un rapporto tra uomini e donne storicamente diseguale che prevarica e discrimina le donne ed è uno dei meccanismi sociali decisivi che costringono le donne a una posizione subordinata agli uomini”.

Con violenza di genere indicano quella perpetrata contro le donne dalla famiglia, dalla comunità e dagli Stati, direttamente o indirettamente perché la permettono, che comprende un vasto arcipelago di comportamenti di cui ONU e OMS fanno un elenco^(36,37) (Figura 5).

Ciascuna di queste voci con i numeri e i dettagli rap-

presenta un viaggio nel buio che per la maggior parte vi risparmiereò, fermandomi solo sull'ultima, la *Violenza da partner*, spesso considerata come un fatto privato, perché è la forma più diffusa nel mondo, la più trasversale, la meno visibile, la più difficile da rilevare e da misurare, la meno punita, **la più spesso ripetuta sulla stessa persona**, e perché oltre ad essere un reato, un serio problema per la società e una violazione di diritti umani, **è un fattore di malattia** che in tutto il mondo rappresenta uno dei più grandi problemi di salute pubblica. (WORLD REPORT ON VIOLENCE AND HEALTH, WHO, 2000)

“Violence Against Women is a major public health and human rights problem throughout the world.”

Un lavoro pubblicato su Lancet nel 2008 condotto da ricercatori dell'OMS su 24000 donne di Paesi poveri o in via di sviluppo ha rilevato, in donne vittime di violenza fisica e/o sessuale da partner, come essa abbia gravi conseguenze sulla salute anche nel medio e lungo termine.

“Intimate partner violence and women's physical and mental health in the WHO multi-country study on women's health and domestic violence: an observational study” The Lancet, Volume 371, Issue 9619, Pages 1165 - 1172, 5 April 2008)

Da questo e da molti altri lavori di ricercatori in tutto il mondo (per esempio uno dei lavori sul legame con i tumori all'apparato riproduttivo: “Women with a history of violence had a 2.6-fold increased chance of diagnosis in later stages of breast, cervical, endometrial or ovarian cancer”, Modesitt, Obstet Gynecol., 2006) l'OMS⁽³⁶⁻³⁸⁾ ricava un elenco di malattie, fino agli estremi di morte e uccisione (Figura 6).



Figura 5. Elenco ONU/OMS delle violenze perpetrate sulla donne.

<p>FISICHE</p> <p>Lesioni addominali</p> <p>Lividi e frustate</p> <p>Sindromi da dolore cronico</p> <p>Disabilità</p> <p>Fibromialgie</p> <p>Fratture</p> <p>Disturbi gastrointestinali</p> <p>Sindrome dell'intestino irritabile</p> <p>Lacerazioni e abrasioni</p> <p>Danni oculari</p> <p>Funzione fisica ridotta</p>	<p>SESSUALI e RIPRODUTTIVE</p> <p>Disturbi ginecologici</p> <p>Sterilità</p> <p>Malattia infiammatoria pelvica</p> <p>Complicazioni della gravidanza / aborto spontaneo</p> <p>Malattie a trasmissione sessuale, HIV / AIDS</p> <p>Aborto in condizioni di rischio</p> <p>Gravidanze indesiderate</p> <p>Tumori dell'apparato riproduttivo</p>	<p>PSICOLOGICHE e COMPORTAMENTALI</p> <p>Abuso di alcool e droghe</p> <p>Depressione e ansia</p> <p>Disturbi di alimentazione e del sonno</p> <p>Sensi di vergogna e di colpa</p> <p>Fobie e attacchi di panico</p> <p>Inattività fisica</p> <p>Disturbo da stress post-traumatico</p> <p>Comportamento suicida e autolesionista</p>	<p>CONSEGUENZE MORTALI</p> <p>Mortalità legata all'AIDS</p> <p>Mortalità materna</p> <p>Omicidio</p> <p>Suicidio</p>
---	---	---	---

Figura 6. Elenco di malattie determinate da violenza fisica e/o sessuale, OMS.

Un problema non solo del Terzo Mondo.

Tutti gli studi OMS e ONU confermano che la violenza contro le donne è presente in TUTTI I PAESI DEL MONDO e interessa trasversalmente ogni strato sociale.

Stimano che a livello mondiale una donna su 3 sia stata picchiata o abusata sessualmente e una su 4 sia stata vittima di qualche forma di violenza durante la gravidanza^(37, 38).

Queste stime trasformate in numeri diventano cifre difficili anche solo da pensare; e più volte le ho controllate sui documenti ufficiali OMS, rendendomi poi conto che se quando la stessa Organizzazione dice che nel mondo ci sono 350 milioni di persone con diabete e che saranno il doppio non sento il bisogno di controllare questo è uno dei sintomi del problema, perché significa che non lo conosco abbastanza. Comunque non sono stime ma dati dei sistemi di giudiziari a dirci che quando viene uccisa una donna nel 50% dei casi il colpevole è il partner o un ex partner, solo nel 10% dei casi un estraneo, in mezzo ci sono altri famigliari e conoscenti.

Un problema che investe in pieno anche l'occidente, con percentuali rilevanti (dati da vari studi di WHO e ONU) di donne che subiscono violenza fisica da partner (20% Svizzera, 25% GB, 29% Canada, 31% USA) e un 17% di americane vittime di violenza sessuale da partner che è un dato del Dipartimento di Giustizia Statunitense⁽³⁹⁾.

Una criticità su cui più volte si è espresso anche il Consiglio d'Europa (Dichiarazione del 2004: "Studi condotti in Dipartimenti di Emergenza rilevano che circa il 37 % delle lesioni traumatiche delle donne sono dovute a maltrattamenti da partner, la seconda causa di traumi dopo gli incidenti stradali") che nel 2010 stima su dati europei che la violenza domestica sia, nella fascia d'età tra i 15 e i 44 anni, la prima causa di invalidità e morte per le donne⁽⁴⁰⁾.

La violenza non risparmia la gravidanza e nemmeno l'Italia, dove come dati di popolazione abbiamo solo un'indagine ISTAT del 2006 condotta su 25000 donne, che riconferma un 31 % di vittime di violenza (11.2% in gravidanza), nel 70% dovuta a partner o ex, e che nel 90% dei casi non è stata denunciata per paura (di essere uccise), scarsa fiducia nelle istituzioni (di non ricevere protezione), vergogna, timore di non essere credute; motivazioni che assomigliano tantissimo a quelle delle vittime di mafia. A questo si aggiungono i dati rilevati da colleghi in vari servizi di assistenza sanitaria (dai P.S. ai servizi di gastroenterologia, ginecologia, psichiatria, e pediatria perché quando ci sono figli il problema diventa drammatico anche per loro)^(41, 42) da cui risulta che:

- le donne maltrattate rientrano tra il 22% e il 35% delle donne che richiedono assistenza in Pronto Soccorso per qualsiasi causa.
- rappresentano:
 - il 32% delle donne che accedono a una struttura di gastroenterologia per disturbi cronici
 - il 25% delle donne che tentano il suicidio
 - il 23% delle donne incinte con parto prematuro
 - tra il 45% e il 59% delle madri di bambini abusati.
 - i mariti/compagni violenti sono anche nel 40-60% dei casi padri violenti.

Poi ci sono i dati del Viminale, pubblici solo quelli del 2008, 5.063 casi di violenza sessuale accertati nel nostro paese, al 60.9 % commessi da italiani.

E i dati 2011 sugli omicidi, con 127 donne uccise per motivi di genere. Una donna ogni 2.6 giorni. Uccise da mariti, conviventi, ex partner.

Il recente Report 2012 del Centro Antiviolenza di Torino Telefono Rosa,⁽⁴³⁾ su 537 donne che si sono rivolte a loro nel 2011, amplifica quelle percentuali: 4 violenze su 5 sono commesse da partner/ex partner (83% e al 90 % dentro le mura domestiche) 1 su 100 da

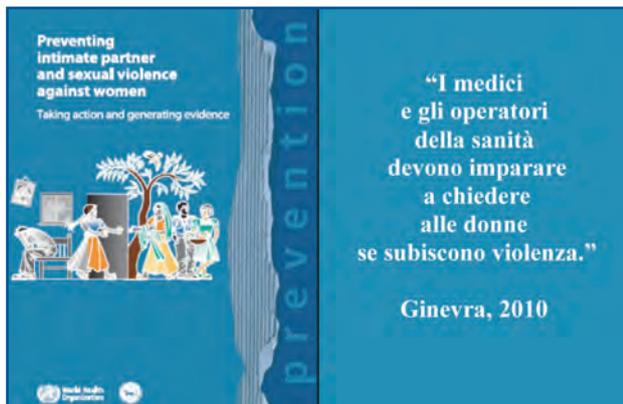


Figura 7. Documento WHO, "Preventing intimate partner and sexual violence against women", 2010.

estranei. E ci fornisce anche informazioni sulle persone coinvolte. Le donne: italiane (75.3%), per lo più con figli (79.6%) disoccupate 1 su 4 ma anche appartenenti a ceti medi e superiori (10% e 2.2%). Gli uomini: italiani (81.5%) non tanto disoccupati (13.5%) con un 18 % di imprenditori, dirigenti e liberi professionisti.

A dimostrazione di quanto trasversale sia il problema, e giustamente l'OMS sottolinea che riguarda chiunque lavori in sanità.

Perché la Violenza di genere in tutte le sue forme è endemica in tutto il mondo, attraversa tutte le etnie, tutte le religioni, tutte le linee educative e socio-economiche; e non è, come è evidente, dovuta a problemi innati del sesso maschile, ma non è nemmeno come così spesso viene detto: una questione culturale.

È una questione di POTERE



Figura 8. Dichiarazione WHO 2011 sulla violenza degli uomini contro le donne come conseguenza dell'iniqua distribuzione di potere tra i generi.

Che come in una piramide rovesciata scende dalla struttura dello Stato, della Società, alla comunità, alle relazioni, al comportamento singolo; è questa la freccia di processo.⁽⁴⁴⁾

È il potere senza efficaci contrappesi il terreno della violenza. Sempre, anche quando nelle mani delle donne, dagli abusi dell'Impero Coloniale della Regina Vittoria agli abusi delle soldatesse americane in Iraq.

Ed è per questo che nascono i diritti, per controllare il potere, per ridurne l'arbitrio, ma per affermarsi, per non essere solo parole, i diritti devono essere sentiti da tutti: *da tutti gli uomini e da tutte le donne, anche quando non sono vittime di iniquità.*

E i tanti uomini e le tante donne delle Organizzazioni internazionali che si sono così spesi negli ultimi vent'anni su questo problema, con Convenzioni, Atti e documenti⁽⁴⁵⁾, nel 2011 elaborano 150 pagine di linee guida per gli Stati e i Settori Sanitari con al centro il concetto che l'unico efficace contrasto possibile è il riequilibrio dei poteri.



Figura 9. Linee guida per gli Stati e i Settori Sanitari: "Human rights and gender equality in health sector strategies: how to assess policy coherence", 2011, WHO e Alto Commissariato ONU per i Diritti Umani.

Empowerment delle donne perché se sono più indipendenti saranno meno facilmente vittime e "immetterle nella corrente principale"^(44, 45) di ogni aspetto della vita, per contrastare l'iniquità anche degli Stati, perché un Parlamento può considerare i dati visti come un'enorme emergenza di pubblica sicurezza, oppure vederne altre.

Ed è solo aumentando, anche numericamente, il peso delle donne ovunque, nella politica, nell'economia, in tutte le forme della Società, che si può veramente incidere su ciò che a livello del singolo viene poi definito "un fatto culturale".

Una larga sezione delle Linee Guida è dedicata al mondo sanitario come forza importante di contrasto alle disuguaglianze e alle discriminazioni: "The scope of the current tool is focused on health sector strategies... with respect to gender equality and human rights...".

Perché negli anni il concetto di Diritto di Salute viene ripensato, sia per gli uomini che per le donne, alla luce dell'Equità⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾, non solo "benessere psico-fisico" ma, concretamente, ciò che permette alle persone di vivere. Da A. Sen: "... nella prospettiva delle capacità umane - capability -, cioè ciò che le persone sono effettivamente in grado di essere e di fare e che devono essere accresciute. Non cure uguali per tutti, ma cure tali per cui tutti possano avere uguali possibilità di godere di buona salute".



Figura 10. Inno a Iside. III-IV Secolo a.C. rinvenuto a Nag Hammadi, Egitto.

Così come il concetto di Sviluppo che, oltre a Pil e reddito, significa anche la libertà di avere una vita dignitosa e la possibilità di avere speranze per il futuro, in cui le donne sono cruciali^(46,49,50) perché, se non sono donne mancanti, sono un potente elemento di sviluppo oltre che per sé e per i propri figli per tutta la comunità.

Amartya Sen, *Lo Sviluppo è Libertà*⁽⁵⁰⁾: La strada per un equo sviluppo economico e sociale passa necessariamente attraverso il ruolo attivo delle donne e il loro benessere, indissolubilmente intrecciati...

"Quando le donne stanno bene, tutto il mondo sta meglio".

Sen è un grande uomo, ancora una volta un uomo, che si impegna contro le ingiustizie e ha fiducia in un mondo in cui alla complessità maschile a cui dobbiamo cose straordinarie, come i Diritti, non sia sottratta ma sia sommata la complessità femminile, descritta, per finire con Iside come abbiamo iniziato, in lei, in una Dea, con queste parole 2400 anni fa (Figura 10).

BIBLIOGRAFIA

1. Ange Pierre Leca, *La Médecine égyptienne au temps des Pharaons*, éd. Dacosta, Paris, 1992 (Isbn 2-851-28-029-5).
2. Robert Graves, *I Miti Greci*, 1954, Longanesi (collana Il Cammeo. Miti).

3. Richard-Alain Jean, *À propos des objets égyptiens conservés du musée d'Histoire de la Médecine*, éd. Université René Descartes - Paris V, coll. Musée d'Histoire de la Médecine de Paris, Paris, 1999 (ISBN 2-9508470-3-X).
4. Bruno Halioua, *La médecine au temps des Pharaons*, éd. Liana Levi, coll. Histoire lieu, Paris, 2002 (ISBN 2-867-46-306-8).
5. <http://www.iep.utm.edu/avicenna/>.
6. Stefano Pellicanò, *le Donne nella storia della Medicina e nella Società*, 2011, Crotone, Calzone Editore.
7. http://it.wikipedia.org/wiki/Merit_Ptah.
8. Karl Praechter, *Hypatia in «Real Enzyklopädie der Altertums»*, IX, Stuttgart 1914.
9. Peter Dronke, *Donne e cultura nel Medioevo*, Milano, Il saggiatore, 1986.
10. <http://saamaya.blogspot.it/2008/12/trotula-la-prima-donna-medico-della.html>.
11. Tommasina Soraci. *Christine De Pizan (1364-1430). Una città delle donne di ieri e di oggi. Soroptimist*, Terni 2011. <http://www.noidonne.org/blog.php?ID=01564>.
12. *Donne che curano: per un'ontologia medica*, Tesi di Laurea in Filosofia della Medicina, Giulia Pedrotti, 17/12/2007. www.artedelneuro-training.it/1/upload/donne_che_curano_pedrotti.pdf.
13. "Institoris: il martello delle streghe", in *Storia della Stregoneria*, di Giordano Berti, Mondadori, Milano 2010, pp. 98-105. <http://www.alateus.it/streghe.htm>.
14. <http://www.alateus.it/streghe.htm>.
15. Sforza Pallavicino (kardinaal). *Istoria del Concilio di Trento*. Giuseppe Marelli, Milano 1745.
16. Raimondo G Russo. *La medicina nell'alto Medioevo*, 1974 <http://www.mondimedievali.net/medicina/altomedioevo20.htm>.

17. Marina Gazzini. Ospedali nell'Italia Medioevale. Firenze University press 2012. <http://www.repertorio.retimeievali.it/>.
18. Hiraio M. "The Art of Nursing" by Florence Nightingale, published by Claud Morris Books Limited and printed in 1946, which is considered a draft of "Notes on Nursing". Nihon Ishigaku Zasshi. 2000 Jun;46(2):255-46.
19. Giosuè Musca, La nascita del parlamento nell'Inghilterra medievale, Nuova Biblioteca Dedalo, 1994, pp. 43-96.
20. Georg Jellinek, La dichiarazione dei diritti dell'uomo e del cittadino, Giuffrè, Milano, 2002, Isbn 88-14-09400-4.
21. Chiara Saraceno, Femminismo, Enciclopedia del Novecento (1998) [www.treccani.it/enciclopedia/femminismo_\(Enciclopedia_Novecento\)/](http://www.treccani.it/enciclopedia/femminismo_(Enciclopedia_Novecento)/).
22. Il liberalismo e il suo sviluppo nel corso del XIX e XX secolo www.fcasi.wnet.it/weblogs/getdata.php?id=542.
23. John Stuart Mill, "On Liberty", <http://www.victorianweb.org/philosophy/mill/ten/contents.html>.
24. Salvatore Morelli, La donna e la scienza o la soluzione del problema sociale, 1861, <http://www.salvatoremorelli.org/biografia.html>.
25. http://it.wikipedia.org/wiki/Dichiarazione_universale_dei_diritti_umani.
26. <http://www.leggioggi.it/2011/10/08/premio-nobel-per-la-pace-2011-a-tre-donne-africane/>.
27. <http://www2.rgu.ac.uk/publicpolicy/introduction/historyf.htm>.
28. Fulvio Conti, Gianni Silei. Breve storia dello Stato sociale. Carocci, Roma 2005.
29. Gavino Maciocco, Evoluzione storica del diritto alla salute, 29 ottobre 2010, http://omceoasta.altervista.org/News2010/Novembre/Libro%20del%20centenario/Libro_100_anni__03_Maciocco.pdf.
30. McGillivray, M., Dutta, I. and Markova, (Australian Centre of Economic Research on health-ACERH) 17 Mar 2009, Health inequality and deprivation, Health Econ., 18: S1-S12. doi: 10.1002/hec.1456.
31. United Nations: 100.000.000 women missing in Asia, The United Nations Development Program Report: Asia-Pacific Human Development Report, Power, Voice and Rights. A Turning Point for Gender Equality in Asia and the Pacific.
32. "More than 100 Million Women Are missing" An article by Amartya Sen from The New York Review of Books, December 20, 1990. ucatlus.ucsc.edu/gender/Sen100M.html.
33. Antonella Rondinone, Donne mancanti. Un'analisi geografica del disequilibrio di genere in India. www.fupress.com/Archivio/pdf%5C2367.pdf.
34. Guilmo, Christophe Z. (2009). "The sex Ratio Transition in Asia". www.ceped.org/IMG/pdf/ceped_wp05.pdf.
35. World Development Report 2012: Gender Equality and Development, World Bank econ.worldbank.org/.../EXTWDR2012/0...contentMDK:22999750~pagePK.
36. Who, World report on violence and health, 2002. www.who.int/violence.../violence/world_report/en/index.html.
37. Who, Multi-country Study on Women's Health and Domestic Violence against Women, 2005. www.who.int/gender/violence/multicountry/en/.
38. Preventing intimate partner and sexual violence against women, World Health Organization 2010. whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241564007_eng.pdf.
39. "Female victims of Violence", U.S. Department of Justice, Office of Justice Programs. Bureau of Justice Statistics, September 2009. bjs.ojp.usdoj.gov/content/pub/pdf/fvv.pdf.
40. Risoluzione del Parlamento Europeo del 5 aprile 2011 sulle priorità e sulla definizione di un nuovo quadro politico dell'UE in materia di lotta alla violenza contro le donne.
41. Ministero della Salute, 8 marzo 2007, Verso un piano di azioni per la promozione e la tutela della salute delle donne e dei bambini. www.salute.gov.it/saluteDonna/archivioDocumentiSaluteDonna.jsp?.
42. Report "La violenza contro le donne: un potente fattore di rischio per la salute" Corso ASL Napoli 1, U.O. di Psicologia Clinica, 2004.
43. Annual Report 2011, Telefono Rosa, 8 marzo 2012, Torino. telefonorosa.altervista.org/homepage.htm.
44. Human rights and gender equality in health sector strategies: how to assess policy coherence. whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241564083_eng.pdf.
45. United Nations, Progress of the World's Women 2011-2012, In Pursuit of Justice, progress.unwomen.org/.
46. United Nations Development Programme, Millennium Development goals for 2015, Promote gender equality and empower women. <http://www.undp.org/content/undp/en/home/our-work/womenempowerment/overview.html>.
47. http://www.millenniumcampaign.it/mc_08/pdf/Obiettividel-Millennio_DirittiUmani.pdf.
48. Amartya Sen, Saggio: Uguali e diversi davanti alla salute, www.caffeeuropa.it/attualita/40sen.html.
49. Risoluzione del Parlamento europeo dell'8 marzo 2011 sulla parità tra donne e uomini, lavoro e sviluppo.
50. Amartya Sen, Lo sviluppo è libertà (Mondadori - Milano 2000).



Prevalenza del diabete gestazionale con i nuovi criteri diagnostici



E. Lacaria¹, C. Sannino², V. Resi¹, A. Ghio¹, L. Volpe¹, S. Del Prato¹, G. Di Cianni², A. Bertolotto¹
el.85@hotmail.it

¹ Dipartimento di Endocrinologia e Metabolismo, Università di Pisa; ² U.O.C. Diabetologia e Malattie del Metabolismo, Azienda USL6 di Livorno

Parole chiave: Prevalenza GDM, Diabete gestazionale, Criteri IADPSG, HAPO Study

Key words: GDM prevalence, Gestational diabetes, IADPSG criteria, HAPO Study

Il Giornale di AMD, 2012;15:164-166

Riassunto

La Conferenza Nazionale di Consenso per il Diabete Gestazionale (DG) del Marzo 2010 ha stabilito l'applicazione in Italia dello screening universale mediante i criteri dell'International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG). Scopo di questo lavoro è stato valutare, nella nostra popolazione, la prevalenza del DG utilizzando tali criteri e osservare come questa vari rispetto a quella stimata nello stesso ambito territoriale, con la precedente procedura di screening.

660 donne in gravidanza sono state sottoposte a screening per DG secondo le raccomandazioni IADPSG. Il DG è stato diagnosticato nel 2,7% con una glicemia a digiuno alla prima visita in gravidanza ≥ 92 mg/dl. Il restante 97,3% ha eseguito carico orale di glucosio (OGTT): 17,9% hanno avuto diagnosi di DG mentre il 79,4% è risultato normotollerante. Il DG è stato quindi riscontrato nel 20,6% della popolazione totale.

Paragonando questi risultati con i dati epidemiologici ottenuti su una popolazione appartenente allo stesso ambito territoriale, con la precedente procedura di screening, si registra un incremento della prevalenza del DG del 136,8%, passando da 8,7% all'attuale 20,6%. Se consideriamo tuttavia che, con la vecchia procedura, il 6,7% delle donne presentava iperglicemia isolata in corso di OGTT, la percentuale di soggetti con alterazione del metabolismo glucidico in gravidanza passerebbe da 15,4% a 20,6%, con aumento della prevalenza del 33,8%.

I nuovi criteri diagnostici determinano un incremento della prevalenza del DG, che appare di minore entità se i risultati vengono confrontati con le diverse categorie di alterato metabolismo glucidico in gravidanza previste dallo screening precedente.

Summary

In March 2010, the IADPSG criteria for gestational diabetes (GDM) was accepted in Italy by the National Consensus Conference, and then applied in our country. However, to which extent they may affect the estimate of GDM prevalence remains not yet established. We have, then, compared estimates of GDM prevalence as calculated by the new and old diagnostic criteria in the Italian population.

We studied 660 pregnant women according to IADPSG criteria. Early diagnosis was made by fasting plasma glucose in 2.7% while the remaining 97.3% underwent a 2h-OGTT (75 g) yielding GDM diagnosis in 17.9% and normal glucose tolerance in 79.4%. Therefore, total GDM prevalence was 20.6%. When compared to historic prevalence within the same region, the use of the new diagnostic criteria resulted in a significant increase of the prevalence of GDM from 8.7% to 20.6% (+136.8%).

With the previous procedure, 6.7% of women in the population had an impaired glucose tolerance during OGTT and, in our center, they were monitored in the same way as women with gestational diabetes. Adding this percentage to the total prevalence calculated, the percentage of subjects with impaired glucose metabolism during pregnancy would be 15.4% compared to 20.6% which is an increase in prevalence of 33.8%.

The new diagnostic criteria has led to an increase in the prevalence of gestational diabetes, but this is minor if the results are compared to the different categories of impaired glucose metabolism in pregnancy diagnosed by previous screening procedure.

Premessa

Introduzione. Il Diabete Gestazionale (DG), classicamente definito come "alterazione del metabolismo glucidico di entità variabile, ad insorgenza o primo riconoscimento in gravidanza" rappresenta l'alterazione metabolica più comune in gravidanza, con una frequenza variabile dal 2% al 14% in base ai diversi criteri diagnostici utilizzati e alle diverse popolazioni valutate. Se non riconosciuto e adeguatamente trattato, si associa ad una elevata morbilità materno-fetale, legata soprattutto all'eccessiva crescita del feto; frequenti sono infatti i nati macrosomici, i parti pretermine e i tagli cesarei associati a questa patologia⁽¹⁾.

Per anni non vi è stato unanime consenso sui criteri per lo screening e la diagnosi del diabete gestazionale che ancora oggi rappresenta un argomento controverso. Non esiste infatti un accordo internazionale rispetto alla diagnosi di diabete gestazionale, sia riguardo alla quantità di glucosio da utilizzare (75 o 100 gr) durante la curva da carico orale, sia riguardo ai valori soglia ed al numero di valori fuori soglia richiesti per poter fare diagnosi (Tabella 1). Queste divergenze derivano soprattutto dall'assenza di una chiara evidenza degli effetti sul feto di una iperglicemia di grado moderato in gravidanza.

In questo contesto nel 1998 è stato disegnato uno studio osservazionale, l' HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome) Study, condotto in cieco su 25 000 donne in 15 centri distribuiti nelle varie nazioni del mondo, che ha messo in evidenza una relazione lineare tra i livelli di glicemia registrati a digiuno e dopo 1 e 2 ore dal carico ora-

Tabella 1. Criteri diagnostici per la diagnosi di DG secondo le Associazioni Scientifiche.

Società/Organismo scientifico	Carico di glucosio	N° valori elevati richiesti	Glicemia a digiuno	Glicemia dopo 1 ora	Glicemia dopo 2 ore
IADPSG International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group	75 g	3 1	5.1 mmol/l 90 mg/dl	10 mmol/l 180 mg/dl	8.5 mmol/l 153 mg/dl
WHO World Health Organization	75 g	3 1	7.0 mmol/l 126 mg/dl		7.8 mmol/l 140 mg/dl
ADA American Diabetes Association*	100 g	3 2	5.3 mmol/l 95 mg/dl	10 mmol/l 180 mg/dl	8.6 mmol/l 155 mg/dl
ADIPS Australasian Diabetes in Pregnancy Society	75 g	3 1	5.5 mmol/l 100 mg/dl		8.0 mmol/l 144 mg/dl
CDA Canadian Diabetes Association	75 g	3 1	5.3 mmol/l 95 mg/dl	10.6 mmol/l 190 mg/dl	8.9 mmol/l 160 mg/dl
EASD European Association for the Study of Diabetes	75 g	3 1	6.0 mmol/l 108 mg/dl		9.0 mmol/l 162 mg/dl
NZSSD New Zealand Society for the Study of Diabetes	75 g	3 1	5.5 mmol/l 100 mg/dl		9.0 mmol/l 162 mg/dl

* Nell'autunno 2010 l'ADA ha adottato i criteri dell'IADPSG.

le con 75 grammi di glucosio e l'aumento della frequenza degli outcomes primari e secondari avversi, fra cui il peso del neonato superiore al 90° percentile, l'ipoglicemia neonatale, il taglio cesareo e il livello di C-peptide nel cordone ombelicale (segno di iperinsulinemia fetale). Tale relazione si realizza a tutti i livelli di glicemia senza alcuna soglia specifica. Le conseguenze cliniche non sono immediatamente evidenti, ma l'HAPO Study ha messo in evidenza che anche livelli più bassi di iperglicemia sono associati ad esiti avversi della gravidanza; tale posizione non è stata tuttavia riconosciuta dall'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Sulla base dei risultati dell'HAPO Study, i livelli di glicemia che permettono la diagnosi di diabete gestazionale sono diversi rispetto a quelli dell'OMS: più bassi per quanto riguarda la glicemia a digiuno (5.1 mmol/l (90 mg/dl) vs 7.0 mmol/l (126 mg/dl) e più elevati due ore dopo il carico orale di glucosio (8.5 mmol/l 153 mg/dl) vs 7.8 mmol/l (140 mg/dl). Inoltre la glicemia un'ora dopo il carico orale (non considerata dall'OMS) può essere sufficiente a porre diagnosi di diabete gestazionale quando ≥ 10 mmol/l (≥ 180 mg/dl).

L'International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG), nel Giugno 2008 ha organizzato a Pasadena (USA) una "International Workshop Conference on Gestational Diabetes - Diagnosis and Classification" in cui sono stati analizzati i risultati dello studio HAPO e di altri studi pubblicati sull'argomento, per stabilire i nuovi criteri di screening e diagnosi del diabete gestazionale. Successivamente il Consensus Panel del IADPSG, sulla base dei risultati della Consensus di Pasadena, ha pubblicato le nuove proposte in materia di screening e diagnosi di diabete gestazionale⁽²⁾.

I criteri proposti dall'IADPSG⁽³⁾ sono stati condivisi dal-

la Conferenza Nazionale di Consenso per lo screening e la diagnosi del DG, convocata dal Gruppo di Studio "Diabete e Gravidanza" SID-AMD nel Marzo 2010, che li ha giudicati idonei e applicabili nel nostro territorio nazionale.

Scopo. Non è stato ancora chiaramente definito l'impatto epidemiologico delle nuove raccomandazioni, pertanto, lo scopo di questo lavoro è stato quello di valutare, nella nostra popolazione, la prevalenza del DG a pochi mesi di distanza dall'applicazione delle nuove linee guida ed in seconda battuta, di confrontare questi risultati con i dati epidemiologici ottenuti con i precedenti criteri diagnostici in donne residenti nello stesso ambito territoriale.

Soggetti e metodi. Abbiamo studiato tutte le donne in gravidanza progressivamente afferite a quattro punti prelievo di due città della regione Toscana (Pisa e Livorno) da Luglio 2010 a Gennaio 2011. In accordo con le attuali raccomandazioni le gestanti sono state valutate alla prima visita in gravidanza mediante la determinazione della glicemia plasmatica a digiuno. Se il valore della glicemia risultava ≥ 92 mg/dl (5,1mmol/l) e < 126 mg/dl (7,0mmol/l) veniva posta diagnosi di DG. Se la glicemia a digiuno alla prima visita era < 92 mg/dl e/o senza precedente diagnosi di diabete manifesto, indipendentemente dalla presenza di eventuali fattori di rischio per DG, veniva eseguito OGTT con 75gr di glucosio tra la 24° e la 28° settimana di gestazione con prelievi venosi ai tempi 0', 60' e 120' per la determinazione della glicemia su plasma. La diagnosi di DG veniva posta quando uno o più valori risultavano uguali o superiori a quelli soglia: glicemia a digiuno ≥ 92 mg/dl (5,1mmol/l), glicemia a 1 ora ≥ 180 mg/dl (10,0mmol/l), glicemia a 2 ore ≥ 153 mg/dl (8,5mmol/l).

Le analisi statistiche sono state eseguite mediante programma Statview SE (SAS institute, Cary NC) utilizzando appropriatamente il test di Student e il test χ^2 .

I dati sono stati presentati come percentuali o media \pm deviazione standard (SD) e tutti i confronti statistici sono stati considerati significativi per $p < 0,005$.

Risultati: Durante il periodo dello studio abbiamo reclutato 660 donne in gravidanza: età media $33,5 \pm 5,2$ anni; familiarità per diabete 18,5%; primipare 58,1%; IMC pre-gravidico $23 \pm 3,9$ Kg/m² (Tabella 2).

In 18 casi (2,7%) è stata posta diagnosi di DG con un valore di glicemia a digiuno (FPG) ≥ 92 mg/dl prima della 24[°] settimana gestazionale. Le altre 642 donne (97,3%) hanno eseguito un carico orale di glucosio (OGTT) tra la 24[°] e la 28[°] settimana: 118 (17,9%) hanno avuto diagnosi di DG mentre le rimanenti 524 (79,4%) sono risultate normotolleranti (NTG). Il DG è

Tabella 2. Caratteristiche cliniche ($M \pm DS$, %, N°.range).

	Donne sottoposte a screening secondo le nuove linee guida (2010-2011)	Donne sottoposte a screening secondo le linee guida ADA (1995-2001) ⁽⁴⁾
Casi N°	660	3950
Prevalenza DG (%)	20,6	8,7
Età (anni) $M \pm DS$ (range)	$33,5 \pm 5,2$ (17- 46)	$31,1 \pm 4,7$ (15 - 50)
Familiarità per diabete (%)	18,5 (n=120)	18 (n=715)
Primipare N. (%)	379 (58,1)	2215 (56,1)
Peso pregravidico $M \pm DS$ (kg) (range)	$62,3 \pm 11,2$ (40-123)	$60,8 \pm 10,7$ (38,5-122)
Altezza (m)	$1,64 \pm 0,06$	$1,64 \pm 0,06$
IMC pregravidico M (Kg/m ²) (range)	$23 \pm 3,9$ (15,1-41,8)	$22,5 \pm 3,7$ (15,6-48,8)

stato quindi riscontrato in un totale di 136 casi (20,6%).

Le donne con DG, rispetto alle donne NTG, presentavano una familiarità per diabete e un IMC significativamente maggiore (26,9% vs 16,3%, $p < 0,0049$; $24,7 \pm 4,5$ Kg/m² vs $22,6 \pm 3,6$ Kg/m², $p < 0,0001$; rispettivamente). Non si sono evidenziate differenze per quanto riguarda età ($34,2 \pm 5,1$ vs $33,3 \pm 5,2$ anni) e parità (primipare 56,5% vs 58,5%).

Abbiamo quindi paragonato questi risultati con i dati epidemiologici ottenuti su una popolazione di donne residenti nello stesso ambito territoriale, con la precedente procedura di screening⁽⁴⁾: N: 3950 donne; età media $31,1 \pm 4,7$ anni; familiarità per diabete 18,1%; primipare 56,1%; IMC pre-gravidico $22,5 \pm 3,7$ Kg/m² (Tabella 1).

Dal confronto di questi dati è stato registrato un incremento della prevalenza del DG pari al 136,8%, passando da un 8,7% all'attuale 20,6%.

Con la precedente procedura, il 6,7% delle donne appartenenti a quella coorte presentava un'iperglicemia isolata in corso di OGTT e, nel nostro centro, veniva pertanto sottoposta a monitoraggio metabolico al pari dei casi con DG. Aggiungendo tale percentuale al totale della prevalenza calcolata, la percentuale dei soggetti con alterazione del metabolismo glucidico in gravidanza risulterebbe del

15,4% vs l'attuale 20,6%, con un aumento della prevalenza pari al 33,8%.

Conclusioni: I nostri dati, seppur preliminari, mostrano come i nuovi criteri diagnostici abbiano portato ad un incremento della prevalenza del DG, che tuttavia appare di minore entità se i risultati vengono confrontati con le diverse categorie di alterato metabolismo glucidico in gravidanza previste dalla precedente procedura di screening. L'impatto della diagnosi mediante FPG prima della 24[°] settimana gestazionale è risultato significativo. Rimane da valutare se questa maggiore accuratezza diagnostica raccomandata dall'IADPSG che implica un forte impegno di risorse per trattare le donne con gradi lievi e moderati di iperglicemia si traduce in un miglioramento degli outcomes materno-fetali.

Al momento esistono due studi controllati che hanno esaminato i vantaggi del trattamento di gradi lievi di iperglicemia in gravidanza: l'Austarlian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women⁽⁵⁾ ed il Multicenter, Randomized Trial of treatment for mild GDM⁽⁶⁾ che ha un disegno analogo ma utilizza differenti livelli soglia di glicemia. Entrambi gli studi hanno utilizzato come criterio diagnostico la glicemia post carico ed hanno evidenziato: il primo una significativa riduzione degli esiti neonatali avversi nel gruppo di trattamento e il secondo differenze clinicamente significative riguardanti la riduzione del peso alla nascita, la frequenza di macrosomia, della distocia di spalla e del numero dei tagli cesarei, e la riduzione dei casi di pre-eclampsia e ipertensione arteriosa rispetto ai controlli.

Nonostante le raccomandazioni dell'IADPSG siano basate su importanti ricerche epidemiologiche e supportate da due recenti trial randomizzati d'intervento, che peraltro hanno utilizzato criteri meno restrittivi ed ignorato la glicemia a digiuno come criterio diagnostico, sono necessari ulteriori studi per evidenziare le implicazioni cliniche e la valutazione dei costi-benefici di queste raccomandazioni.

BIBLIOGRAFIA

- Jovanovic L, Pettitt DJ. Gestational diabetes mellitus. JAMA 286:2516-8, 2001.
- HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med 358:1991-2002, 2008.
- International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. Diabetes Care 33:676-82, 2010.
- Di Cianni G, Volpe L, Lencioni C, Miccoli R, Cucurru I, Ghio A et al. Diabetes Res Clin Pract 62:131-7, 2003.
- Crowter CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS et al. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. N Engl J Med 352:2477-86, 2005.
- Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. N Engl J 361:1339-48, 2009.

Ruolo della dieta nella patogenesi del diabete mellito di tipo 2: un'indagine esplorativa sulla popolazione cosentina



C. Alessandro^{1,2}, A. Santoro¹, G. Grossi²

claudia.alessandro@tiscali.it

¹ Dipartimento Farmaco-Biologico, Università della Calabria, Arcavacata di Rende (CS); ² Servizio di Diabetologia e Malattie Metaboliche, Ospedale San Francesco di Paola, Paola (CS).

Parole chiave: Diabete mellito di tipo 2, Epidemiologia nutrizionale, Abitudini alimentari, Indagine esplorativa, Prevenzione.

Key words: Type 2 diabetes, Nutritional epidemiology, Eating habits, Exploratory surveying, Disease prevention

Il Giornale di AMD, 2012;15:167-173

Riassunto

Gli studi di epidemiologia nutrizionale mirano ad identificare i fattori epidemiogeni direttamente coinvolti nella patogenesi delle malattie cronico-degenerative come le malattie cardiovascolari, l'ipertensione arteriosa, il diabete mellito di tipo II, ed i tumori, per le quali è ad oggi confermata l'eziologia alimentare. Tali studi, pertanto, rappresentano un ottimo strumento per lo sviluppo di approcci utili alla prevenzione primaria nei soggetti ritenuti ad alto rischio.

Le indagini sui consumi alimentari, infatti, si basano sui metodi di rilevazione dello stato nutrizionale, strumenti indispensabili per la pianificazione della prevenzione primaria di queste patologie ad eziologia alimentare.

In questo lavoro, l'indagine sulle abitudini alimentari e sullo stile di vita è stata eseguita su un campione della provincia cosentina, mediante un questionario di frequenza alimentare, sottoposto a 116 soggetti, intervistati presso il Servizio di Diabetologia e Malattie Metaboliche dell'Ospedale San Francesco di Paola.

I risultati sono stati ottenuti utilizzando il modello di regressione logistica non-lineare (Odds Ratio), che ha permesso di verificare la probabilità di sviluppare la malattia in base alla composizione della dieta dei soggetti sottoposti ad intervista diretta. In primo luogo, l'analisi statistica conferma per il campione analizzato quanto riportato in letteratura e, pertanto, la concordanza dei dati convalida lo studio effettuato.

Summary

Nutritional epidemiology studies aim to identify factors directly involved in the pathogenesis of chronic degenerative diseases such as cardiovascular disease, hypertension, the Type II Diabetes, and cancer, for the onset of which, to date, involvement of food and diet is confirmed. These studies, therefore, represent an excellent tool for the development of useful approaches to primary prevention in patients considered at high risk.

Investigations on food consumption, in fact, are based on methods of detection of nutritional state and nutritional habits, essential tools for planning primary prevention of diet-dependent diseases.

In this work, analysis on eating and lifestyle habits has been performed on a subset of population of Cosenza province, using a food frequency questionnaire, submitted to 116 subjects interviewed at the Diabetes and Metabolic Diseases of the San Francis Hospital of Paola.

The results were obtained using the model of non-linear logistic regression (Odds Ratio), which allowed us to verify the proba-

bility of developing the disease based on the subjects' diet composition. First, the statistical analysis confirms data reported in the literature and, therefore, the correlation of the data corroborates this study.

Introduzione

È ormai ampiamente riconosciuto nella cultura medica che incidenza e prevalenza del diabete mellito di tipo 2 (DM2) sono destinate ad aumentare, in conseguenza dei cambiamenti delle abitudini di vita della popolazione mondiale⁽¹⁾. L'insorgenza del DM2 è, infatti, strettamente correlata all'obesità, alla vita sedentaria, allo stress e a fattori ereditari. I fattori di rischio d'insorgenza ad oggi riconosciuti sono rappresentati dall'età superiore ai 40 anni, da una condizione di sovrappeso (BMI>25 kg/m²), dall'inattività fisica, da parenti di primo grado diabetici, dall'ipertensione arteriosa (>140/90 mmHg), dai livelli di colesterolemia HDL< 35mg/dl, dall'ipertrigliceridemia >250 mg/dl⁽²⁻¹⁰⁾.

In base a dati ISTAT, l'incidenza media riferita al 2005 è pari al 2-5% in Europa, al 7% in Africa, al 19% nei paesi sud asiatici, al 23% in America del nord, al 39% nell'est asiatico ed al 43% in Australia ed Oceania, ma entro il 2025 è previsto un aumento del 20% in Europa, compresa l'Italia, del 50% in America e del 100% in Asia e sud Africa⁽³⁾.

L'epidemiologia nutrizionale⁽¹¹⁻¹⁵⁾, infatti, mediante diverse tipologie di studio, mira ad identificare i fattori epidemiogeni direttamente coinvolti nel meccanismo patogenetico delle malattie cronico-degenerative, quali le malattie cardiovascolari (MCV), l'ipertensione arteriosa, il DM2, ed i tumori; tali fattori ad oggi sono riconosciuti principalmente in una dieta particolarmente abbondante in calorie caratterizzata da un eccessivo consumo di grassi saturi e colesterolo, di sale e di zuccheri semplici, e da un ridotto apporto di fibre; anche la dipendenza dal fumo di sigaretta e il consumo di alcol al di sopra delle quantità consigliate nell'ambito di una

sana alimentazione sono annoverati tra i fattori di rischio^(12,13).

Negli ultimi vent'anni gli studi epidemiologici sui consumi alimentari stanno ricoprendo un ruolo fondamentale. La migliorata disponibilità di nutrienti, le migliorate condizioni igieniche, insieme alla disponibilità di molti farmaci e la scomparsa pressoché totale della malnutrizione ha contribuito all'allungamento della vita media sia per gli uomini che per le donne. Queste condizioni di migliorato benessere sono alla base dello squilibrio derivato dall'eccessiva alimentazione e dal ridotto dispendio calorico e sta provocando l'aumento di condizioni come obesità, diabete, malattie cardiovascolari e tumori, definite appunto malattie del "benessere"⁽¹³⁾.

Diversi studi hanno evidenziato il ruolo dell'alimentazione nell'insorgenza delle malattie cardiovascolari (MCV), dell'ipertensione arteriosa, dei tumori⁽¹⁶⁻¹⁹⁾; riguardo il DM2, molti studi di coorte tra cui il "Finnish Diabetes Prevention Study" (FDPS) e il "Diabetes Prevention Program Research Group" (DPPRG) confermano come l'insorgenza di tale patologia dipenda molto dallo stile di vita e dalle abitudini alimentari tanto in Finlandia che negli USA: infatti, la riduzione del 5% del peso, lo svolgimento di attività fisica per almeno 30 minuti al giorno, l'alimentazione con meno del 30% di grassi, soprattutto con meno del 10% di grassi saturi ed il consumo di fibre superiore al 15% sono in grado di determinare la riduzione dell'incidenza di questa patologia⁽²⁰⁾.

Le indagini sui consumi alimentari si basano sui metodi di rilevazione dello stato nutrizionale, strumenti indispensabili per la pianificazione della prevenzione primaria delle patologie cronico-degenerative ad eziologia alimentare. Lo stato di nutrizione può essere valutato mediante metodi diretti, che mirano alla misurazione delle variabili umane, come composizione corporea, misure antropometriche e biochimico-cliniche, e mediante metodi indiretti, comprendenti le indagini sui consumi alimentari⁽²¹⁾.

La rilevazione dei consumi alimentari, ovvero la misura della dieta nel tempo, può essere eseguita utilizzando diversi metodi che, in base alla lunghezza del periodo di rilevazione, possono essere di breve (24hr dietary food record, peso degli alimenti)⁽²²⁻²⁴⁾, e di lungo periodo⁽²⁵⁻³⁰⁾; quest'ultimi consentono di valutare la qualità degli alimenti consumati in un tempo piuttosto lungo, mesi o anni, senza però valutare con precisione le quantità consumate. I questionari di frequenza alimentare (QFA) sono il principale metodo d'indagine utilizzato negli studi epidemiologici; essi permettono di ottenere una stima della dieta abituale in maniera rapida e poco costosa, non devono essere eseguiti necessariamente da un intervistatore qualificato e sono creati in un formato direttamente leggibile da computer che elabora i dati mediante software specifici. Il questionario è impostato secondo un formato prestampato, suddivisibile in tre sezioni: la prima contiene la lista di un

numero variabile di alimenti, costruita sulla base degli obiettivi dello studio e, per sua peculiarità, deve contenere alimenti consumati spesso e da un gran numero dei soggetti, così da rilevare sia quantità che modalità d'assunzione di nutrienti oggetto delle ipotesi dello studio; la seconda sezione riguarda la frequenza del consumo medio (o relativo ad uno specifico periodo di tempo), con domande a risposte multiple oppure aperte, lasciando la libertà all'intervistato in termini di frequenza; infine, la terza, non sempre presente, riguardante la misurazione delle porzioni, distinte in piccola, media e grande (in questo caso si parla di questionari di frequenza semi-quantitativi). Tuttavia, la presentazione in maniera prestampata limita la possibilità degli intervistati di fornire dettagli su alimenti non presenti nella lista, tecnologie di preparazione e le diverse combinazioni; per tale motivo, a fine questionario sono presenti campi liberi^(21,27).

Questo lavoro di natura epidemiologica ha lo scopo di studiare, mediante un'indagine esplorativa, la correlazione tra l'insorgenza del DM2 e le abitudini alimentari di un campione di popolazione della provincia cosentina.

Materiali e metodi

L'analisi statistica esplorativa sulle abitudini alimentari e sullo stile di vita nel campione in esame, ha avuto lo scopo di valutare la correlazione tra una sana alimentazione ed un corretto stile di vita e la prevenzione primaria del DM2 e di valutare l'efficacia di un intervento di educazione alimentare nel modificare il profilo di rischio della popolazione in esame.

Il campione di popolazione in esame è costituito da 116 soggetti adulti della città di Paola (CS), di cui 61 sani e 55 affetti da DM2, intervistati presso il reparto di *Diabetologia e Malattie Metaboliche* dell'*Ospedale San Francesco di Paola*, che sono stati sottoposti ad un questionario di frequenza alimentare. Il formato del questionario utilizzato può essere suddiviso in tre sezioni: 1) *informazioni generali*: sesso, anno di nascita, titolo di studio, professione, misure antropometriche, ecc; 2) *abitudini alimentari*: frequenza con cui ciascun intervistato consuma le principali tipologie di alimenti nei pasti principali (colazione, pranzo e cena) e spuntino di metà mattina; 3) *patologie*: esplora eventuali patologie ed età di insorgenza.

L'analisi statistica è stata effettuata mediante un'analisi multivariata, utilizzando il modello di regressione logistica (Odds Ratio, OR) per definire il rapporto di causa-effetto tra rischio e malattia.

Il calcolo dell'OR prevede il confronto tra le frequenze di comparsa dell'evento (ad esempio, la malattia) rispettivamente nei soggetti esposti ed in quelli non esposti al fattore di rischio in studio, ed è definito come l'odds (ovvero il rapporto) tra la probabilità p di un evento e la probabilità che tale evento non accada (cioè la probabilità $1-p$ dell'evento complementare) della ma-

lattia tra i soggetti esposti, diviso l'odds della malattia tra i soggetti non esposti. Pertanto, il numero è puro, privo di unità di misura. La correlazione tra l'insorgenza del DM2 e la tipologia di alimenti e bevande assunte quotidianamente durante i pasti principali e uno spuntino di metà mattina è stata indagata convertendo le domande chiuse presenti nel questionario di frequenza alimentare in una matrice su Excel, in cui per ogni persona intervistata è stato assegnato un punto in base alle risposte indicate, secondo un sistema binario (0, 1).

Nel modello, il DM2 è stato considerato come la variabile indipendente, mentre le abitudini alimentari valutate, e sottoposte ai soggetti mediante intervista diretta con il questionario, sono state considerate variabili dipendenti. L'età dei soggetti intervistati, quella di insorgenza della patologia ed il BMI sono state utilizzate come variabili di controllo del modello. I test statistici sono stati bilaterali ed il livello di significatività adottato è stato del 5%.

Le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando software GRETL, versione 1.9.5cvs per Windows. Vengono riferiti i dati che al *t-test* hanno riportato un *p-value* < 0.05.

Risultati

Analisi del campione. Il campione era costituito da 116 individui, di cui il 39% di sesso maschile (15% sani e 24% diabetici). Le donne intervistate erano il 61%, di cui il 41% in menopausa e il 20% in età fertile. Tra le donne in menopausa, il 21% non ha il diabete (ND) e il 21% ne è affetto (D), mentre tra le donne in età fertile il 17% non sono diabetiche e il 3% lo è (Tabella 1).

Tabella 1. Soggetti esaminati (116) suddivisi per sesso e presenza di diabete; le donne sono state ulteriormente distinte in menopausa ed ancora fertili. Le stime sono espresse in percentuale per classe rispetto al campione totale.

Soggetti Arruolati	
n.	(%)
UOMINI	45 (39)
Non diabetici	17 (15)
Diabetici	28 (24)
DONNE	71 (61)
In menopausa	48 (41)
Non diabetiche	24 (21)
Diabetiche	24 (21)
Fertili	23 (20)
Non diabetiche	20 (17)
Diabetiche	3 (3)

Il campione è stato inoltre suddiviso in due *ranges* di età, ovvero in soggetti con età < 40 (11%) e >40 anni (89%) (Tabella 2). Nel primo gruppo, 11 (9%) sono ND mentre 2 (2%) sono D; nel secondo gruppo, 50 (43%) sono ND mentre 53 (46%) sono D.

Nel campione analizzato, 64 individui (56%) svolgono quotidianamente una professione sedentaria,

Tabella 2. Soggetti suddivisi per età, diabetici e non diabetici. Le stime sono espresse in percentuale per classe rispetto al campione totale.

Età dei Soggetti Arruolati		
	n.	(%)
≤ 40 anni	13	11
Non diabetici	11	9
Diabetici	2	2
> 40 anni	103	89
Non diabetici	50	43
Diabetici	53	46

mentre 51 (44%) svolgono una professione non sedentaria (Tabella 3).

Tabella 3. Soggetti suddivisi in base alla professione esercitata, distinta in sedentaria e non sedentaria. Le stime sono espresse in percentuale per classe rispetto al campione totale.

Attività Lavorativa del Campione		
	n.	%
Sedentaria	64	56
Non sedentaria	51	44

Il campione è stato ulteriormente suddiviso in base a valori di BMI, inferiori e superiori a 25 Kg/m², come riportato in tabella 4. Più dettagliatamente, dall'elaborazione delle informazioni ottenute mediante il questionario di frequenza alimentare, solo un individuo (0,86%) ND ha BMI <18 Kg/m²; il 31% (21% ND e 9% D) ha BMI tra 18 e 25 Kg/m²; il 43% (23,5% ND e D) ha BMI tra 25 e 30 Kg/m²; il 15% (7% ND e 8% D), ha BMI tra 30 e 35 Kg/m²; il 7% (3% ND e 4% D), ha BMI tra 35 e 40 Kg/m²; ed infine il 4%, tutti diabetici, ha un BMI superiore a 40 Kg/m². Tra gli intervistati, 82 individui (71%) dichiarano di porre particolare attenzione all'alimentazione; tra questi, 69 (59%) si informano attraverso fonti autorevoli sul ruolo della nutrizione come fattore di rischio di alcune patologie.

Inoltre, 48 intervistati (41%) praticano regolarmente attività fisica; in particolare dalle interviste dirette è emerso che 90 individui (78%) praticano attività fisica con una frequenza inferiore alle tre volte a settimana,

Tabella 4. Soggetti suddivisi in base al BMI inferiore o superiore a 25 kg/m², in rapporto alla presenza o meno di diabete. Le stime sono espresse in percentuale rispetto al campione totale.

Soggetti suddivisi in rapporto al BMI (kg/m ²)		
Soggetti	n.	%
BMI < 25 Kg/m²	36	31
Non diabetici	25	22
Diabetici	11	9
BMI > 25 Kg/m²	80	69
Non diabetici	36	31
Diabetici	44	38

mentre 26 soggetti (22%) dichiarano una frequenza superiore a 3 volte a settimana (Tabella 5). In quest'ultimo gruppo, 79 individui (69%) dedicano all'esercizio fisico meno di mezz'ora, 33 individui (28%) tra mezz'ora e un'ora, e solo 4 individui (3%) dedicano più di un'ora (Tabella 5).

Tabella 5. Soggetti suddivisi in base all'attività fisica svolta: EF = Esercizio Fisico sì/no; FS = frequenza settimanale; DA = durata delle sessioni di allenamento. Le stime sono espresse in percentuale rispetto al campione totale.

Attività Fisica		
Soggetti	n.	(%)
EF Si	48	41
EF No	68	59
FS < 3 volte	90	78
FS > 3 volte	26	22
DA < 30 min	79	69
DA 30 - 60 min	33	28
DA > 60 minuti	4	3

Il 98% degli intervistati (114 individui) consuma regolarmente una colazione; tra questi, 110 (95%) consumano la colazione a casa, costituita prevalentemente da latte e cereali (43%), caffè o cappuccino (53%), mentre il 4 (5%) fa colazione al bar, consumando prevalentemente dolci (8%).

Il 47% del campione, (n.54) consumano abitualmente uno spuntino a metà mattinata; in questo sottocampione, il 20% predilige un frutto, il 3% predilige uno yogurt magro, mentre panino, snack o caffè è rappresentato dal 10% ciascuno.

Riguardo il consumo di carne, 69 individui (59%) consumano carne meno di due volte a settimana, mentre 47 individui (41%) la consumano per più di tre volte a settimana, prediligendo il consumo di carni rosse (40%) e di pollame (60%); verdura e frutta, soprattutto di stagione, vengono consumate più di tre volte a settimana dal 90% degli intervistati. Pietanze fritte sono consumate dal 68% degli intervistati meno di due volte a settimana, il 17% lo fa tre o quattro volte/settimana, mentre il 15% quasi mai. Infine, riguardo alle bibite consumate durante i pasti, il 70% predilige l'acqua, il 15% il vino ed 5% le bibite gassate.

Analisi statistica: L'indagine esplorativa condotta non ha evidenziato una significativa correlazione tra l'insorgenza del DM2 e la composizione (il numero di portate) del pranzo e della cena che invece emerge per tipo e relativa frequenza settimanale degli alimenti consumati.

L'insorgenza del DM2 sembrerebbe essere favorita negli individui con un BMI > 25 Kg/m² e di età superiore ai 40 anni (Figura 1). Le donne in menopausa sono più soggette a sviluppare questa patologia rispetto alle donne in età fertile; gli individui di sesso maschile dimostrano una maggior tendenza rispetto alle donne a sviluppare DM2. Questa prima analisi è in accordo con quanto riportato in letteratura e convalida il modello da noi analizzato.

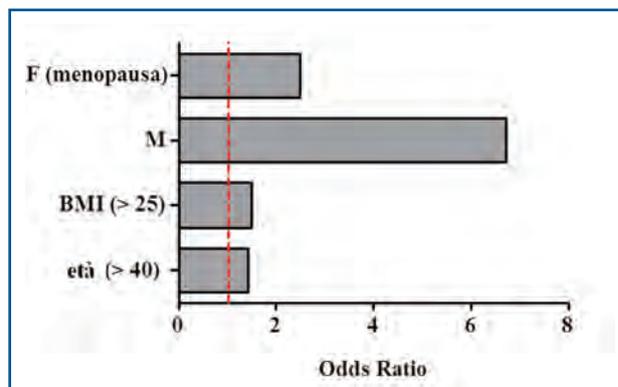


Figura 1. Correlazione tra DM2 e fattori di rischio noti. I dati sono espressi per le variabili età, indice di massa corporea (BMI) e sesso, maschi (M) e femmine (F). Dati espressi come Odds Ratio. Odds Ratio per il gruppo controllo, soggetti non diabetici, 1.0.

È stato inoltre rilevato che il tipo di professione esercitata non ha alcuna influenza significativa sull'insorgenza della patologia. I soggetti che effettuano la spesa alimentare quotidianamente hanno minor rischio rispetto a chi la effettua poco frequentemente, a causa di una maggiore tendenza ad acquistare cibi grassi e calorici, come gli snack.

Nella figura 2 sono riportati fattori risultati protettivi contro l'insorgenza del DM2. Infatti, si evince che il praticare una regolare attività fisica, dalla semplice camminata fino ad arrivare ad attività sportive di modesta intensità, per più di un'ora e con una frequenza di almeno tre volte alla settimana, può essere considerato un fattore protettivo contro l'insorgenza del DM2. È inoltre molto importante porre attenzione all'alimentazione e mantenersi informati sul ruolo della nutrizione come fattore di rischio per alcune patologie, mediante fonti autorevoli quali medici, farmacisti, nutrizionisti e non sicuramente tramite le diete dei giornali o i consigli di una persona non competente.

In seguito, è stato valutato il rischio di sviluppare il DM2 in base alla tipologia degli alimenti e delle bevande.

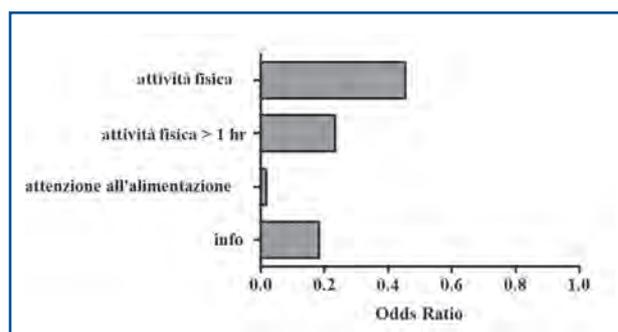


Figura 2. Correlazione tra DM2 e attività fisica e attenzione all'alimentazione. I dati sono espressi per le variabili attività fisica con frequenza > tre volte a settimana (attività fisica) e di durata > 1hr per sessione, attenzione all'alimentazione e sensibilità all'informazione mediante fonti autorevoli (info). Dati espressi come Odds Ratio. Odds Ratio per il gruppo controllo, soggetti non diabetici, 1.0.

de assunte durante i pasti principali della giornata (colazione, pranzo e cena) includendo nella pianificazione alimentare anche uno spuntino di metà mattinata.

Gli individui che consumano sempre la colazione al bar hanno un rischio superiore di sviluppare il DM2 rispetto a chi consuma la colazione a casa. Tra gli individui che svolgono la colazione al bar, si è evidenziato come il consumo quotidiano di dolci con un contenuto elevato di calorie e di lipidi, quali cornetti o merendine, espone ad un rischio di sviluppare il DM2 cinque volte maggiore rispetto chi non fa un uso quotidiano di dolci (Figura 3). L'assunzione di latte e cereali o di fette biscottate con marmellata, accompagnate da un caffè o latte non zuccherato, non esercita alcuna influenza sull'insorgenza della patologia (Figura 3) rappresentando un esempio di colazione equilibrata. Una colazione che prevede solo tè o caffè o cappuccino ha un ruolo protettivo (OR < 1, Figura 3), ma tale schema dietetico non rappresenta una colazione equilibrata e non è quindi da valutare in maniera positiva. Inoltre, il consumo quotidiano di cioccolato e di biscotti in quantità non controllate espone gli individui al rischio di sviluppare il DM2 di un fattore di due volte superiore rispetto a chi non consuma abitualmente tali alimenti a colazione.

La scelta di un frutto, di uno yogurt magro o di un

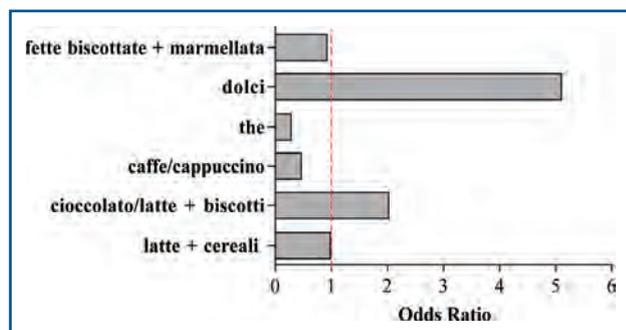


Figura 3. Correlazione tra DM2 e colazione. I dati sono espressi per le variabili indicanti il tipo di alimenti assunto a colazione dai diabetici. Dati espressi come Odds Ratio. Odds Ratio per il gruppo controllo, soggetti non diabetici, 1.0.

cappuccino, per lo spuntino di metà mattina rappresenta un fattore protettivo contro l'insorgenza del DM2 (Figura 4) che invece risulta favorito nei soggetti che abitualmente prediligono il consumo di un panino o di snack altamente calorici e ricchi in grassi anche se questa scelta è prevalentemente dettata dalle "esigenze" della professione esercitata, per i quali il rischio è di circa sette volte superiore rispetto a chi non li consuma frequentemente.

Circa la composizione dei pasti principali, è stato valutato il consumo settimanale delle principali tipologie di alimenti, direttamente coinvolti nella patogenesi del DM2, sia con ruolo protettivo sia come fattori di rischio. Il consumo di pasta, alimento sempre presente nei pasti

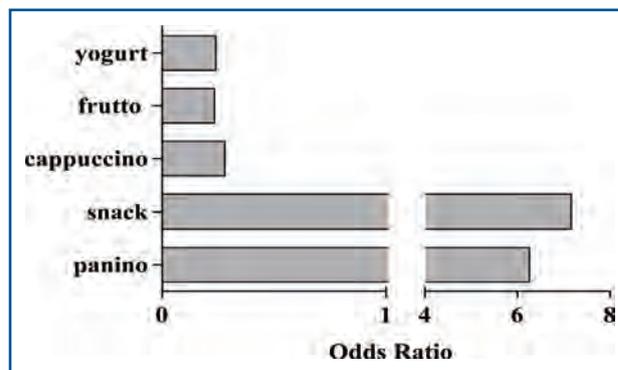


Figura 4. Correlazione tra DM2 e spuntino. I dati sono espressi per le variabili indicanti il tipo di alimenti assunto come spuntino di metà mattina dai diabetici. Dati espressi come Odds Ratio. Odds Ratio per il gruppo controllo, soggetti non diabetici, 1.0.

degli intervistati ed, in generale, della popolazione italiana, non è stato volutamente valutato in quanto il rischio dovuto a questo alimento è fortemente determinato dai condimenti utilizzati, per i quali sarebbe stato opportuno effettuare uno studio adeguato e differenziato.

È evidente che gli alimenti di origine vegetale, la verdura e la frutta, svolgono un ruolo protettivo contro il rischio di insorgenza di questa patologia (Figura 5), soprattutto in soggetti che sono soliti consumarli con una frequenza superiore alle due volte a settimana. Bisogna evidenziare il dato che riguarda il consumo di dolci e gelati; infatti, se consumati con una frequenza inferiore alle due volte settimanali, non rappresentano alcun fattore di rischio. L'insorgenza del DM2 è invece favorita dal consumo di cibi fritti e di carne, consumati con una frequenza settimanale superiore alle tre volte. Chi consuma alimenti fritti per più di tre volte a settimana mostra un rischio di due volte maggiore rispetto a chi li consuma meno di una volta o raramente, mentre il consumo di carne superiore alle tre volte settimanali determina un aumento del rischio di sei volte rispetto chi dichiara di avere un consumo moderato di carne.

Come mostrato in figura 6, il rischio di insorgenza

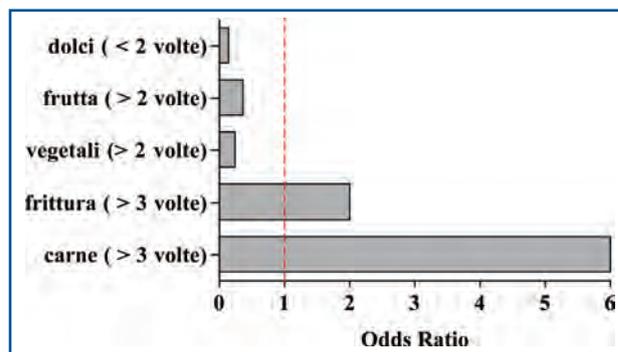


Figura 5. Correlazione tra DM2 e pasti principali. I dati sono espressi per le variabili indicanti il tipo di alimenti assunti, con relativa frequenza settimanale ai pasti principali dai diabetici. Dati espressi come Odds Ratio. Odds Ratio per il gruppo controllo, soggetti non diabetici, 1.0.

del DM2 è associato principalmente al consumo di carni rosse e suine mentre il consumo di carni bianche, come pollo o tacchino, rappresenta un fattore protettivo. Più dettagliatamente, il rischio derivante dal consumo di carni bovine e/o equine è di circa cinque volte maggiore rispetto a chi consuma carni bianche, mentre il consumo di carni suine mostra un rischio di circa due volte superiore per la manifestazione della patologia.

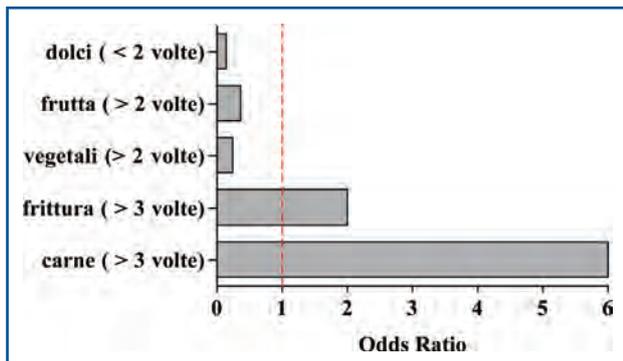


Figura 6. Correlazione tra DM2 e la tipologia di carne assunta ai pasti principali. I dati sono espressi per le variabili indicanti il tipo di carne assunto con una frequenza > tre volte settimanali dai diabetici. Dati espressi come Odds Ratio. Odds Ratio per il gruppo controllo, soggetti non diabetici, 1.0.

Infine, è stato valutato anche il consumo di bibite durante i pasti principali. Solo il consumo di acqua è un fattore protettivo, mentre soprattutto il consumo di bibite gassate e zuccherine e di vino in quantità superiori ai tre bicchieri rappresentano fattori di rischio per l'insorgenza del DM2, per i soggetti che accompagnano con queste bevande quotidianamente ogni pasto (Figura 7).

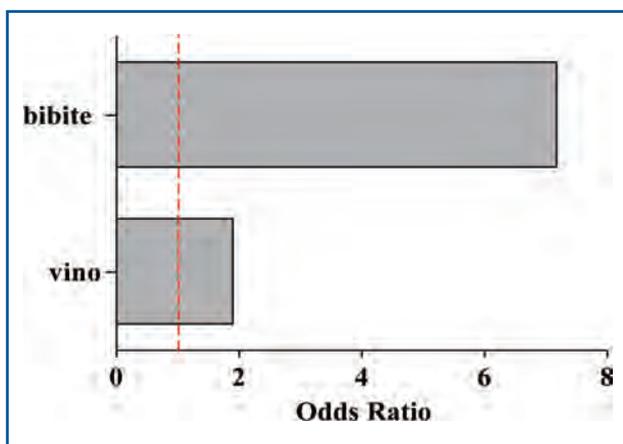


Figura 7. Correlazione tra l'insorgenza del DM2 e bevande assunte nei pasti principali. I dati sono espressi per le variabili indicanti il tipo di bevande assunto nei pasti principali dai soggetti diabetici. La variabile vino è riferita all'assunzione di più di tre bicchieri per pasto. I dati sono espressi come Odds Ratio. Odds Ratio per il gruppo controllo, soggetti non diabetici, 1.0.

Conclusioni

Dall'analisi statistica esplorativa circa la correlazione tra l'insorgenza del DM2 e le abitudini alimentari e lo stile di vita del campione di popolazione della città di Paola (CS) i dati ottenuti confermano che il DM2 ha come utile strumento di prevenzione, nei soggetti ad alto rischio, la terapia nutrizionale e le modifiche nello stile di vita, comprendenti l'aumento dell'attività fisica e la riduzione del peso corporeo.

Infatti, è stato dimostrato che il rischio di insorgenza del DM2 è prevalente negli uomini e nelle donne in menopausa, che si trovano in condizione di sovrappeso e con età superiore ai 40 anni, che non seguono un'alimentazione equilibrata e bilanciata da una regolare attività fisica. In dettaglio, dall'analisi dei dati si evince che svolgere attività sportiva di bassa e modesta intensità in maniera regolare per un tempo maggiore ad un'ora al giorno, tre volte a settimana, è un fattore protettivo contro l'insorgenza del DM2, perché l'esercizio fisico migliora la sensibilità insulinica negli individui con intolleranza ai carboidrati, riduce il rischio cardiovascolare, migliorando lo stato di forma fisica ed i valori della pressione arteriosa, dei trigliceridi e della colesterolemia-HDL.

Inoltre, una colazione equilibrata, consumata a casa, a base di latte e cereali o di fette biscottate e marmellata, accompagnate da caffè o latte non zuccherato, è da preferire alla colazione del bar, in quanto il consumo giornaliero di dolci aumenta il rischio di insorgenza del DM2 di ben cinque volte. È una buona abitudine consumare uno spuntino a metà mattinata, prediligendo un frutto o uno yogurt magro, piuttosto che panini o snack, che sono fortemente associati al rischio di insorgenza del DM2. In accordo con il modello nutrizionale della Dieta Mediterranea, i dati evidenziano che l'assunzione, nell'ambito dei pasti principali (pranzo e cena), di alimenti di origine vegetale per più di due volte a settimana è un fattore protettivo mentre è assolutamente sconsigliato consumare cibi fritti e carne, soprattutto bovine e suine, per più di tre volte a settimana, in quanto il rischio di insorgenza del DM2 è di sei volte superiore rispetto al consumo di pollame. Inoltre, da accompagnamento ai pasti, solo il consumo di acqua è un fattore protettivo, contrariamente al consumo di bibite gassate e di vino (più di tre bicchieri a pasto) che sono fattori di rischio da non sottovalutare.

In conclusione, la riduzione della condizione di sovrappeso come conseguenza alle modifiche qualitative e quantitative della dieta, in associazione all'attività fisica rappresentano ottimi strumenti di prevenzione primaria in grado di fronteggiare e di ridurre del 60% il rischio di sviluppare questa patologia, che rischia altrimenti di non essere più gestibile nel prossimo futuro.

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Wild S. et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27:1047-53.
2. American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations 2008. Standard of medical care in Diabetes. *Diabetes Care* 31 (suppl.1):S12-S54, 2008.
3. Lindström J. et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet* 368:1673-79, 2006.
4. Colditz GA et al. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 122:481-486, 1995.
5. Helmrich SP et al. Physical activity and reduced occurrence of non-insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 325:147-152, 1991.
6. Tuomilehto J. et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001, 344: 1343 - 1350.
7. Psaltopoulou T. et al. The role of Diet and Lifestyle in Primary, Secondary, and Tertiary Diabetes Prevention: a review of meta-analyses. *The Review of diabetic studies*, 2010.
8. Hu FB et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med* 345: 790 - 797, 2001.
9. Lydia A. et al. Prevention of type 2 diabetes by diet and lifestyle modification. *Journal of American College of nutrition*, vol 24, n°5 310-319, 2005.
10. Timo Saaristo et al. Study Group National Type 2 Diabetes Prevention Programme in Finland. *International Journal of Circumpolar Health* 2007; 66: 2.
11. Kleinbaum et al. *Epidemiology research: principles and quantitative methods*. 1982. John Wiley & Sons, Inc., New York.
12. Byers T. The role of epidemiology in developing nutritional recommendations: past, present, and future. *Am J Clin Nutr* 1999; 69 (suppl): 1304S - 8S.
13. Giampaoli S. et al. Comportamento alimentare, nutrizione ed epidemiologia: stato dell'arte e situazione italiana, in *Alimentazione e Nutrizione Umana*, Costantini Aldo Mariani, Cannella Carlo, Tomassi Gianni, seconda edizione, Il Pensiero Scientifico Editore, 605 - 619.
14. Giacchi M. et al. L'indagine sui consumi alimentari, in *Manuale di Nutrizione Clinica*, Mattei Rosalba, seconda edizione, Franco Angeli, 143 - 154.
15. Freudenheim Jo L. Study design and hypothesis testing: issues in the evaluation of evidence from research in nutritional epidemiology. *Am J Clin Nutr* 1999; 69(suppl): 1315S - 21S.
16. Keys A. *Seven Countries: a multivariate analysis of death and coronary heart disease*. Cambridge: Harvard University Press, 1980.
17. Keys et al. The diet and 15 - year death rate in Seven Countries Study. *Am J Epidemiol* 1986; 124: 903 - 15.
18. Stamler J. The Intersalt Study: background, methods, findings, and implications. *Am J Clin Nutr* 1997; 65(suppl): 626S - 42S.
19. Sacks FM et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approches to Stop Hypertension (DASH) diet. *New England J Med* 2001; 344: 3 - 10.
20. Tuomilehto J. et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *New Engl J Med* 2003; 344(18): 1343 - 50.
21. D'Amicis A. et al. Valutazione dello stato nutrizionale, in: Costantini, Cannella, Tomassi, "Alimentazione e nutrizione umana", 2006, Il Pensiero Scientifico Editore.
22. Barrett E. et al. Nutrition epidemiology: how do we know what they ate?. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 182S - 7S.
23. Block G. et al. A review of validation of dietary assessment methods. *Am J epidemiol* 1982; 115: 492 - 505.
24. Willett WC et al. Nutritional epidemiology: issues and challenges. *Int J Epidemiol* 1987; 16 (suppl): 312 - 7.
25. Mullen BJ et al. Validity of a food frequency questionnaire for the determination of individual food intake. *Am J Clin Nutr* 1984; 39: 136-43.
26. Stefanik P. et al. Determining the frequency intakes of food in large group studies. *Am J Clin Nutr* 1962; 11: 335 - 43.
27. Teufel NI. Development of culturally competent food - frequency questionnaires. *Am J Clin Nutr* 1997; 65 (suppl): 1173S - 8S.
28. Block G. A review of validations of dietary assessment methods. *Am J Epidemiol* 1982, 115 (4): 492 - 505.
29. Willett WC et al. Reproducibility and validity of a semi-quantitative food frequency questionnaire. *Am J Epidemiol* 1985; 122: 51 - 65.
30. Dong Cheng. Prevalence, predisposition and prevention of type II diabetes. *Nutrition & Metabolism* 2005; 2: 29.



Rischio cardiovascolare residuo dopo infarto miocardico acuto trattato con angioplastica coronarica primaria nei diabetici: follow up a 7 anni



A. De Monte¹, G. Sinagra², M. Chiuch¹, M. De Roia¹, G. Barbati³, A. Perkan², L. Cattin¹
ariella.demonte@aots.sanita.fvg.it

¹ Dipartimento di Medicina Interna, Diabetologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Trieste; ² Dipartimento di Cardiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Trieste; ³ Dipartimento di Medicina Ambientale e Salute Pubblica, Università di Padova

Parole chiave: Diabete mellito, Infarto miocardico, Angioplastica primaria, Rischio cardiovascolare residuo
Key words: Diabetes mellitus, Myocardial infarction, Coronary angioplasty, Residual cardiovascular risk

Il Giornale di AMD, 2012;15:174-179

Riassunto

Scopo. Valutare nei soggetti ricoverati in UTIC per infarto miocardico acuto con ST sopraslivellato (STEMI) trattato con angioplastica l'impatto prognostico del diabete sulla rivascularizzazione e sul decorso clinico intraospedaliero, sulla mortalità e sugli eventi cardiovascolari a lungo termine.

Risultati. La nostra coorte comprende 794 soggetti di cui 192 (24%) con diabete noto o diagnosticato durante la degenza. I soggetti diabetici risultano più ipertesi ($p<0.0001$) e con più arteriopatia degli arti inferiori ($p<0.007$), si presentano clinicamente con una classe prognostica Killip più elevata ($p<0.001$) e con frequenza cardiaca più elevata ($p<0.011$); hanno trigliceridemia più elevata ($p<0.004$) e più basse HDL ($p<0.027$). Dopo rivascularizzazione hanno più scompenso cardiaco ($p<0.0001$), disfunzione ventricolare sinistra severa ($p<0.004$) e shock ($p<0.012$), creatinemia più elevata ($p<0.020$). Entrambi i gruppi hanno ricevuto lo stesso trattamento riperfusivo meccanico e farmacologico anche alla dimissione. Lo studio della curva di sopravvivenza indica che i diabetici hanno maggior mortalità sia intra che extra-ospedaliera ($p<0.001$) con amplificazione del fenomeno a lungo termine. Nella nostra coorte i predittori di morte dopo angioplastica sono: classe Killip 3-4 (HR 3.565; $p\leq 0.0001$), scompenso cardiaco (HR 2.055; $p<0.011$), età (HR 1.301; $p<0.0001$) e creatinemia (HR 1.301; $p<0.0001$).

Conclusioni. Nonostante trattamento riperfusivo meccanico e farmacologico ottimale dello STEMI, il diabete determina una prognosi peggiore che evidenzia l'importanza di utilizzare precocemente strategie di controllo dei fattori di rischio cardiovascolare prima che si sviluppino le complicanze.

Summary

Aim. To assess the influence of diabetes mellitus on the effectiveness of mechanical reperfusion and short and long term outcome in patients with STEMI who underwent PCI.

Results. Of 794 patients, 192 (24%) had diabetes mellitus. Diabetic subjects had higher prevalence of arterial hypertension ($p<0.0001$), peripheral arteriopathy ($p<0.007$), heart rate ($p<0.011$), Killip class ($p<0.001$), triglycerides ($p<0.004$) and lower HDL cholesterol ($p<0.027$). Both groups undergone the same mechanical reperfusion and pharmacological procedure, but diabetic had worst outcome after PCI with severe ventricular dysfunction ($p<0.004$), congestive heart failure ($p<0.0001$), and shock occurrence ($p<0.012$). According to Kaplan Meier survival

analysis, diabetics had higher mortality at 30 days and 7 years following STEMI, respectively. In addition, they met an increasing occurrence of CV events in the late follow-up ($p<0.001$).

In diabetic group, the predictive factors of mortality after PCI were Killip class 3-4 (HR 3.565; $p<0.0001$), heart failure (HR 2.055; $p<0.011$), age (HR 1.301; $p<0.0001$) and serum creatinine levels (HR 1.301; $p<0.0001$).

Conclusions. Despite optimum reperfusion and pharmacological heart procedures for STEMI, diabetic subjects suffered for a significantly adverse prognosis. Such an observation underlines the needs to manage aggressively the cardiovascular risk factors before starting and progressing cardiovascular disease.

Introduzione

L'incidenza e la prevalenza del diabete mellito è in continuo aumento nel mondo parallelamente all'aumento dell'età media della popolazione, dell'obesità, dello stile di vita sedentario⁽¹⁾. Nella popolazione diabetica le complicanze cardiovascolari si confermano come la principale causa di morbilità e di mortalità e tra queste la più frequente è la malattia coronarica⁽²⁾.

Il diabete è associato ad un eccesso di rischio per infarto miocardico che, seppur ridotto lungo i decenni dalle nuove strategie terapeutiche, persiste determinando una prognosi cardiovascolare peggiore rispetto ai soggetti non diabetici⁽³⁾.

L'angioplastica (PCI) si definisce primaria quando viene eseguita nell'infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI) senza precedente o concomitante trattamento fibrinolitico. Diversi studi hanno dimostrato la superiorità della PCI primaria rispetto alla terapia fibrinolitica per un ripristino più efficace della pervietà del vaso, per minor ri-occlusione, per miglioramento della funzione ventricolare sinistra e migliori outcomes clinici se essa viene eseguita entro 6-12 ore dall'inizio dei sintomi⁽⁴⁾. È necessario ridurre al minimo il ritardo per trattare il paziente entro le prime 2 ore dopo l'insorgenza dei sintomi, trasportando il paziente con STEMI ad un

centro di emodinamica che possa offrire un servizio 24 ore su 24 con un team di operatori esperti. Le linee guida ESC/EASD raccomandano di trattare con angioplastica primaria i soggetti con infarto miocardico acuto con ST sopraelevato (STEMI) in particolar modo i diabetici.

In realtà dagli studi sappiamo che sebbene la PCI si dimostri inizialmente efficace sia nei diabetici che nei non diabetici, i primi manifestano più spesso restenosi post-procedurale e una prognosi a lungo termine peggiore⁽⁵⁾. L'uso degli stents medicati ha ridotto complessivamente le restenosi anche se queste avvengono comunque sempre più frequentemente nei diabetici⁽⁶⁾.

Per quanto riguarda la terapia farmacologica in corso di PCI, l'inibitore della glicoproteina (GP) IIB/IIIa ha dimostrato di migliorare la mortalità a lungo termine soprattutto nei diabetici, ma sarà necessario studiare il suo effetto su campioni di diabetici più numerosi rispetto a quelli finora studiati⁽⁷⁾.

I diabetici sottoposti a bypass coronarico manifestano rispetto ai non diabetici maggior rischio di mortalità postoperatoria sia a 30 giorni che a lungo termine e maggior necessità di re intervento⁽⁵⁾.

I due tipi di rivascularizzazione danno nella popolazione non diabetica effetti simili sulla prognosi ma nel gruppo dei diabetici il bypass risulta progressivamente più efficace nei casi con malattia coronarica più estesa, in particolare nella malattia multi vasale⁽⁸⁾.

Nei diabetici trattati con rivascularizzazione coronarica permane quindi un eccesso di mortalità a lungo termine che non viene interamente spiegato né dal profilo di rischio cardiovascolare più elevato, né dall'età media più avanzata, né dalle caratteristiche morfologiche della malattia coronarica o dalla disfunzione ventricolare.

In letteratura i dati relativi a soggetti diabetici con STEMI trattati con PCI sono ancora pochi e derivano da analisi di sottogruppi selezionati che potrebbero non rappresentare la realtà clinica quotidiana.

Scopo del lavoro

L'obiettivo di questo studio osservazionale è valutare nei soggetti ricoverati in UTIC per STEMI:

- l'impatto del diabete e dei fattori di rischio cardiovascolari ad esso associati sulla rivascularizzazione e sul decorso clinico intraospedaliero;
- la mortalità e gli eventi cardiovascolari nel follow-up a lungo termine (sette anni)

Casistica e Metodi

Raccolta dati. Lo studio è stato condotto su tutti i pazienti con STEMI, sistematicamente sottoposti ad angioplastica e registrati nel database istituito nel 2003 presso il S.C. di Cardiologia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Trieste, nel periodo 1.12.2003-1.12.2010. Un follow-up sistematico è stato attuato per tutti i pazienti registrati. Nel registro erano inseriti anche pazienti con STEMI prove-

nienti prevalentemente dal Dipartimento di Cardiologia dell'area Giuliano-Isontina (Cardiologie di Monfalcone e Gorizia) e occasionalmente da altri ospedali. Le valutazioni oggetto della presente analisi derivano dai dati del registro integrati con i dati metabolici ottenuti dal sistema informatico e dalle cartelle cliniche, completati da un'intervista telefonica condotta sui non residenti a Trieste e su coloro che erano sfuggiti al follow up.

I dati di mortalità sono stati ricavati dall'archivio ISTAT per i residenti in Regione e, negli altri casi, da interviste telefoniche alle famiglie.

Rivascularizzazione. Per la diagnosi di STEMI sono stati seguiti i seguenti criteri: a) dolore toracico (o equivalenti) da $\geq 20'$ non sensibile a trinitroglicerina; b) sopra-slivellamento ST ≥ 1 mm (0,1 mV) in ≥ 2 derivazioni contigue; sottoslivellamento in V1-V4 associato a soprasslivellamento in derivazioni supplementari (V8-9 o in derivazioni inferiori); blocco di branca sinistro di nuova insorgenza all'ECG; c) aumento dei markers sierici di necrosi miocardica: troponina, CPK-MB o CPK totale.

Le procedure di rivascularizzazione sono state eseguite secondo gli standard internazionali ACC/AHA⁽⁹⁾. L'angioplastica viene definita primaria, quando eseguita come primo intervento ripercussivo nello STEMI esordito da meno di 12 ore dall'inizio dei sintomi. L'angioplastica è stata nella maggior parte dei casi completata da uno o più stent coronarici. L'impiego di inibitore della glicoproteina GP IIB/IIIa (Abciximab) è stato lasciato alla scelta dell'operatore. Al termine della procedura tutti i pazienti sono stati trattati con acido acetilsalicilico e clopidogrel (carico di 300 mg seguito da dose giornaliera di 75 mg per almeno 30 giorni). Le altre terapie farmacologiche sono state somministrate a discrezione del Cardiologo curante.

Per la stratificazione del rischio-CV sono stati impiegati, stima della classe Killip, della funzione ventricolare sinistra all'ecocardiogramma (dato qualitativo e quantitativo mediante calcolo della frazione di eiezione), del TIMI index (Thrombolysis in Myocardial Infarction), predittivo di mortalità e di scompenso cardiaco a lungo termine nello STEMI).

Per il calcolo del filtrato glomerulare è stato utilizzata la formula di Cockcroft e Gault*.

Sono stati oggetto di valutazione:

- 1) i tempi coronarici: in fase preospedaliera (dall'insorgenza dei sintomi all'arrivo in ospedale), intraospedaliera (door to balloon: dall'arrivo in ospedale alla rivascularizzazione) e confrontati con il tempo totale di ischemia (dall'insorgenza dei sintomi all'apertura della coronaria)
- 2) il trattamento farmacologico è stato valutato durante la procedura, il decorso clinico dopo rivascularizzazione

* Formula di Cockcroft e Gault per il calcolo del VFG:

$$VFG = \frac{(149 - \text{età}) \cdot \text{Peso}}{(72 \text{ creatinina sierica})}$$

Per le femmine si moltiplica il risultato per il fattore di correzione 0,85.

- rizzazione (durata della degenza, evoluzione ECG, funzione ventricolare sinistra) e alla dimissione
- 3) i dati di mortalità cardiovascolare intraospedaliera e a lungo termine.

Tabella 1. Descrizione della popolazione con STEMI trattata con PCI.

DATI DESCRITTIVI DELL'INTERA COORTE STEMI (N=794)	
Età (anni) $M \pm DS$	66 \pm 12
Sesso (M/F)	595/199
Pregresso infarto n. (%)	111 (15)
Pregressa rivascularizzazione n. (%)	70 (9)
Iperensione arteriosa n. (%)	501 (65)
Familiarità cardiovascolare n. (%)	196 (26)
Arteriopatia arti inferiori n. (%)	115 (15)
Angina pectoris n. (%)	224 (30)
Diabete mellito n. (%)	192 (24)
Fumo n. (%)	384 (50)
Dislipidemia n. (%)	389 (49)
Infarto anteriore n. (%)	387 (49)
Classe Killip 3-4 n. (%)	92 (12)
Pressione arteriosa sistolica $M \pm DS$	134 \pm 29
Pressione arteriosa diastolica M (range)	80 (70-85)
Frequenza cardiaca $M \pm DS$	75 \pm 18
Frazione eiezione basale $M \pm DS$	48 \pm 11
Disfunzione ventricolo sinistro iniziale n. (%)	222 (31)
Emoglobina glicata % (range)	5.8% (5.5-6.4)
Colesterolo totale $M \pm DS$	193 \pm 50
Colesterolo LDL $M \pm DS$	123 \pm 44
Colesterolo HDL $M \pm DS$	45 \pm 11
Trigliceridi M (range)	109 (83-150)
Creatininemia all'ingresso M (range)	1.04 (0.91-1.22)
DATI CORONAROGRAFICI	
Malattia coronarica multivasale n. (%)	330 (42)
TIMI basale 2-3 n. (%)	156 (20)
TRATTAMENTO	
Inibitore GP IIb/IIIa n. (%)	370 (47)
Contropulsazione aortica n. (%)	65 (8)
Cateterismo Swan Ganz n. (%)	48 (6)
DECORSO CLINICO	
Giorni tot. di degenza $M \pm DS$	5 \pm 4
CPK MB massimo $M \pm DS$	315 \pm 310
Evoluzione ECG in onde Q n. (%)	540 (74)
Scompenso cardiaco congestizio n. (%)	165 (21)
Frazione eiezione post-angioplastica n. (%)	50 (42-57)
Disfunzione ventricolo sinistro finale n. (%)	173 (27)
Creatininemia al secondo giorno M (range)	0.95 (0.83-1.13)
TERAPIA IN DIMISSIONE	
ASA n. (%)	727 (98)
Clopidogrel n. (%)	714 (97)
Beta-bloccante n. (%)	556 (76)
ACE-inibitore n. (%)	561 (76)
Nitrati n. (%)	337 (46)
Statina n. (%)	577 (79)

I dati generali della popolazione studiata sono descritti nella Tabella 1, mentre nella Tabella 2 è descritto il confronto tra diabetici e non diabetici.

Lo shock è stato definito come severa ipotensione arteriosa sistemica (PAS<100 mmHg) con segni di ipoperfusione periferica e oligoanuria. La malattia coronarica è stata definita multivasale in presenza di almeno due rami principali coronarici con stenosi ≥ 70 %.

La diagnosi di diabete mellito è stata posta sulla base del dato anamnestico e, nel caso di diabete misconosciuto, dalla percentuale di emoglobina glicata (HbA1c) $\geq 6,5$ % determinata come da IFCC).

La diagnosi di dislipidemia è stata posta in accordo con i criteri del NCEP. Il target dei valori lipidemici è stato fissato in modo individuale in relazione al grado di rischio cardiovascolare in accordo con le linee guida ESC/EAS⁽¹⁰⁾.

I dati di follow-up e, rispettivamente quelli di mortalità, sono stati ricavati dall'archivio informatico dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Trieste o dall'archivio dell'ISTAT e, se necessario, completati mediante contatto telefonico.

Test statistici. La popolazione in esame è stata descritta tramite $M \pm DS$ per le variabili continue ad andamento gaussiano e mediana e range interquartile per le variabili continue ad andamento non gaussiano; per le variabili discrete è stata utilizzata la frequenza assoluta e percentuale. Per i confronti tra i gruppi è stato utilizzato il test ANOVA con test post hoc di Bonferroni per le variabili continue ad andamento gaussiano e varianza omogenea tra gruppi, mentre per le variabili continue ad andamento non gaussiano e varianza disomogenea tra gruppi il test robusto di Brown-Forsythe ed il test post-hoc di Tamhane. Per le variabili discrete si è utilizzato il test del χ^2 , sia tra i tre gruppi che per coppie di gruppi. Le variabili continue di particolare interesse sono state trasformate su scala logaritmica per soddisfare il requisito di gaussianità ed elaborate mediante matrice di correlazione di Pearson. La curva di sopravvivenza stratificata per presenza di diabete è stata stimata con il metodo di Kaplan-Meier, applicando il test Log-rank per il confronto della sopravvivenza tra gruppi.

Abbiamo applicato il modello di sopravvivenza multivariato ad azzardi proporzionali di Cox a una lista di variabili scelta in base a criteri clinici, sia di parametri cardiovascolari che metabolici risultati significativi ad una precedente analisi univariata e, tramite procedura di selezione di tipo stepwise backward-conditional, abbiamo selezionato l'insieme di predittori indipendenti più significativi sulla prognosi.

Tutte le analisi sono state effettuate mediante il software SPSS versione 13.0 (Norusis Inc. Ill, USA).

Risultati

Nella tabella1 è riportata la descrizione completa della coorte esaminata. Si tratta di 794 pazienti con in-

Tabella 2. Confronto tra diabetici e non diabetici e significatività statistica delle differenze.

DATI DESCRITTIVI DEI SOGGETTI DIABETICI E NON DIABETICI			
	Non Diabetici (n=602)	Diabetici (n=192)	p
Età anni, $M \pm DS$	65 \pm 12	69 \pm 11	0.000
Rapporto M/F	3,35	2,05	0.004
DATI ANAMNESTICI			
Pregresso infarto n. (%)	85 (15)	26 (14)	n.s.
Pregressa rivascularizzazione n. (%)	54 (9.5)	16 (8.9)	n.s.
Iperensione arteriosa n. (%)	361 (62)	140 (76)	0.000
Angina pectoris n. (%)	171 (30)	53 (29)	n.s.
Familiarità cardiovascolare n. (%)	159 (28)	37 (20)	0.044
Fumo n. (%)	318 (55)	66 (36)	0.000
Dislipidemia n. (%)	296 (49)	93 (48)	n.s.
Arteriopatia arti inferiori n. (%)	76 (14)	39 (22)	0.007
DATI CLINICI			
Infarto anteriore n. (%)	290 (48%)	97 (51)	n.s.
Classe Killip ≥ 3 n. (%)	57 (9%)	35 (18)	0.001
Pressione arteriosa sistolica $M \pm DS$	133 \pm 28	135 \pm 30	n.s.
Pressione arteriosa diastolica M , (range)	80 (70-85)	77 (64-88)	n.s.
Frequenza cardiaca $M \pm DS$	74 \pm 17	78 \pm 19	0.011
Frazione eiezione basale $M \pm DS$	49 \pm 11	47 \pm 10	n.s.
Disfunzione medio-severa n. (%)	162 (29)	60 (35)	n.s.
DATI DI LABORATORIO			
Emoglobina glicata %, (range)	5.6 (5.4-5.9)	7.3 (6.7-8.3)	0.000
Colesterolo totale $M \pm DS$	196 \pm 50	184 \pm 46	0.003
Colesterolo LDL $M \pm DS$	127 \pm 45	111 \pm 38	0.000
Colesterolo HDL $M \pm DS$	45 \pm 12	43 \pm 11	0.027
Trigliceridi M , (range)	105 (81-147)	120 (92-165)	0.004
Creatininemia all'ingresso M , (range)	1.04 (0.91-1.20)	1.05 (0.92-1.28)	n.s.
DATI CORONAROGRAFICI			
Malattia coronarica multivasale n. (%)	243 (41)	87 (46)	n.s.
TIMI basale 2-3 n. (%)	121 (20)	35 (18)	n.s.
TRATTAMENTO			
Inibitore GP IIb/IIIa n. (%)	275 (46)	95 (50)	n.s.
Contropulsazione aortica n. (%)	41 (7)	24 (13)	0.012
Cateterismo Swan Ganz n. (%)	33 (6)	15 (8)	n.s.
TIMI finale 2-3 post PCI n. (%)	575 (96)	184 (96)	n.s.
DECORSO CLINICO			
Giorni tot. di degenza $M \pm DS$	5.2 \pm 4.3	5.5 \pm 4.4	n.s.
CPK MB massimo $M \pm DS$	310 \pm 313	329 \pm 298	n.s.
Evoluzione ECG in onde Q n. (%)	401 (73)	139 (79)	n.s.
Scopenso cardiaco congestizio n. (%)	105 (18)	60 (32)	0.000
Frazione eiezione post-angioplastica n. (%)	50 (43-57)	49 (38-57)	n.s.
Disfunzione finale medio-severa n. (%)	122 (25)	51 (33)	0.041
Creatininemia al secondo giorno M , (range)	0.94 (0.83-1.10)	0.99 (0.82-1.22)	0.020
TERAPIA IN DIMISSIONE			
ASA n. (%)	557 (99%)	170 (97%)	0.032
Clopidogrel n. (%)	546 (98%)	168 (96%)	n.s.
Beta-bloccante n. (%)	428 (76%)	128 (73%)	n.s.
ACE-inibitore n. (%)	422 (75%)	139 (79%)	n.s.
Nitrati n. (%)	252 (45%)	85 (49%)	n.s.
Statina n. (%)	444 (79%)	133 (76%)	n.s.

farto acuto del miocardio, in prevalenza maschi (75%), con età media di 66 \pm 12 anni. I fattori di rischio prevalenti, rilevati con l'anamnesi, sono stati: l'ipertensione arteriosa (65%); il fumo (50%) la dislipidemia (49%)

e il diabete mellito (24%). Nel 30% dei casi vi era un'anamnesi positiva per angina e nel 15% si era già verificato un infarto acuto del miocardio.

La mortalità nella popolazione totale nel *follow up*

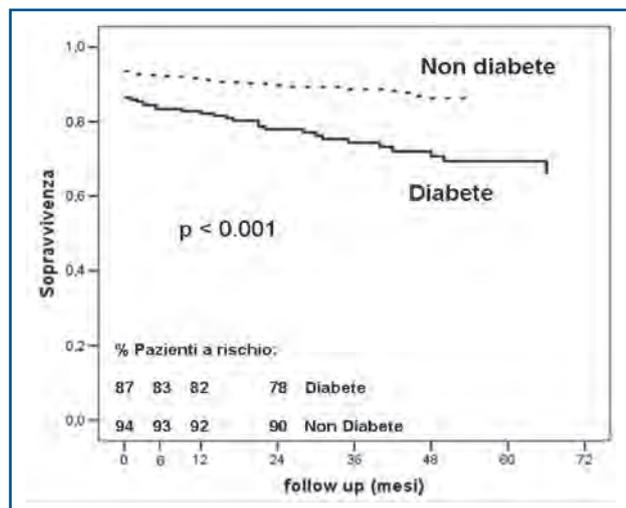


Figura 1. Curva di mortalità dopo STEMI trattato con PCI, secondo Kaplan-Meier.

di 6 anni è risultata di 119 eventi, di cui 55 nel periodo intraospedaliero.

Nella tabella 2 sono riportate le differenze tra gruppi con e senza diabete mellito. Nei diabetici è presente con maggiore frequenza anamnesi positiva per ipertensione (76% vs. 62%) e vasculopatia periferica (22% vs. 14%). Dal punto di vista clinico, i diabetici presentano una classe di rischio Killip più elevata (≤ 3 : 18% vs. 9%; $p < 0.001$) e frequenza cardiaca basale più alta (78 ± 20 vs. 74 ± 17 ; $p < 0.011$). L'assetto lipidico nei diabetici presenta valori più elevati di trigliceridemia (mediana di 120 mg/dl vs. 105 mg%; $p < 0.004$) e più bassi di HDL colesterolo (43 ± 11 vs. 45 ± 12 mg/dl; $p < 0.027$).

A parità di parametri coronarografici, i diabetici sono stati trattati con frequenza doppia rispetto ai non diabetici con contropulsazione aortica (13% vs 7%; $p < 0.012$). Nel decorso clinico post-PTCA, i diabetici sono andati incontro con frequenza maggiore a scompenso cardiaco (32% vs 18%; $p < 0.0001$) e a disfunzione ventricolare severa (33% vs. 25%; $p < 0.04$); inoltre, la creatininemia mediana post-PTCA è risultata più elevata nei diabetici rispetto ai non diabetici (0.99 vs. 0.94 mg/dl; $p < 0.02$). Entrambi i gruppi di pazienti sono stati dimessi con la raccomandazione di continuare a domicilio la medesima terapia, con un prescrizione lievemente minore di aspirina (97% vs 99%; $p < 0.032$).

Lo studio della curva di sopravvivenza indicata nella Figura 1 evidenzia che dopo STEMI i diabetici hanno maggior mortalità sia intraospedaliera che a lungo termine ($P \leq 0.001$), con amplificazione del fenomeno nel follow-up.

Lo studio si è inoltre focalizzato sui fattori predittivi di morte nel campione in esame, distinguendo i fattori cardiovascolari da quelli metabolici.

L'analisi multivariata secondo il modello di Cox per la sopravvivenza ha mostrato che i predittori di morte dopo PTCA sono tra i parametri cardiovascolari (Tabella

3) in ordine decrescente le classi Killip 3-4 di rischio (HR 3.565; IC 95% 2.089- 6.085; $p \leq 0.0001$) e lo scompenso cardiaco (HR 2.055; IC 95% 1.183-3.571; $p \leq 0.011$), mentre il fattore più efficace di protezione è risultato il flusso coronarico alla fine della procedura di PCI (TIMI 2-3: HR 0.405; IC 95% 0.198-0.829; $p \leq 0.013$).

Tabella 3. Parametri cardiovascolari predittori di morte.

Variabile	HR	95% CI	p
KILLIP 3-4	3.565	2.089-6.085	<0.0001
TIMIF 2-3	0.405	0.198-0.829	<0.013
SCC*	2.055	1.183-3.571	<0.011

(*Scompenso cardiaco congenito).

Tra i fattori demografici e metabolici (Tabella 4) i più potenti predittori di morte sono l'età e la creatininemia in corso di STEMI.

Tabella 4. Parametri demografici/metabolici predittori di morte.

Variabile	HR	95% CI	p
Età	1.084	1.059-1.109	<0.0001
Creatinina	1.301	1.126-1.504	<0.0001

Conclusioni

Il dato saliente che emerge dallo studio è l'aumento significativo di mortalità nei diabetici infartuati trattati con angioplastica primaria rispetto ai soggetti non diabetici. Questa osservazione è ancora più rilevante se si considera che l'aumento di mortalità nei diabetici si verifica già nei primi giorni del ricovero ospedaliero che seguono la procedura interventistica e si mantiene costantemente più elevata nel corso del lungo periodo di osservazione seguito all'angioplastica. E ciò avviene nonostante il fatto che tutti i soggetti infartuati vengano sottoposti anche in prevenzione cardiovascolare secondaria a trattamento farmacologico ottimale e sovrapponibile ai non diabetici.

La spiegazione di questa rilevante differenza potrebbe risiedere nel decorso clinico dei diabetici, caratterizzato da maggiore instabilità emodinamica, più frequentemente complicato da shock cardigeno, da più frequente insufficienza ventricolare sinistra nella fase post-acuta e da un aumento significativo della creatininemia, a conferma di una maggiore instabilità dell'emodinamica cardio-renale.

Va sottolineato che l'utilizzo in prevenzione secondaria delle statine nel follow up a lungo termine non migliora la mortalità dei diabetici studiati, contrariamente a quanto hanno invece dimostrato diversi studi⁽¹¹⁾, per fattori non facilmente riconoscibili. Possiamo dunque affermare che nel gruppo di diabetici della nostra coorte è presente un rischio cardiovascolare residuo che non viene azzerato dalla terapia medica.

L'instabilità dell'emodinamica renale è nota nei diabetici e il grado di insufficienza renale rappresenta un potente fattore di rischio cardiovascolare indipendente. Nel nostro campione il controllo glicemico non emerge mai come significativo fattore di rischio. A conferma di questo dato sono i risultati dello studio UKPDS⁽¹²⁾, in cui la riduzione dell'emoglobina glicata mostrava un potere predittivo del rischio-CV inferiore a colesterolo LDL e pressione arteriosa, confermando che nella storia naturale della malattia fattori di rischio cardiovascolare extra-glicemici hanno un ruolo più rilevante. Queste considerazioni trovano riscontro nel nostro studio, considerando che i diabetici studiati si presentano al momento del ricovero ospedaliero più frequentemente ipertesi e dislipidemici quindi con un profilo di rischio cardiovascolare più elevato (Tabella 2).

Tali fattori hanno agito verosimilmente per anni prima dell'infarto e ne condizionano pesantemente la prognosi, tanto che la loro correzione farmacologica dopo lo STEMI non annulla il rischio di morte e di malattia cardiovascolare, come se esistesse una memoria metabolica sfavorevole anche per questi fattori. Così come hanno dimostrato gli studi sull'effetto del controllo glicemico sulle complicanze cardiovascolari del diabete (ACCORD, VADT, ADVANCE) è probabile che il tardivo trattamento dei fattori cardiovascolari nei diabetici non risulti efficace nel ridurre le complicanze cardiovascolari.

Il maggior sforzo terapeutico deve essere fatto quindi all'esordio del diabete non solo per mantenere un adeguato controllo glicemico ma per ridurre il rischio cardiovascolare prima che compaiano le alterazioni molecolari che condizionano pesantemente l'evoluzione della malattia cardiovascolare.

BIBLIOGRAFIA

1. Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: Estimates for the year 2000 and projection for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27:1047.
2. Preis SR, Hwang SJ, Coady S, et al. Trends in all-cause and cardiovascular disease mortality among women and men with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study, 1950 to 2005. *Circulation* 2009; 119:1728.
3. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation* 2008; 118:1626.
4. Nielsen PH, Maeng MD, et al. Primary Angioplasty Versus Fibrinolysis in Acute Myocardial Infarction. Long-Term Follow-Up in the Danish Acute Myocardial Infarction 2 Trial. *Circulation* 2010; 121(13):1484-91.
5. Flaherty JD, Davidson CJ. Diabetes and coronary revascularization. *JAMA* 2005; 293:1501-58.
6. Garg P, Normand SL, Silbaugh TS, et al. Drug-eluting or bare-metal stenting in patients with diabetes mellitus: Results from the Massachusetts Data Analysis Center Registry. *Circulation* 2008; 118:2277.
7. Smith SC, Feldman TE, Hirshfeld JW, et al. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2006; 113:166.
8. Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM, et al. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary intervention for multivessel disease: A collaborative analysis of individual patient data from ten randomized trials. *Lancet* 2009; 373:1190.
9. Kusner FG, Hand M, Smith SC, et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patient With ST-Elevation Myocardial Infarction and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous coronary Intervention. *Circulation* 2009; 120: 2271-2306.
10. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Europ Heart J* 2011; 32:1769-1818.
11. Metha J, Bursal Z, Haver-Jensen M, et al. Comparison of mortality rates in statin users versus non statin users in a United States Veteran Population. *J Am Coll Cardiol* 2006; 98:923-928.
12. Turner RC et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS: 23). *Br Med J* 1998; 316:823.



Accuratezza del dato glicemico e management del DMT2 Fin da SUBITO oltre l'HbA1c: un percorso formativo della Scuola AMD



A.M. Scarpitta¹, M.R. Cavallo², A. De Micheli³, A. Di Benedetto⁴, P. Di Berardino⁵, S. Gentile⁶, C. Giorda⁷, G. Guaita⁸, G. La Penna⁹, L. Lione¹⁰, G. Marelli¹¹, M. Michelini¹², A. Mosca¹³, P. Ponzani¹⁴, G. Stagno¹⁵, C. Suraci¹⁶, L. Tonutti¹⁷, N. Visalli¹⁸, L. Gentile^{19(*)}
a.m.scarpitta@katamail.com

¹ UOC di Diabetologia e Malattie del Ricambio, PO Paolo Borsellino, Marsala; ² SC Laboratorio Analisi ASL TO3 - Pinerolo; ³ Agenzia Regionale Sanitaria Liguria; ⁴ Dipartimento di Medicina Interna, Università di Messina; ⁵ UO Diabetologia, Atri, Teramo; ⁶ Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Seconda Università di Napoli; ⁷ SC Malattie Metaboliche e Diabetologia, ASL Torino 5; ⁸ UO Diabetologia, Ospedale Civile, Iglesias; ⁹ UO di Diabetologia e Malattie del Metabolismo, Ospedale Civile Santo Spirito, AUSL, Pescara; ¹⁰ Ambulatorio, ASL 2 Savonese; ¹¹ UO Diabetologia e Malattie Metaboliche, Ospedale di Desio, Milano; ¹² Diabetologia, Ospedale di Montecchio Reggio Emilia; ¹³ Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica e dei Trapianti, Università di Milano; ¹⁴ SC Diabetologia Endocrinologia e Malattie Metaboliche ASL 3 Genovese, Genova; ¹⁵ Servizio di Diabetologia ASP 5. Reggio Calabria ambito di Palmi; ¹⁶ UOC Dietologia, Diabetologia e Malattie Metaboliche, Ospedale Sandro Pertini - ASL RMB; ¹⁷ SOC di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Azienda Ospedaliera Universitaria, Udine; ¹⁸ UOC Diabetologia e Dietologia, Ospedale S. Spirito, Roma; ¹⁹ S.O.C. Malattie Metaboliche e Diabetologia, Ospedale Cardinal Massaja, ASL AT - Asti.

Parole chiave: Accuratezza, Glicemia, HbA1c, Diabete mellito.
Key words: Accuracy, Glycemia, HbA1c, Diabetes mellitus

Il Giornale di AMD, 2012;15:180-184

Riassunto

L'ottimizzazione del compenso glicemico rappresenta l'elemento base per la cura del diabete e per la prevenzione delle sue complicanze. Per raggiungerla, risulta indispensabile poter disporre di dati glicemici e di valori di HbA1c determinati con procedure standardizzate e con strumenti affidabili.

Sulla base di queste premesse e recependo il mandato del Consiglio Direttivo Nazionale (CDN) dell'Associazione Medici Diabetologi (AMD) al Gruppo Scuola, è stato realizzato nel 2010 il percorso formativo "Accuratezza del dato glicemico e management del DMT2: fin da SUBITO oltre l'HbA1c", al fine di potere fornire consapevolezza e competenze nella raccolta del dato glicemico e dell'HbA1c, attraverso procedure standardizzate e strumenti affidabili, realizzando un percorso formativo integrato tra differenti professionalità come i diabetologi e i laboratoristi. La finalità ultima di questa attività è quella di realizzare un percorso diagnostico terapeutico assistenziale, nel contesto della rete di assistenza diabetologica.

Il progetto formativo, realizzato secondo la metodologia della Scuola di Formazione continua AMD, si è svolto in tre edizioni e ha coinvolto, 83 diabetologi della rete AMD provenienti da tutto il territorio nazionale.

Dall'analisi dei bisogni formativi emersi dai corsi è risultata la necessità di approfondimenti soprattutto su tre aree tematiche: clinica, tecnico-metodologica e della qualità.

La valutazione in rapporto al grado di soddisfazione dei discenti ha evidenziato risultati ottimali sia per l'interesse degli argomenti trattati, sia per l'efficacia dei relatori che delle presentazioni proposte.

L'integrazione tra le diverse competenze assistenziali, oltre a promuovere lo scambio interculturale, è il fondamento indispensabile per l'organizzazione e la pianificazione del percorso diagnostico terapeutico assistenziale nel contesto della rete di assistenza diabetologica.

Summary

The achievement of glucose target is the basis of diabetes care and prevention of its complications, as documented by existing guidelines and clinical practice recommendations. For this purpose to have blood glucose and HbA1c reliable data is essential.

According to AMD mission, the Permanent School of Continuing Education, the practical arm of AMD in training, in order to provide awareness and expertise in the collection of blood glucose and HbA1c data, performed in 2010, the training course: "Accuracy of the glycemic data and management of T2DM: From now over the HbA1c".

Aim of this activity was also to encourage integration between different health professionals and improve the quality of diabetes care.

The training course has been produced in three editions and involved 83 diabetologists.

Training needs analysis showed demand for further information regarding clinical, technical and quality areas.

The assessment of the effectiveness of the topics and speakers was excellent.

Integration between different health professionals is essential to plan diabetes care programs and improve the quality of diabetes care.

*AMS, PDB, GG, GLP, LL, GM, MM, PP, GS, LT, e NV: componenti del Direttivo Scuola di Formazione AMD 2009-2011; MRC: Consulente per la certificazione; AMS, MRC, ADM, ADB, GG, GM, CS, LG: componenti del Board di Progetto; SG, Presidente AMD 2009-2011; CG, Presidente AMD 2011-2013; AM Coordinatore del Gruppo GLAD; LG, Direttore della Scuola di Formazione AMD;
Glossario: AMD, Associazione Medici Diabetologi; CDN, Consiglio Direttivo Nazionale; SIBioC, Società Italiana, di Biologia Clinica

Introduzione

La gestione della persona con diabete, sia in ospedale che sul territorio è realizzabile solo facendo riferimento ad un di profilo di cura paradigmatico (PDTA), che deve attraversare tutti gli ambiti propri della metodologia del Governo Clinico come Formazione, Informazione, Educazione, Gestione del Rischio, Audit clinico e Ricerca.

In tale scenario, l'integrazione tra diverse competenze sanitarie, come Laboratoristi e Diabetologi, rappresenta la base comune nell'organizzazione dei vari processi assistenziali, intesi come unico processo di cura.

L'ottimizzazione del controllo glicemico inizia con la raccolta del dato della glicemia^(1, 2) e dell'HbA1c⁽³⁾ secondo procedure standardizzate, con strumenti affidabili e la cui precisione si realizza sia in base alle caratteristiche strutturali, sia mediante specifici controlli di qualità, a garanzia della correttezza, della tracciabilità e dell'uniformità dei risultati.

Basandosi su queste premesse culturali e recependo il mandato formulato dal Consiglio Direttivo Nazionale (CDN) dell'Associazione Medici Diabetologi (AMD) al Gruppo Scuola, nel 2010 è stato realizzato il percorso formativo dal titolo: "Accuratezza del dato glicemico e management del DMT2: fin da SUBITO oltre l'HbA1c", concretizzatosi in tre corsi formativi residenziali ECM che hanno coinvolto 83 diabetologi della rete di assistenza AMD provenienti dall'intero territorio nazionale. Il percorso formativo è stato realizzato grazie ad una forte sinergia tra le due Società Scientifiche AMD e Società Italiana di Biochimica e Biologia Molecolare Clinica (SIBioC), che hanno messo in campo alcuni tra i loro esponenti di maggiore spicco.

Scopo. La realizzazione del percorso formativo sull'accuratezza del dato glicemico e di HbA1c, accreditato ECM, integrato tra competenze di laboratoristi e diabetologi è stato lo strumento per migliorare le competenze in una visione inter-disciplinare. Il fine è stato quello di creare le condizioni culturali per realizzare un percorso diagnostico terapeutico volto al miglioramento della qualità dell'assistenza diabetologica.

Lo scopo del lavoro è stato quindi quello di valutare nell'immediato la qualità formativa ed il miglioramento delle competenze ottenuto attraverso il percorso formativo.

Il percorso formativo era rivolto al diabetologo ed ha avuto l'obiettivo di migliorare la percezione dell'importanza, la consapevolezza e la competenza nelle seguenti aree professionali:

- Controllo glicemico tempestivo nel paziente diabetico tipo 2, quale strumento per realizzare un precoce ed appropriato trattamento terapeutico;
- Ruolo unico del diabetologo come primo gestore del compenso glicemico;
- Raccolta del dato glicemico, secondo procedure standardizzate e con strumenti affidabili per la corretta gestione clinica del dato stesso;

- Procedure di standardizzazione dell'emoglobina glicata e di interpretazione e gestione clinica del suo "valore"
- Creazione di condizioni favorevoli all'integrazione tra operatori sanitari con differenti competenze (laboratorio-diabetologia) per realizzare un percorso diagnostico terapeutico assistenziale, nel contesto della rete di assistenza diabetologica.

Materiali e Metodi

Il percorso formativo è stato realizzato partendo dal bisogno formativo, utilizzando la metodologia della Scuola di Formazione continua AMD, in osservanza agli obiettivi della politica della qualità^(4, 5). Esso è stato realizzato in tre edizioni (una a Firenze e due a Roma) sulla base di un'unica storyboard, creata dallo stesso team di progetto ed ha coinvolto come discenti, complessivamente 83 diabetologi della rete AMD, provenienti da tutto il territorio nazionale, pressoché equamente distribuiti rispetto alla regione di provenienza. Durante il corso di Firenze ha inoltre avuto luogo la visita di ricertificazione della qualità della Scuola di Formazione AMD.

Ciascun corso era costituito da due moduli didattici. Ciascun modulo comprendeva una premessa istituzionale, una relazione tecnica e un incontro-dibattito interattivo con l'esperto; seguivano poi tre lavori a piccoli gruppi ed una relazione conclusiva di messa a punto. Ogni corso ha ottenuto 9 crediti formativi ministeriali (ECM).

Durante i lavori di gruppo è stata utilizzata la metodologia Metaplan⁽⁶⁾, mentre gli incontri di gruppo, la gestione delle discussioni in plenaria si è svolta seguendo la metodologia della Scuola di Formazione AMD ed i gruppi sono stati condotti da Formatori dell'Albo AMD^(7, 8). A fine corso è stato redatto il report di valutazione in accordo con gli indicatori formativi AMD⁽⁷⁾.

La valutazione dei risultati formativi è stata fatta con modalità semi-quantitativa (4 quartili) per le seguenti aree: 1. Soddisfazione del discente; 2. Conoscenze; 3. Miglioramento delle competenze professionali; 4. Risultati per i pazienti e per l'organizzazione, utilizzando la metodologia di Kirkpatrick⁽⁹⁾.

Le macro-aree affrontate sono state: l'aerea clinica, quella tecnico-metodologica e quella della qualità. Nell'area tecnico-metodologica sono stati trattati i seguenti temi: 1. Accuratezza e precisione della misura della glicemia; 2. Garanzie sulla qualità dei glucometri; 3. Accuratezza e precisione della nuova metodologia standardizzata di dosaggio di HbA1c; 4. La refertazione del dato di laboratorio. Nell'area clinica sono stati approfonditi: 1. Tempestività nella diagnosi; 2. Ricadute cliniche di un trattamento precoce dell'iperglicemia; 3. I nuovi farmaci per l'iperglicemia; 4. Significato clinico del nuovo valore di HbA1c; 5. Il laboratorio del PDTA del diabete mellito alla luce degli Standard di Cura.

I risultati rappresentano la media dei tre corsi e sono espressi in percentuale.

Risultati

Bisogni formativi. La struttura del corso era basata prevalentemente sulla didattica a piccoli gruppi ed ha consentito la completa partecipazione di ciascun discente e la piena, libera espressione delle opinioni di tutti.

Nella tabella 1 è riportata la sintesi dei lavori di Gruppi e delle domande rivolte all'Esperto nelle sessioni interattive. I dati riportati sono l'espressione dei bisogni formativi emersi.

Tabella 1. Bisogni formativi espressi in percentuale e raggruppati per aree tematiche. (LdG: Lavori di Gruppo).

Temi dei LdG, Incontro con l'Esperto	Totale Domande (n.)	Area Clinica (%)	Area Tecnico Metodologica (%)	Area Qualità (%)
Misura glicemia laboratorio	26	61.53	26.92	11.53
Misura glicemia glucometro	38	23.68	47.36	18.42
Misura HbA1c	48	56.25	33.33	10.41

Lavori di Gruppo. Il mandato del primo Lavoro di Gruppo (LdG) era Disporre di un dato di laboratorio accurato per la misurazione della glicemia e ricadute nella pratica clinica. Nonostante il prevalente interesse di area clinica (61,53%), è emersa chiaramente una necessità di approfondire temi tecnico-metodologici per le loro ripercussioni sulla condotta clinica (26,92%), quali: variabilità del dato, interferenze analitiche da possibili comorbilità, necessità di conoscere precisione e accuratezza analitica sia nell'uso diagnostico che per il follow-up. Il tema prevalente in area Tecnico-Metodologica è stato rappresentato da una forte richiesta di standardizzazione dei metodi, tale da consentire un riferimento unico per tutte le diverse realtà cliniche. In area di qualità l'11,53% delle richieste esprimeva l'esigenza della certificazione della misura glicemica.

Il mandato del secondo LdG, era Misura della glicemia con glucometro: quello che avreste voluto sapere e non avete mai osato chiedere. L'area prevalente di interesse è stata quella Tecnico-Metodologica, raggiungendo il 47,36% delle richieste, seguita dall'area Clinica (23,68%), esprimendo la necessità di approfondimenti per le ripercussioni sull'utilizzo nella pratica clinica. Il 18,42% delle domande di approfondimento riguardava l'area della certificazione di qualità degli strumenti.

Il terzo lavoro di gruppo dal titolo Misura dell'HbA1c: quello che avreste voluto sapere e non avete mai osato chiedere, ha mostrato l'esigenza di una standardizzazione del metodo, anche alla luce della recente proposta del suo impiego a fini diagnostici⁽¹⁰⁾, per superare la variabilità insita nel metodo⁽¹¹⁾ e anche a garanzia della migliore e univoca interpretazione del risultato. Il bisogno di approfondimenti riguardava in

Tabella 2. Risultati del questionario di apprendimento.

Questionari di apprendimento	Totale Domande (n.)	Risposte corrette (%)	Risposte corrette (M±DS)
Firenze	30	76.6	23±7.01
Roma 1	30	93.3	28±2.77
Roma 2	30	96.6	29±2.07

larga percentuale (>50%) l'utilizzo clinico del dato, le possibili interferenze da agenti chimici e da condizioni cliniche sull'attendibilità del dosaggio, ma anche l'uso dei POCT* e di metodiche alternative come la fruttosamina.

L'ultimo LdG, dal titolo Il Laboratorio nei PDTA del diabete mellito alla luce degli Standard di Cura: quali le priorità per attivare un percorso nella mia realtà, ha messo in evidenza il forte bisogno di dialogo tra le reti dei diabetologi e quelle dei laboratoristi. E ciò nell'ottica di una collaborazione strutturata ed a garanzia della qualità delle prestazioni erogate sia dal laboratorio che dal clinico per le naturali ripercussioni del dato analitico sulle scelte diagnostico-terapeutiche.

Customer satisfaction. Nella figura 1 (a e b) è riportato l'indice di gradimento dei discenti sull'efficacia didattica dei docenti, sull'interesse per gli argomenti trattati e sull'efficacia delle presentazioni, in una scala da 1 a 10. I criteri di valutazione erano: punti 0-2,5 = insufficiente; 2,6-5 = sufficiente; 5,1-7,5 = buono; 7,6-10 = ottimo.

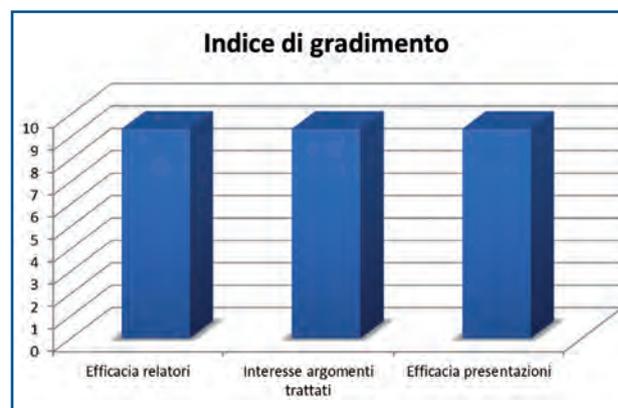


Figura 1a. Indice di gradimento dei discenti. Criteri di valutazione: punti 0-2,5: insufficiente; 2,5-5: sufficiente; 5-7,5: buono; 7,5-10: ottimo.

*POCT: acronimo di Point of care testing, rappresenta uno strumento (inteso nella più ampia accezione possibile) che consente l'esecuzione di test di laboratorio al di fuori di Laboratori Centralizzati in punti vicini al luogo di cura del paziente, allo scopo di ottenere rapidamente risultati che consentono decisioni cliniche ed i cui requisiti strutturali, tecnologici ed organizzativi fanno riferimento al DPR 14.01.1997, applicati secondo modi e tempi stabiliti dal DGR 02.02.2001, n. VII/3313 (Circ. N.30/SAN del 28.05.2001) con modalità sinergica alla OSO 15189. <http://www.nursindmonza.it/documenti/sentenze/articolo%20POCT.pdf>.

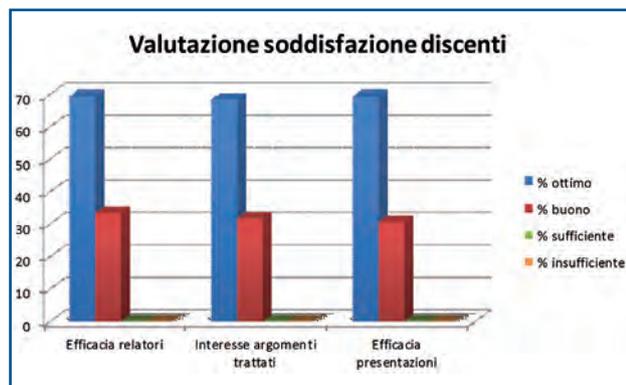


Figura 1b. Grado di soddisfazione dei discenti.

In tutte e tre le aree indagate l'indice di gradimento è molto elevato e si attesta su valori compresi tra 9 e 9,70, raggiungendo il valore di ottimo nel 65% dei discenti per la scelta degli argomenti trattati e nel 60% dei discenti per le altre due aree. I rimanenti giudizi erano espressi come buono mentre nessuna valutazione era presente nelle fasce sufficiente e insufficiente.

Questionario di apprendimento. Le domande del questionario di apprendimento riproponevano gli argomenti delle medesime macro-aree affrontate durante i corsi: clinica, tecnico-metodologica e qualità. Nella Tabella 2 sono illustrati i risultati del questionario di apprendimento dei tre corsi.

Nessuna differenza significativa suddividendo le domande per area tematica né nel singolo corso, né confrontando i tre corsi.

Conclusioni

Tutte le principali linee guida, nazionali e internazionali, sottolineano da sempre l'importanza dell'ottimizzazione del compenso glicometabolico nella prevenzione e nella cura delle complicanze acute e croniche della malattia diabetica^(12, 13).

Le evidenze più recenti della letteratura indicano chiaramente che il raggiungimento del target glicemico nelle prime fasi della malattia migliori sensibilmente la prognosi nel tempo⁽¹⁴⁾.

Da qui l'esigenza di disporre di dati di laboratorio quanto più possibile accurati e precisi al fine di garantire la corretta valutazione sia in fase diagnostica, che in corso di follow-up^(15, 16).

I risultati del Percorso Formativo danno chiara evidenza delle aspettative dei diabetologi ed esprimono la forte esigenza di migliorare conoscenze e competenze tecniche, finalizzate all'applicazione nella pratica clinica per migliorare la qualità del servizio erogato.

L'integrazione tra le diverse competenze dei Laboratori e Diabetologi risulta essere il fondamento indispensabile per l'organizzazione e la pianificazione del percorso diagnostico terapeutico assistenziale.

In tale contesto, la realizzazione di un Progetto For-



Gruppo scuola 2009-2011.

mativo condiviso tra due Società Scientifiche nazionali di aree diverse, come AMD e SIBioC, oltre a promuovere lo scambio interculturale tra le differenti competenze, si proponeva di creare le condizioni favorevoli all'integrazione tra le due figure professionali nel contesto della rete di assistenza diabetologica.

I risultati descritti sull'efficacia del percorso formativo realizzato con la metodologia della Scuola di Formazione Continua AMD rappresentano da un lato il gradimento ed il successo della formula metodologica utilizzata e dall'altro consentono di valorizzare i bisogni formativi e la necessità di un approfondito percorso culturale interdisciplinare in campi di stretta competenza Tecnico-Metodologica, poco conosciuti dal diabetologo. Viceversa l'esigenza di conoscenza nel campo Tecnico-Metodologico è il necessario presupposto per realizzare PDTA volti al miglioramento delle performances cliniche, proprie del diabetologo AMD. Di particolare rilevanza a fini clinici sono risultati gli approfondimenti ed il raggiungimento di competenze sull'area critica dell'accuratezza analitica e sugli errori analitici per le evidenti ricadute nell'area del risk management.

Partendo dalla consapevolezza che un percorso formativo efficace ha come scopo l'induzione di cambiamenti comportamentali necessari per realizzare una serie di azioni volte al miglioramento della realtà clinico-assistenziale, è in corso di elaborazione un questionario per la valutazione a distanza della capacità del percorso formativo di promuovere un tale cambiamento.

I soddisfacenti risultati raggiunti in termini di efficacia dei tre eventi erogati descritti, ha inoltre promosso l'estensione del progetto formativo ed ha portato alla realizzazione di un ulteriore Corso di Formazione Professionale per Diabetologi, includendo anche la Società Italiana di Diabetologia (SID) e la Società Italiana di Medicina di Laboratorio (SIMEL), realizzando un percorso formativo in tutto simile ai precedenti per struttura e contenuti ma decisamente innovativo per capacità di coinvolgimento istituzionale, realizzando un modello di cooperazione inter-disciplinare assolutamente origi-

nale, volto al miglioramento della sicurezza e della qualità assistenziale per il paziente diabetico.

Ringraziamenti:

Un sentito ringraziamento è dovuto a tutti i diabetologi che hanno partecipato ai tre Corsi di formazione, per l'interesse dimostrato per gli argomenti trattati e per aver dato vita ad un confronto costruttivo, sempre interessante e umanamente ricco: Acquati Silvia, Andreani Mauro, Barba Giovanni, Barberio Silvia, Barge-ro Giuseppe, Bellacoscia Donatella, Boemi Massimo, Bollati Paola Marta, Borrelli Patrizia, Bottazzo Stefano, Braione Antonia Francesca, Bulzomi' Rocco, Calderini Maria Cristina, Capuano Gelsomina, Carboni Luciano, Casali Giovanni Alessandro, Chiambretti Anna Maria, Ciarmatori Anna, Ciarrocchi Mauro, Cicioni Giovanni, Clemente Gennaro, Colonna Loredana Maria, Conti Danilo Mario, Cozzolino Sestilia, Dagani Regina, De Candia Lorenzo, De Francesco Carmelo, Di Lorenzo Maria Giovanna, Egger Karl, Falbo Giordano, Foglini Paolo, Gaudioso Roberta, Giampetruzzi Federica, Gioia Cosimo, Giordano Marco, Indrieri Annalinda, La Penna Giuliana, Lanfranchi Fortunato, Leoncavallo Anna Rita, Luciano Mario, Majellaro Vito, Meloncelli Illidio, Meroni Mietta, Mulas Maria Franca, Muoio Angela, Parini Stefano, Pualetto Natalino, Pelligra Ilaria, Pipicelli Giuseppe, Pirozzi Barbara, Piscopello Lanfranco, Piscopo Gennaro, Pucci Achiripita, Richiardi Luca, Richini Donata Maria, Sambataro Maria, Stagno Gaudenzio, Strollo Felice, Tempesta Antonio, Testa Ivano, Testori Gianpaolo, Tondini Sergio, Tonutti Laura, Tuccinardi Franco, Vaccaro Maria, Vangucci Silverio, Venezia Angelo Raffaele, Ziller Paolo.

I ringraziamenti vanno estesi alla Devital Service per il forte impulso dato alla raccolta dei dati utilizzati in questo corso e alla Sigma Tau per il supporto incondizionato dato allo sviluppo del progetto.

Conflitto di interessi degli autori: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Polonsky WH, Fisher L, Schikman CH et al. Structured Self-Monitoring of Blood Glucose Significantly Reduces A1C Levels in Poorly Controlled, Noninsulin-Treated Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34:262-7.
2. Haller MJ et al Predictors of control of diabetes: monitoring may be the key. *J Pediatr* 2004; 144: 660-1.
3. Mosca A. Perché e come misurare l'emoglobina glicata. *G Ital Diabetol Metab* 2009; 29: 179-83.
4. Scuola di Formazione Continua AMD. Sintesi indicatori (Controllo del processo). 2012 http://www.aemmedi.it/pages/informazioni/la_scuola_amd/.
5. Scuola di Formazione Continua AMD. Politica e obiettivi per la qualità. 2012 http://www.aemmedi.it/pages/informazioni/la_scuola_amd/.
6. Primer for Metaplan technique. How to moderate group discussions using the Metaplan Technique. Quickborn, Germany www.metaplan.com.
7. Scuola di Formazione Continua AMD. Albo Formatori. 2012. http://www.aemmedi.it/pages/informazioni/la_scuola_amd/.
8. Scuola di Formazione Continua AMD. Requisiti (conoscenze e competenze) del Formatore tutor. 2012. http://www.aemmedi.it/pages/informazioni/la_scuola_amd/.
9. Kirkpatrick DL. Techniques for evaluating training programs. *Training Development J* 1979; 32(9): 6-9.
10. The International Expert Committee: International Expert Committee Report on the Role of the A1c Assay in the Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32(7): 1327-34.
11. Miller WG, Myers GL, Ashwood ER et al. State of the art in trueness and interlaboratory harmonization for 10 analyses in general clinical chemistry. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 132: 838-46.
12. Standard Italiani AMD – SID per la Cura del Diabete Mellito 2009-2010.
13. American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes 2011. *Diabetes Care* 2011; 34(suppl 1): S11-S61.
14. Griffin SJ, Borch-Johnsen K, Davies MJ, et al. Effect of early intensive multifactorial therapy on 5-year cardiovascular outcomes in individuals with type 2 diabetes detected by screening (ADDITION-Europe): a cluster-randomised trial. *The Lancet* 2011; 378(9786): 156 - 167.
15. Helgeson VS et al. A focus on blood glucose monitoring: relation to glycemic control and determinants of frequency. *Pediatr Diabetes* 2011; 12(1): 25-30.
16. Denfeld QE, Goodell TT, Stafford KN, Kazmierczak S. Precision and Accuracy: Comparison of Point-of-Care and Laboratory Glucose Concentrations in Cardiothoracic Surgery Patients. *J Cardiovasc Nurs* 2011; 26(6): 512-8.



Position Paper AMD-SID-SIEDP sugli analoghi rapidi dell'insulina

A. De Micheli, M. Gallo¹ per AMD, M. Baroni, A. Giaccari per SID, A. Franzese, S. Zucchini per SIEDP



Con riferimento all'applicazione del principio di equivalenza per gli analoghi rapidi dell'insulina glulisina (Apidra®), lispro (Humalog®) e aspart (NovoRapid®), la Società Italiana di Diabetologia (SID), la Associazione Medici Diabetologi (AMD) e la Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP), esprimono il seguente parere.

In base alla definizione dell'AIFA di Categoria terapeutica omogenea (G.U. n. 155 del 5 luglio 1999), che definisce come farmaci equivalenti "Gruppo di farmaci (principi attivi e relative preparazioni farmaceutiche) che, in rapporto all'indicazione terapeutica principale hanno in comune il meccanismo d'azione e sono caratterizzati da un'efficacia clinica e un profilo di effetti indesiderati pressoché sovrapponibile, pur potendo i singoli farmaci diversificarsi per indicazioni terapeutiche aggiuntive. In una categoria terapeutica sono inclusi medicinali che, per forma farmaceutica, dose unitaria e numero di unità posologiche, consentono di effettuare un intervento terapeutico d'intensità e durata sostanzialmente simile", la SID, la AMD e la SIEDP ritengono che, ad oggi, non esistano evidenze scientifiche significative che dimostrino differenze tra le insuline glulisina (Apidra®), lispro (Humalog®) e aspart (NovoRapid®) rispetto al principio sopra enunciato.

Sono invece da segnalare differenze tra le insuline menzionate in termini di modalità di somministrazione e indicazioni terapeutiche in sottogruppi di pazienti o condizioni patologiche specifiche. In particolare, dalle rispettive schede di Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP)^(1,2,3), risultano le seguenti indicazioni e controindicazioni specifiche:

1) Uso in gravidanza e allattamento

- a. Apidra®: Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di insulina glulisina in donne in gravidanza. Non è noto se l'insulina glulisina sia escreta nel latte umano materno e se venga assorbita dopo la somministrazione orale.

- b. Humalog®: I dati su un numero ampio di donne in gravidanza esposte al farmaco non mostrano alcun effetto avverso dell'insulina lispro sulla gravidanza o sulla salute del feto/neonato.
- c. NovoRapid®: NovoRapid® può essere utilizzata durante la gravidanza. Dati da 2 trials clinici controllati non indicano effetti avversi dell'insulina aspart sulla gravidanza e sul feto/neonato in confronto all'insulina solubile umana. Non esistono limitazioni per la terapia con NovoRapid® durante l'allattamento. La terapia a base di insulina nella donna che allatta non implica rischi per il bambino.

2) Uso in infusione endovenosa

- a. Apidra®: può essere somministrata per via endovenosa. Apidra® non deve essere miscelata con soluzione glucosata 5% o soluzione di Ringer in quanto risultata incompatibile con queste soluzioni, o con altre insuline. L'uso di altre soluzioni non è stato studiato. Insulina glulisina per uso endovenoso alla concentrazione di 1 Unità/ml è stabile a temperatura ambiente per 48 ore.
- b. Humalog®: L'iniezione endovenosa di insulina lispro deve essere effettuata seguendo la normale pratica clinica, per esempio mediante bolo o tramite un dispositivo per infusione. E' richiesto un frequente monitoraggio dei livelli di glicemia. I dispositivi per infusione con concentrazioni di insulina lispro da 0,1 U/ml a 1,0 U/ml in soluzioni di sodio cloruro allo 0,9% o di destrosio al 5% sono stabili a temperatura ambiente per 48 ore.
- c. NovoRapid®: NovoRapid® può essere somministrato per via endovenosa. I sistemi di infusione con NovoRapid® 100U/ml alle concentrazioni di insulina aspart da 0,05 U/ml a 1,0 U/ml nelle soluzioni di infusione composti da 0,9% di cloruro di sodio, 5% di destrosio o 10% di destrosio con

AMD: Associazione Medici Diabetologi; SID: Società Italiana di Diabetologia; SIEDP: Società Italiana di Diabetologie e Endocrinologia Pediatrica

40 mmol/l di cloruro di potassio nelle sacche di infusione in polipropilene sono stabili a temperatura ambiente per 24 ore.

3) **Uso in pazienti con insufficienza epatica**

- a. Apidra®: Le proprietà farmacocinetiche dell'insulina glulisina non sono state studiate in pazienti con diminuita funzionalità epatica.
- b. Humalog®: La risposta glucodinamica all'insulina lispro non è influenzata da un'insufficiente funzionalità epatica. Nei pazienti con insufficienza epatica l'insulina lispro conserva un assorbimento ed una eliminazione più rapidi rispetto all'insulina umana solubile.
- c. NovoRapid®: In soggetti con disfunzione epatica moderata e grave la velocità di assorbimento risulta diminuita (da 50 fino a 85 minuti) e più variabile rispetto ai pazienti con funzionalità epatica normale.

4) **Uso in pazienti con insufficienza renale**

- a. Apidra®: Le proprietà farmacocinetiche dell'insulina glulisina vengono di solito mantenute nei pazienti che presentano una ridotta funzione renale.
- b. Humalog®: La risposta glucodinamica all'insulina lispro non è influenzata da un'insufficiente funzionalità renale. Insulina lispro mantiene un più rapido assorbimento in confronto alla insulina umana in pazienti con insufficienza renale. In pazienti con diabete di tipo 2, attraverso un largo spettro di funzione renale, le differenze farmacocinetiche sono mantenute tra insulina lispro e insulina umana solubile, e si dimostrano indipendenti dalla funzione renale.
- c. NovoRapid®: Le proprietà farmacocinetiche dell'insulina aspart sono generalmente mantenute in pazienti con insufficienza renale. Non è stato rilevato alcun apparente effetto dei valori di clearance della creatinina sui principali parametri di farmacocinetica dell'insulina aspart. I dati nei soggetti con insufficienza renale moderata e grave sono limitati. Non sono stati studiati soggetti con insufficienza renale che necessitano di trattamento di dialisi.

5) **Uso in popolazioni pediatriche**

- a. Apidra®: Non vi sono sufficienti informazioni cliniche sull'impiego di Apidra® in bambini al di sotto di 6 anni. Dai 7 anni in poi, le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche sono identiche a quelle della popolazione adulta.
- b. Humalog®: Studi clinici sono stati condotti in bambini (2- 11 anni) e adolescenti (9- 19 anni). In tali popolazioni le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche dell'insulina lispro sono identiche a quelle della popolazione adulta.
- c. NovoRapid®: Non sono stati condotti studi su bambini di età inferiore ai 2 anni. Oltre i due anni di età le proprietà farmacocinetiche e far-

macodinamiche sono identiche a quelle della popolazione adulta.

- 6) Dal punto di vista di farmacocinetica e farmacodinamica esistono alcune evidenze, secondo le quali l'insulina glulisina è caratterizzata, rispetto a lispro e aspart, da un'insorgenza di effetto leggermente più rapido, con una riduzione del picco glicemico post-prandiale, del tempo al picco iperglicemico e dell'escursione glicemica complessiva nei primi 30-60 minuti dalla somministrazione⁽⁴⁻⁷⁾. Tale effetto, riferibile all'assenza di zinco nella formulazione dell'insulina glulisina (stabilizzata con polisorbato 20), sembra più evidente tra i soggetti obesi (BMI 30-40 kg/m²)⁽⁸⁾, senza peraltro che ciò si traduca in un beneficio clinico dimostrabile.
- 7) Inoltre, esistono differenze nelle **modalità di somministrazione mediante devices**, in particolare:
 - a. Apidra®: attualmente in commercio in cartucce per penne ricaricabili KlikStar e penne pre-riempite OptiSet e SoloStar. Le penne sono sovrapponibili ad analoghi prodotti per insulina glargine. Nessuno dei prodotti può dispensare mezza unità. I device contenenti glulisina non sono stati progettati specificatamente per nessun tipo di aghi e nella scheda tecnica si raccomanda solo l'utilizzo di aghi compatibili.
 - b. Humalog®: attualmente in commercio in cartucce per penne ricaricabili Humapen Luxura e Humapen Luxura HD e penna pre-riempita KwikPen. Le penne sono sovrapponibili ad analoghi prodotti per insulina Humalog® Basal. La penna Humapen Luxura HD è in grado di somministrare mezza unità, indispensabile per bambini o adulti insulino-sensibili (ad esempio per diabete secondario a pancreasectomia). Non vengono prodotti aghi dedicati.
 - c. NovoRapid® è attualmente in commercio in cartucce per penne ricaricabili NovoPen Junior (con possibilità di somministrare mezza unità) e pre-riempite FlexPen. L'azienda produttrice produce aghi NovoTwist e NovoFine (disponibili in lunghezze da 5, 6 e 8 mm) compatibili solo al sistema Flexpen/Novopen Junior ed aghi auto-cover per uso ospedaliero. L'autocover è un ago retrattile che garantisce la sicurezza del personale infermieristico nella fase di somministrazione dell'insulina.
- 8) Infine, per quanto simili, le penne delle diverse aziende produttrici non sono perfettamente identiche (ed alcuni aghi "dedicati" non sono compatibili con penne di altri produttori). Molto spesso i pazienti in terapia insulinica intensiva utilizzano anche una insulina basale (glargine, levemir o NPL) ovviamente distribuite in penne o cartucce simili alle penne disponibili per gli analoghi rapidi, non necessariamente dello stesso produttore dell'analogo pronto.

A titolo esemplificativo, immaginiamo degli scenari che vedessero la necessità di prescrivere un solo analogo rapido.

Qualora l’analogo unicamente disponibile fosse Apidra®

- Non vi è indicazione per l’uso in gravidanza e durante l’allattamento
- Non può essere infuso in soluzione glucosata o di Ringer
- Non vi è esperienza in pazienti con insufficienza epatica
- Non vi è esperienza in bambini al di sotto dei 6 anni
- I dati di farmacocinetica relativi all’uso nella popolazione anziana sono limitati
- Non è possibile somministrare mezze unità
- Non sono disponibili aghi specificamente dedicati

Qualora l’analogo prescelto fosse Humalog®

- Non vi sono dati sull’uso durante l’allattamento
- Non esistono aghi dedicati prodotti dall’azienda, con caratteristiche peculiari

Qualora l’analogo prescelto fosse NovoRapid®

- In Pazienti con insufficienza epatica la velocità di assorbimento risulta diminuita
- Gli aghi specificamente dedicati, previsti nella RCP, hanno un range di lunghezza limitato a 5-8 mm
- Potrebbero verificarsi problemi di stabilità nelle soluzioni infusionali per via endovenosa utilizzate oltre le 24 ore (es. pompe-siringhe)

Anche in considerazione delle differenze precedentemente sottolineate, le schede di RCP sottolineano (nelle avvertenze speciali e precauzioni di impiego) che il trasferimento di un paziente in terapia insulinica a un altro tipo o marca di insulina deve essere effettuato sotto stretto controllo medico. Cambiamenti di concentrazione, marca, tipo, specie e/o metodo di produzione

possono dare esito alla necessità di cambiare il dosaggio e quindi di maggiori controlli dei profili glicemici, per evitare fasi di peggioramento del compenso.

I tre prodotti non possono quindi essere considerati sostituibili e l’identificazione del prodotto e dei device più appropriati in funzione delle diverse caratteristiche del paziente è compito del clinico, il quale deve poter scegliere nell’ambito di tutte le opzioni disponibili e nel pieno rispetto delle indicazioni, senza vincoli di tipo amministrativo.

BIBLIOGRAFIA

1. Apidra (riassunto delle caratteristiche del prodotto). Reperibile al sito: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000557/WC500025250.pdf (ultimo accesso, 19/05/2012).
2. Humalog (riassunto delle caratteristiche del prodotto). Reperibile al sito: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000088/WC500050332.pdf (ultimo accesso, 19/05/2012).
3. NovoRapid (riassunto delle caratteristiche del prodotto). Reperibile al sito: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000258/WC500030372.pdf (ultimo accesso, 19/05/2012).
4. Home PD. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rapid-acting insulin analogues and their clinical consequences. *Diabetes Obes Metab.* 2012 Feb 9. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01580.x. [Epub ahead of print].
5. Becker RH, Frick AD, Burger F, Potgieter JH, Scholtz H. Insulin glulisine, a new rapid-acting insulin analogue, displays a rapid time-action profile in obese non-diabetic subjects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005; 113: 435-443.
6. Heise T, Nosek L, Spitzer H et al. Insulin glulisine: a faster onset of action compared with insulin lispro. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 746-753.
7. Luzio S, Peter R, Dunseath GJ, Mustafa L, Owens DR. A comparison of preprandial insulin glulisine versus insulin lispro in people with type 2 diabetes over a 12-h period. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 79: 269-275.
8. Bolli GB, Luzio S, Marzotti S et al. Comparative pharmacodynamic and pharmacokinetic characteristics of subcutaneous insulin glulisine and insulin aspart prior to a standard meal in obese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 251-257.



RRR, RR, OR, ARR, NNT: che confusione!

Istruzioni per l'uso delle misure di efficacia utilizzate dai trial



A. Cartabellotta

nino.cartabellotta@gimbe.org

Presidente Fondazione GIMBE

Parole chiave: Trial clinici, Efficacia dei trattamenti, Riduzione del rischio relativo, Rischio relativo, Odds ratio, Riduzione del rischio assoluto, Numero necessario da trattare (NNT)

Key words: Clinical trials, Effect size, Relative risk reduction, Relative risk, Odds ratio, absolute risk reduction, Number needed to treat

Il Giornale di AMD, 2012;15:188-189

Riassunto

I ricercatori hanno a disposizione diverse "unità di misura" per presentare i risultati di un trial: riduzione del rischio relativo (RRR), RR (rischio relativo), OR (odds ratio), RRA (riduzione del rischio assoluto), numero necessario da trattare (NNT). Spesso la scelta non è casuale, perché consistenti evidenze dimostrano che la percezione dell'efficacia di un trattamento è influenzata dalla modalità con cui vengono presentati i risultati dei trial. Come calcolare da una semplice tabella 2 x 2 tutte le misure di efficacia per gli outcome binari? Quali sono vantaggi e limiti delle varie misure di efficacia? Perché le misure di efficacia relative sovrastimano l'efficacia dei trattamenti? Perché l'OR, quale misura di efficacia terapeutica, dovrebbe essere abbandonato?

Abstract

Researchers use different measure to show the results of clinical trials: relative risk reduction (RRR), RR (relative risk), OR (odds ratio), ARR (absolute risk reduction), number needed to treat (NNT). The choice of measure is often deliberate: good evidence shows indeed that the perception of the effects of a treatment is influenced by measure used. How to calculate effect size for binary outcomes using a 2x2 table? What are the strength and limitations of efficacy measures? Why do relative measures overestimate the treatment effects? Why should we stop using OR?

Numerosi studi hanno dimostrato che i clinici, gli amministratori sanitari e i pazienti sono influenzati dalle modalità con cui vengono presentati i risultati dei trial. In particolare, il trattamento viene percepito più efficace se i risultati vengono presentati con misure di efficacia relativa, fenomeno noto come effetto *framing*.

Senza entrare nel merito di complessi aspetti statistici, obiettivo della pillola è "diradare la nebbia" su un aspetto cruciale nell'interpretazione dei risultati di un trial: quali sono le definizioni, le formule, i vantaggi e i limiti delle diverse "unità di misura" utilizzate per riportare l'efficacia di un trattamento?

1. Tabella 2 x 2 ed event rates

In un trial che misura eventi dicotomici, tutte le misure di efficacia derivano dalla tabella 2 x 2, che riporta il numero dei pazienti nei due gruppi (trattati e controlli) in relazione alla presenza/assenza dell'evento.

	Evento sì	Evento no
Trattati	a	b
Controlli	c	d

Attraverso due semplici formule vengono calcolati gli event rates, ovvero l'incidenza degli eventi nei due gruppi.

- **Experimental Event Rate (EER):** incidenza dell'evento nel gruppo dei trattati ($EER = a/a+b$).
- **Control Event Rate (CER):** incidenza dell'evento nel gruppo di controllo ($CER = c/c+d$).

Dalla variabile combinazione di EER e CER derivano tutte le misure di efficacia: relative (RRR, RR, OR) e assolute (ARR, NNT).

$$\begin{aligned} RRR &= [CER - EER]/CER \\ RR &= EER/CER \\ OR &= [EER/1 - EER] / [CER/1 - CER] \\ ARR &= CER - EER \\ NNT &= 1/ARR \end{aligned}$$

2. Misure relative di efficacia

Relative Risk Reduction (RRR). La riduzione relativa del rischio esprime la riduzione proporzionale del rischio dell'evento nel gruppo dei trattati rispetto ai controlli; viene espressa in valore percentuale.

Relative Risk (RR). Il rischio relativo misura il rischio dell'evento nel gruppo dei trattati rispetto ai controlli; viene espresso in valori decimali.

RRR e RR sono misure complementari: ad esempio una RRR del 60% ci informa che nel gruppo dei pazienti trattati la riduzione proporzionale del rischio dell'evento, rispetto ai controlli, è del 60%. Il corrispondente RR è 0.40, che quantifica il rischio residuale dell'evento nel gruppo dei pazienti trattati. In altri termini, se RRR risponde alla domanda "qual è la riduzione proporzionale dell'evento nei pazienti trattati?", RR risponde alla domanda: "qual è il rischio dell'evento nel gruppo dei pazienti trattati?". Il limite comune delle misure relative di efficacia, in particolare della RRR che comunica una riduzione del rischio, è la tendenza a sovrastimare l'efficacia di un trattamento, specialmente quando il CER è molto basso.

Odds Ratio (OR). È il rapporto tra la probabilità dell'evento nei pazienti trattati e la probabilità dell'evento nei pazienti di controllo; viene espresso in valori decimali. Il valore dell'OR può considerarsi sovrapponibile al RR quando il CER è basso (< 10%); tuttavia, all'aumentare del CER, l'OR si allontana progressivamente dal RR determinando, per valori di CER superiori al 15-20%, un'ulteriore sovrastima dell'efficacia del trattamento. Anche per questa ragione, esiste un consenso pressoché unanime sulla non

opportunità di utilizzare l'OR per riportare l'efficacia dei trattamenti.

3. Misure assolute di efficacia

Absolute Risk Reduction (ARR). Esprime la riduzione assoluta del rischio dell'evento nel gruppo dei trattati rispetto ai controlli. Poichè deriva dalla formula CER-EER la ARR viene anche denominata *risk difference* ed è generalmente espressa in valori decimali. ARR è una misura difficile da interpretare e da trasferire alle decisioni cliniche, anche perchè il valore quantitativo è talmente piccolo da sottostimare l'efficacia del trattamento.

Number Needed to Treat (NNT). Indica il numero di pazienti da trattare per prevenire un evento. E' ideale per riportare i risultati dei trial perchè, oltre ad avere i benefici delle misure assolute, esprime un "numero intero" riferito al paziente, facile da interpretare e trasferire alle decisioni cliniche. Come già riportato nella *pillola* precedente, il NNT può essere oggetto di manipolazioni statistiche con l'obiettivo di sovrastimare l'efficacia dei trattamenti.

La tabella successiva riportata, oltre a CER ed EER, i risultati dei tre studi con tutte le misure di efficacia descritte.

Torturare i numeri sino a farli "confessare"

Le seguenti tabelle 2 x 2 riportano i risultati di tre ipotetici studi - ciascuno dei quali condotto su 2000 pazienti - nei quali il numero degli eventi aumenta proporzionalmente in entrambi i gruppi. Nel trial B il numero di eventi - sia nei trattati che nei controlli - è quintuplo rispetto al trial A; nel trial C è quadruplo rispetto al trial B. Da sottolineare che tutti gli studi sono statisticamente significativi ($p < 0.05$).

Trial A

	Evento sì	Evento no
Trattati	1	999
Controlli	7	993

Trial B

	Evento sì	Evento no
Trattati	5	995
Controlli	35	965

Trial C

	Evento sì	Evento no
Trattati	20	980
Controlli	140	860

La tabella successiva riportata, oltre a CER ed EER, i risultati dei tre studi con tutte le misure di efficacia descritte.

	Trial A	Trial B	Trial C
CER	0.007	0.035	0.140
EER	0.001	0.005	0.020
RRR	86%	86%	86%
RR	0.14	0.14	0.14
OR	0.14	0.14	0.13
ARR	0.006	0.03	0.12
NNT	167	33	8

N.B. I limiti di confidenza al 95% non sono stati riportati per semplificazione; la loro presenza è, tuttavia, indispensabile per interpretare tutte le misure di efficacia.

Considerazioni finali

- Le misure di efficacia relativa (RRR, RR, OR) riportano risultati identici nei tre studi.
- RRR (86%) e RR (0.14) sono misure complementari
- RRR, rispetto a ARR, enfatizza l'efficacia del trattamento in misura inversamente proporzionale al CER: 7 volte nel trial C, 29 volte nel trial B, 143 nel trial A.
- NNT fa risaltare le notevoli differenze sull'efficacia del trattamento nei tre studi, apparentemente identici se interpretati con le misure relative di efficacia.

Articolo riprodotto con permesso da: **GIMBEnews 2010;8:2-3**

BIBLIOGRAFIA

Lecture introduttive

- Prasad K, Jaeschke R, Wyer P, et al. Tips for teachers of evidence-based medicine: understanding odds ratios and their relationship to risk ratios. *J Gen Intern Med* 2008;23:635-40.
- Barratt A, Wyer PC, Hatala R, et al. Tips for learners of evidence-based medicine: 1. Relative risk reduction, absolute risk reduction and number needed to treat. *CMAJ* 2004;171:353-8.

Approfondimenti

- Sackett DL. Down with odds ratios! *Evid Based Med* 1996;1:164-166.
- Davies HTO, Crombie IK, Tavakoli M. When can odds ratios mislead? *BMJ* 1998;316:989-991.
- Malenka DJ, Baron JA, Johansen S, et al. The framing effect of relative and absolute risk. *J Gen Intern Med* 1993;8:543-8.
- Naylor CD, Chen E, Strauss B. Measured enthusiasm: Does the method of reporting trial results alter perceptions of therapeutic effectiveness? *Ann Intern Med* 1992;117:916-21.

Software

- EBM calculator. Centre for Evidence-based Medicine, Oxford.
- Stats Calculator. Centre for Evidence-based Medicine. University of Toronto.



L'approccio bio-psicosociale e la persona con diabete: proposta di cartella educativa in diabetologia



M. Agrusta¹, P. Di Berardino², L. Gentile³, N. Visalli⁴, T. Bufacchi⁵, F. Gelfusa⁵, A. Pomilla⁵, A. Agliatoro⁶, A. Chiavetta⁷, L. Cipolloni⁸, M. Cossu⁹, S. De Riu¹⁰, V. Di Blasi¹, A. Gigante¹¹, C. Lambiase¹⁴, V. Mastrilli¹², P. Ponzani⁶, A.M. Scarpitta¹³, P. Gentili⁵
visallitoto@libero.it

¹ UOD Endocrinologia e Diabetologia, Ospedale di Cava Costa d'Amalfi ASL, Sa; ² UO Diabetologia, Atri, Teramo; ³ SOC Malattie Metaboliche e Diabetologia ASL AT, Asti; ⁴ UOC Diabetologia e Dietologia Ospedale Generale Santo Spirito, Roma; ⁵ Dipartimento Neurologia e Psichiatria – Università "Sapienza", Roma; ⁶ SC Diabetologia Endocrinologia e Malattie Metaboliche ASL 3 Genovese, Genova; ⁷ UOC Diabetologia Ospedale Cannizzaro, Catania; ⁸ UOC Diabetologia Universitaria Ospedale Santa Maria Goretti, Latina; ⁹ Diabetologia e Malattie Metaboliche ASL 5 Oristano; ¹⁰ UOSD di Diabetologia e Endocrinologia ASL SA, Nocera Inferiore; ¹¹ Servizio di Diabetologia Ospedale Zonchello, Nuoro; ¹² Ministero della Salute, Roma; ¹³ UOC di Diabetologia e Malattie del Ricambio PO Paolo Borsellino, Marsala (TP); ¹⁴ Centro Diabetologico DS.67 ASL-Salerno, Mercato S. Severino (SA).

Parole chiave: Cartella educativa diabetologica, Educazione terapeutica strutturata, Approccio bio-psicosociale, Counseling

Key words: Diabetes educational file, Structured diabetes education, Bio-psychosocial approach, Counseling

Il Giornale di AMD, 2012;15:190-194

AMD nel biennio 2009-2011 ha trasformato la Formazione AMD in uno strumento duttile e certificato in grado di cogliere, interpretare e dare una risposta ai bisogni dei Soci, della rete di assistenza e dell'organizzazione societaria.

In risposta alla formale richiesta di collaborazione formulata dall'Università La Sapienza di Roma, la Presidenza ed il CDN AMD nel biennio 2009-2011, coerentemente alla missione e alla vision societaria, hanno formalmente messo in campo le risorse progettuali, formative ed umane rappresentate dal Gruppo a Progetto Psicologia e Diabete, dal Gruppo a Statuto Scuola e dal Gruppo intersocietario GISED per la progettazione ed erogazione del Master di II Livello collaborando con il Dipartimento di Psicologia Clinica dell'Università La Sapienza di Roma.

Nell'anno accademico 2010-2011 il Dipartimento di Psicologia Clinica dell'Università La Sapienza di Roma, in collaborazione con l'Associazione Medici Diabetologi, ha organizzato un Master di II Livello in Psico-Diabetologia: il Counseling nella Relazione con il Paziente Diabetico.

Risultati del percorso

- la realizzazione del Master
- la formazione di 11 diabetologi attraverso il Master
- la progettazione del prodotto "Cartella Educativa"
- la sinergia di azione tra soggetti istituzionali quali Università La Sapienza e AMD, così come tra Gruppi societari/intersocietari

Riassunto

Per un'educazione terapeutica efficace, valutabile e strutturata è necessario conoscere il paziente nella sua complessità clinica, psicologica e sociale.

In letteratura mancano strumenti che permettano di raccogliere ed elaborare i dati psico-sociali da integrare alla cartella clinica, costruita su modello esclusivamente biomedico.

Scopo. Fornire un profilo educativo completo del paziente, all'interno di uno strumento operativo, integrabile nelle cartelle cliniche informatizzate già in uso, in grado di registrare il percorso educativo, nelle sue varie fasi, facilitando la trasmissione delle informazioni tra curanti.

Metodo. Il gruppo Master di 2° livello "Psicodiabetologia: counseling nella relazione con il paziente diabetico" ha ela-

*Il Gruppo Master in Psico-Diabetologia rappresenta l'aggregazione funzionale e per competenze di componenti del Gruppo di Lavoro AMD in Psicologia e Diabete, del Gruppo a Statuto AMD Scuola Permanente di Formazione, del Gruppo Intersocietario GISED e dei Partecipanti al Master di Psico-Diabetologia

borato una cartella educativa, integrabile nelle cartelle cliniche informatizzate già in uso, che possa fornire un profilo completo della persona affetta da diabete.

La cartella educativa prevede:

1 "La Diagnosi educativa": valuta i bisogni del paziente, le sue potenzialità e richieste rispetto ad un programma di educazione personalizzato. Esplora, con questionari e griglie di abilità, quattro dimensioni: socio-professionale, psico-affettiva, cognitiva e di abilità gestuali.

2 "Il Contratto educativo", definisce gli obiettivi pedagogici da raggiungere al termine del percorso educativo condiviso con il paziente, che verranno sottoposti a verifica periodica.

3 "La valutazione delle competenze acquisite": rivalutazione dei questionari e delle griglie di abilità in riferimento al percorso educativo. È previsto il follow-up del paziente nel tempo.

Conclusioni. La cartella educativa proposta rappresenta lo strumento per mettere a confronto metodologie e risultati raggiunti, una nuova opportunità di approccio alla persona con diabete.

Summary

For an effective, valuable and structured therapeutic education, it is necessary to know the patient in its clinical, psychological and social complexity. There's a lack of instruments useful in the collection and elaboration of the psycho-social data to integrate in the clinical records, nowadays based exclusively on the biomedical model.

Aims. To provide a complete educational profile of the patient, within an operational system, integrated in the computerized medical records already in use and able to monitor the educational pathway, in its various stages, thus facilitating the transmission of the information between physicians.

Methods. The 2nd Level Master Group "Psycho-diabetology: counseling in the relationship with the diabetic patient" has developed an innovative educational file, as part of the computerized medical records nowadays in use, which can provide a complete profile of the person with diabetes.

This educational tool comprehends three steps: 1- The Educational Diagnosis: this consists in evaluating patient's needs, its capabilities and outcomes face to a personalized educational program. To explore, with questionnaires and grills of abilities, four different dimensions: socio-professional, psycho-affective, cognitive and gestural abilities. 2-The Educational Agreement: it defines the educational objectives that the patient is expected to achieve through the educational process and which will be periodically verified. 3-The assessment of learning outcomes: revaluation of the questionnaires and grills of abilities in relation to the educational process. Patient's follow-up is planned over time.

Conclusions. This educational file represents a useful tool which enables to compare methodologies and achievements, a new opportunity to approach the person with diabetes.

Introduzione

La diagnosi di malattia cronica è un evento che altera e rompe precedenti equilibri organici, psicologici e sociali determinando una sensazione di progressiva perdita di salute ed integrità, che può indurre nel paziente l'idea di diversità e solitudine. La comparsa di una malattia cronica, come ad esempio il diabete, comporta, infatti, l'attivazione del processo di separazione dall'immagine corporea precedente e la creazione di un nuovo modello di integrità fisica e psichica, che deve

comprendere anche la "dimensione malata" del proprio corpo⁽¹⁾. Accanto allo sforzo intenso che il paziente deve fare per integrare la malattia in un nuovo assetto psico-fisico, c'è da considerare il condizionamento rilevante sulla vita quotidiana che la nuova condizione impone, attraverso l'obbligo di una terapia e di uno stile di vita dettati da regole rigide, ma essenziali per garantire una corretta gestione della patologia.

L'operatore sanitario che si occupa di malattie croniche non può prescindere da queste considerazioni: è importante che preveda di ridefinire il proprio ruolo professionale, acquisendo nuove competenze umanistiche, comunicative e relazionali.

Il tradizionale rapporto paternalistico medico-paziente entra, infatti, in crisi: la malattia non può essere guarita, l'atto terapeutico non è limitato nel tempo, il trattamento coinvolge aspetti relativi allo stile di vita che il malato dovrà gestire autonomamente accompagnato dal proprio medico. Tenendo conto di tutti questi aspetti, il successo terapeutico diventa imprescindibile da un approccio bio-psicosociale in cui le scelte terapeutiche devono essere condivise con il paziente e devono adattarsi a tutti i fattori individuali, familiari, sociali che favoriscono oppure ostacolano una corretta autogestione della malattia^(2,3,4,5).

Il ruolo dell'operatore sanitario diventa quello di educatore-counselor counselor-testimone della persona malata. Il soggetto in cura non è passivo ma deve essere aiutato a partecipare in modo consapevole al programma terapeutico, deve assumere nel processo di cura una posizione centrale^(6, 7, 8).

Un ruolo fondamentale nella ridefinizione del rapporto umano tra paziente e operatore sanitario giocano l'educazione terapeutica ed il team.

L' **educazione terapeutica** è definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come un *processo formativo, continuo, integrato nella cura, per aiutare i pazienti e i loro familiari a comprendere la malattia e il trattamento, per vivere in salute e mantenere e migliorare la loro qualità di vita* e si articola, in ambito pedagogico, psicologico e psicosociale attraverso strategie rivolte all'acquisizione di conoscenze e abilità pratiche, con un importante impatto sulla motivazione⁽⁹⁻¹¹⁾.

Il **Team di cura**, che è un gruppo di persone con diverse competenze, con suddivisione e riconoscimento dei ruoli e delle singole capacità, lavora per un risultato condiviso, rivolto a gestire e verificare i cambiamenti.

Questi due strumenti si compenetrano vicendevolmente: l'educazione terapeutica, infatti, esige una formazione del team curante. Un'educazione terapeutica adeguata, inoltre, deve prevedere la verifica del processo educativo, della qualità di vita del paziente e delle sue capacità di autogestione⁽¹²⁾.

Per una attività educativa efficace, strutturata e valutabile, è necessario conoscere la complessità clinica, psicologica e sociale della persona con diabete, identificarne i bisogni, valutare le sue potenzialità e facilitare

tare la pianificazione di un progetto di cura condiviso. Mancano, attualmente, strumenti che permettano di raccogliere ed elaborare i dati psico-sociali da integrare alla cartella clinica, costruita su modello esclusivamente biomedico.

L'obiettivo del lavoro di questo gruppo è stato quello di elaborare una cartella educativa come sistema strutturato a moduli, facilmente utilizzabile nella pratica clinica, in grado di supportare il lavoro del team nell'attività di educazione terapeutica, registrando il percorso del paziente, monitorando i percorsi formativi, favorendo la trasmissione delle informazioni tra curanti e il loro coordinamento pedagogico e didattico.

Master di II livello in "Psicodiabetologia. Nell'anno accademico 2010-2011 il Dipartimento di Psicologia Clinica dell'Università "La Sapienza" di Roma, in collaborazione con l'Associazione Medici Diabetologi (AMD) ha organizzato un Master di II livello in "Psicodiabetologia: il *counseling* nella relazione con il paziente diabetico", cui hanno partecipato 11 diabetologi provenienti da diverse regioni d'Italia. Tra le varie attività, il gruppo ha elaborato una cartella educativa, integrabile nelle cartelle cliniche informatizzate già in uso, prendendo come riferimento il modello pedagogico sistemico (d'Ivernois)^(4,10,13), gli importanti contributi di Assal^(1,2,14), ma soprattutto l'esperienza e gli strumenti didattici di vari gruppi italiani di Educazione Terapeutica Strutturata^(15,16,17).

La cartella educativa elaborata è in grado di fornire un profilo educativo completo del paziente, all'interno di un protocollo definito che prevede una diagnosi e un contratto educativo, la descrizione dettagliata del programma educazionale ed una valutazione delle competenze acquisite.

La **diagnosi educativa** è la prima tappa del percorso. Deve essere centrata sul paziente nella sua complessità, sulla sua vita, sui suoi bisogni, le sue potenzialità, le sue richieste rispetto ad un programma di educazione personalizzato. Devono partecipare alla sua elaborazione tutti gli operatori del team. È necessario che siano raccolte informazioni in maniera sistematica. La diagnosi educativa attraverso l'esplorazione di quattro diverse dimensioni (la socio-professionale, la psico-affettiva, la cognitiva e quella delle abilità gestuali) aiuta l'operatore sanitario ad accogliere globalmente il paziente, fornendo allo stesso la sensazione che si raccolgano tutti i dettagli della sua "storia", favorendo così un atteggiamento di apertura e disponibilità reciproca.

1. Dimensione socio-professionale. Ha una importante valenza pedagogica. Si utilizzano in parte dati già contenuti nella cartella clinica, arricchiti con informazioni sul lavoro, sulla vita familiare e sociale del paziente, sul suo tempo libero. La discussione deve essere aperta e basata sulla fiducia, con lo scopo di sapere come il paziente vive quotidianamente: conoscere l'organizzazione del suo lavoro, ad esempio, permetterà di

cercare con lui le modalità per gestire nel migliore dei modi la sua malattia. È necessario, quindi, che i dati presenti nella cartella clinica già in uso, siano riportati automaticamente in questa sezione, in modo da non fare domande inutili al paziente; mentre alcuni dati possono essere raccolti con modalità tali da facilitare una eventuale successiva elaborazione statistica, altre informazioni, ancora, devono essere raccolte come risposte a domande aperte, con spazi dedicati e non riducibili in categorie prefissate.

2. Dimensione psico-affettiva. In questa sezione si utilizzano i questionari che studiano l'adattamento alla malattia, lo stato di benessere psicologico, l'eventuale coesistenza di ansia e depressione, le condotte di salute, il locus of control (ATT19, WHO-5, SAS-SDS, Condotte di riferimento, MHLC). Sono tutti questionari validati, con un numero di item contenuto e fanno parte della tradizione diabetologica italiana. Nella parte libera e non codificata di questa sezione, si raccolgono informazioni rispetto alla motivazione a prendere parte al progetto educativo. Il grado di apprendimento sarà strettamente correlato alla motivazione.

3. Dimensione cognitiva. È valutata con i questionari GISED (alimentazione, autocontrollo, attività fisica, ipoglicemia, terapia insulinica, piede)⁽¹⁵⁾. Anche in questa sezione, è necessario lasciare uno spazio libero, non riconducibile a categorie prefissate, in cui raccogliere informazioni rispetto alla rappresentazione di malattia del paziente: è particolarmente importante sapere come spiega la sua malattia e a che cosa la attribuisce.

4. Abilità gestuali. Vengono studiate con le griglie di osservazione, già utilizzate nel progetto ETS⁽¹⁶⁾.

Tutti i dati vengono raccolti ed analizzati all'inizio del percorso educativo e nella fase di follow-up o di ripresa educativa.

Al termine della diagnosi educativa devono risultare chiari i fattori facilitanti e quelli limitanti l'attività formativa, si deve essere in grado di definire le competenze che il paziente deve avere acquisito alla fine del percorso educativo.

Il **contratto educativo** è la seconda tappa del percorso e definisce gli *obiettivi pedagogici* da raggiungere al termine del percorso educativo. Esistono due diversi tipi di obiettivi: *gli obiettivi di sicurezza* (gestione del rischio da parte del paziente) e *gli obiettivi personali*. In questa sezione della cartella vengono elencati gli obiettivi di sicurezza. Il paziente dichiara quelli che si impegna ad apprendere e aggiungerà a questi gli obiettivi personali specifici. La compilazione di questa parte della cartella educativa è frutto di una negoziazione tra paziente ed educatore. Il paziente riceverà un documento scritto che firmerà insieme al team di cura.

Per quanto concerne la tipologia dei metodi educativi si possono utilizzare metodi collettivi, individuali o di autoapprendimento (Figura 1), a seconda del paziente, della storia della sua malattia, del suo momento di vita⁽¹³⁾. Per ognuno di essi nella cartella sarà rappresen-

Metodi collettivi		
TECNICHE		
Campo capacità intellettuali	Campo abilità gestuali	Campo delle attitudini
<ul style="list-style-type: none"> •Lezione interattiva •Studio dei casi •Tavola rotonda •Metaplan •Brainstorming •Tecnica delle parole chiave •Simulazioni •Audiovisivi 	<ul style="list-style-type: none"> •Attività pratiche •Laboratori (es. cucina, analisi etichette alimentari, analisi di menù, pasti didattici a mensa, visita al supermercato) •Simulazione di gesti e tecniche •Analisi attività fisica (passeggiate didattiche) 	<ul style="list-style-type: none"> •Tavola rotonda •Gioco dei ruoli •Sedute di rilassamento •Audiovisivi •Brainstorming

a

Metodi individuali		
TECNICHE		
Campo capacità intellettuali	Campo abilità gestuali	Campo delle attitudini
<ul style="list-style-type: none"> •Colloquio •Studio di casi •Documenti simulati •Classificatore di immagini •Consigli telefonici 	<ul style="list-style-type: none"> •Lavori pratici •Simulazioni 	<ul style="list-style-type: none"> •Colloquio centrato sull'emozione •Gioco dei ruoli •Colloquio a partire da una lettura o da un film

b

Metodi di autoapprendimento		
TECNICHE		
Campo capacità intellettuali	Campo abilità gestuali	Campo delle attitudini
<ul style="list-style-type: none"> •Lettura •Programmi di insegnamento sul PC •Siti internet •Materiali di aiuto alla decisione (tabella equivalenti alimentari, piani di azione terapeutica) 	<ul style="list-style-type: none"> •Istruzioni tecniche •Video 	<ul style="list-style-type: none"> •Lettura •Visione film •Incontri con altri pazienti •Forum di discussione su Internet

c

Figura 1. Metodi Educativi, collettivi (a), individuali (b), di apprendimento (c). Tabelle tratte da: JF d'Ivernois et al. Educare il paziente un approccio pedagogico. Mc Graw Hill 2009, modificate.

tata una tabella che elencherà le diverse possibilità di tecniche da utilizzare per il raggiungimento dell'obiettivo stabilito e si potrà visualizzare la tecnica utilizzata.

La Cartella educativa diabetologica prevede, inoltre, una descrizione del programma educativo: deve essere precisato il numero degli incontri, la durata, se si tratta di un primo percorso di educazione o di un follow-up (pianificato o determinato da un evento particolare).

La **valutazione delle competenze acquisite** è l'ultima parte del percorso. Si tratta di una azione fondamentale che necessita di strumenti di misura specifica, in relazione al campo in cui si sono sviluppati gli *obiettivi pedagogici*. Vengono riproposti, per l'ambito *cognitivo* i questionari di conoscenza (questionari GISED), per l'*ambito gestuale* le griglie di osservazione. Si ripropongono, anche, i questionari che indagano la sfera psico-affettiva per evidenziare possibili modifiche successive all'intervento educativo.

Nella cartella educativa è previsto il follow-up del paziente nel tempo, indispensabile perché l'educazione è un ciclo continuo e dinamico.

Conclusioni. Il diabete mellito, per la sua peculiarità di malattia cronica ad elevato impatto psicologico e sociale legato alle inevitabili modifiche dello stile di vita richieste per mantenere un buon controllo glico-metabolico e ridurre il rischio di complicanze a lungo termine, rappresenta un modello in cui una gestione efficace non può prescindere dalla valutazione degli aspetti psicosociali, elemento importante sia nella gestione della malattia cronica, che nell'adesione del paziente al trattamento. La loro importanza è sottolineata dalle Linee guida di quasi tutte le società scientifiche, che raccomandano di includere nella gestione del diabete una valutazione preliminare psicologica e della condizione sociale e di inserire il trattamento psicologico nell'ambito delle cure abituali^(17,18,19,20). Di fatto la situazione psicologica e sociale condiziona la capacità del paziente di adempiere correttamente a tutte le necessità di cura che la condizione di malato cronico prevede⁽²¹⁾. Diventa, quindi, necessaria l'evoluzione dal modello di tipo biomedico, in cui il medico si interessa prevalentemente degli aspetti biologici e clinici, al modello di tipo bio-psicosociale in cui il medico si interessa al paziente in maniera globale (persona con malattia). In questa nuova dimensione il medico, per essere in grado di "prendersi cura" del paziente, deve migliorare la sua capacità di entrare in relazione con il paziente stesso, amplificando la sua capacità di ascolto attivo, la sua capacità di comunicare e di accogliere. Infine deve acquisire, confrontandosi con la cultura psicologica, la capacità di identificare e poi gestire gli aspetti emozionali del paziente, senza farsi travolgere⁽²²⁾. Il passaggio dal concetto di *compliance* (obbedienza ad una prescrizione) a quello di *adherence* (condivisione del trattamento) si realizza solo alla luce di queste nuove capacità di relazione medico-paziente. L'approccio biopsicosociale diventa quindi un approccio centrato sulla persona che richiede empatia: comprensione dell'altro che si realizza immergendosi nella sua soggettività, senza sconfinare nella identificazione⁽²³⁾.

L'educazione del paziente intende rispondere, ormai da tempo, a queste dimensioni del processo di cura e, pur essendo una pratica sanitaria relativamente recente, rappresenta sicuramente un cambiamento efficace dei modi di intendere la salute e il ruolo del paziente (d'Ivernois, 2008).

La validità e l'efficacia dell'educazione terapeutica è stata provata da numerosi studi fin dal 1970.⁽²⁴⁾ Questo ha dato il via a numerose esperienze educative in ambito diabetologico, diverse per metodologie di insegnamento, per organizzazione dell'intervento, per durata ma che hanno mostrato un importante impatto in termini di compenso metabolico e salute globale del paziente⁽²⁵⁾.

L'Educazione terapeutica strutturata, seppur auspicabile ed applicabile in diverse malattie croniche, ha mostrato un significativo effetto sui principali out come di malattia solo per il diabete mellito⁽²⁶⁾.

La cartella educativa, qui proposta, potrebbe rappresentare il punto di partenza per un percorso condiviso, capace di mettere a confronto le metodologie e i risultati raggiunti. Potrebbe essere, infatti, uno strumento di monitoraggio della diffusione e dell'andamento temporale dell'attività di educazione terapeutica in Italia: raccogliere dati in modo strutturato è fondamentale per capire quali siano le aree che richiedono investimenti, quali i bisogni inevasi, quali i risultati dell'assistenza erogata. Misurare è il primo passo per poter migliorare e per rispondere in modo adeguato alle esigenze di cura.

In tal modo la cartella educativa proposta può essere intesa come un contributo clinicamente adeguato per quella misurazione che sempre in una medicina efficace rappresenta un passo fondamentale per poter migliorare la risposta ai bisogni di una cura efficace della malattia cronica.

Conflitti di interesse: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Lacroix A, Assal JP. Educazione terapeutica dei pazienti. Nuovi approcci alla malattia cronica. Ciaccio S., Sofra' D. Eds. Minerva Medica, Torino 2005.
2. Assal JP. Revisiting the approach to treatment of long term illness: from the acute to the chronic state. A need for educational and managerial skills for long-term follow-up. *Patients Educ Couns*; 37:99-111,1999.
3. Lau RR et al. Further exploration of common-sense representation, *Health Psychology*, 1989.
4. Gagnayre R, d'Ivernois JF. Apprendre à éduquer le patient, Ed Maloine, 2° Ed, 2004.
5. Anderson RM, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with Diabetes, *Diabetes Care* 200; 124:1069-78.
6. Anderson RM, Funnell MM The art of Empowerment: Stories and Strategies for Diabetes Educators, Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2000.
7. Anderson RM, Funnell MM, Butler PM. Patient empowerment: results of a randomized trial. *Diabetes Care* 1995; 18:943-9.
8. Empowerment: A Patient's Perspective, *Diabetes Spectrum* 2006; 19, 116-8.
9. Therapeutic patient education continuing education programmes for health care providers in the field of prevention of chronic diseases. Report of a WHO Working Group. Geneva 1998.
10. d'Ivernois JF, Gragnaire R. Educare il Paziente. Guida all'approccio medico-terapeutico. Mediserve Editions Vigot, Paris, 1995.
11. Peel E, Parry O, Douglas M, Lawton J. Diagnosis of Type 2 Dia-

- betes: a qualitative analysis of patients' emotional reactions and view about information prevision., *Patients Educ Couns*, 2004;53:269-75.
12. Basic curriculum for health professionals on Diabetes Therapeutic Education (Report of a DESG Working Group,2001) <http://www.desg.org/content/view/full/29/38/>.
13. d'Ivernois JF et al. Educare il paziente un approccio pedagogico. Mc Graw Hill 2009.
14. Assal JP et al. La technique des objectifs dans la prescription medicale et l'enseignement aux malade. *Education Permanente* 1986; 85; 137-52.
15. Vespasiani G, Nicolucci A, Erle G, Tranto M, Miselli V. Validazione del questionario sulla conoscenza del diabete: GISED 2001. *Giorn Ital Diab Metab* 2002; 22; 109-20.
16. Manuali ETS. Biblioteca AMD www.aemmedi.it.
17. Standard italiani AMD-SID di cura del Diabete 2009-2010, www.aemmedi.it.
18. American Diabetes Association Position Statement. Standards of Medical Care in Diabetes-2010, *Diabetes Care* 2010; 33 (suppl 1), Jan 2010.
19. IDF Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for type 2 diabetes. Brussels: International Diabetes Federation 2005, <http://www.idf.org>.
20. Progetto Dawn 2005 www.dawnstudyitaly.com.
21. Young-Hyman D. Psychosocial factors affecting adherence, quality of life, and well-being: helping patients cope. In *Medical Management of type 1 Diabetes*. 4th ed. Bode B, Ed. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2004: 162-182 www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/.../PMC2613589/.
22. Di Berardino P, Gentili P, Bufacchi T, Agrusta M. Manuale di Formazione all'intervento psicopedagogico in Diabetologia Pacini Editore, Pisa 2008.
23. Rogers C. Terapia centrata sul cliente, 1951. La Meridiana 2007.
24. Miller LM, Goldstein J. More efficient care of diabetic patients in a country hospital setting. *N Engl J Med* 1972; 286: 1388-91.
25. Ellis SE, Speroff T, Dittus RS, Brown A, Pichert JW, Elasy TA. Diabetes Patient education: a meta-analysis and meta-regression. *Patient Education and Counseling* 2004; 52: 97-105.
26. Warsi A, Wang PS, LaValley MP, Avorn J, Solomon DH. Self-management education programs in chronic disease: a systematic review and methodological critique of the literature. *Arch Intern Med* 2004 23;164(15):1641-9.
27. Foster G, Taylor SJ, Eldridge SE, Ramsay J, Griffiths CJ. Self-management education programmes by lay leaders for people with chronic conditions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Oct 17;(4):CD005108.

Appendice - Test per valutare le caratteristiche psicologiche correlate con l'adattamento bio-psicosociale della persona con diabete

- ATT19: Scala di autovalutazione dell'adattamento psicologico al diabete. (Welch GW, Dunn SM, Beeney LJ. The ATT39: A measure of psychological adjustment to diabetes. In: C Bradley (Ed), *A Handbook of psychology and diabetes*, pp 223-245, London Howard Academic 1994.
- MHLC (Multidimensional Health Locus of Control Scale): scala di attribuzione di controllo sulla propria salute e malattia. Wallston KA, Wallston BS, De Vellis R. Development of multidimensional locus of control (MDLCL) scales. *Health Education Monographs*: 1978.
- Condotte di riferimento (CdR): Modello e strumento per la valutazione di interventi educativi. *Giorn Ital Diab Metab* 2001; 21;17-24, 2001.
- SAS (Self-rating Anxiety Scale): scala di autovalutazione dell'ansia. Zung WWK. A rating instrument for anxiety disorders. *Psychosomatics*. 1971.
- SDS (Self-rating Depression Scale): scala di autovalutazione della depressione (Zung, 1965).
- Validity of the five-item WHO. Bonsignore M., Barkoww K., Jessen F. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2001;251 Suppl 2:II27-31.

Pubblichiamo integralmente la comunicazione ricevuta da Sanofi e relativa alla chiusura di una linea produttiva per mero dovere di informazione e nell'interesse delle persone con diabete che ancora utilizzano tale preparazione.

La Redazione

Milano, 21 Giugno 2012

Spett.le **AMD**

Sanofi ha sempre posto la persona con diabete al centro del proprio impegno attraverso una stretta collaborazione con medici e operatori sanitari coinvolti nella gestione di questa patologia la cui incidenza è drammaticamente in aumento.

Accanto all'evoluzione nelle formulazioni dell'insulina, anche i sistemi per l'iniezione della stessa sono stati oggetto di un progresso altrettanto consistente. La qualità e la semplicità di utilizzo dello strumento d'iniezione possono infatti aumentare l'accettazione da parte del paziente della terapia iniettiva, migliorandone la compliance e contribuendo a ridurre il rischio dell'insorgere di complicanze della patologia.

Oggi Sanofi propone un modello di gestione del diabete che vuole superare l'attuale frammentazione delle cure con un insieme integrato di soluzioni pensate per semplificare e migliorare la vita del paziente: terapie orali e insuline a diversa durata d'azione supportate da dispositivi per l'iniezione del farmaco e il monitoraggio dei valori glicemici.

Per essere coerenti con la propria filosofia, e quindi sempre più orientati verso strumenti di somministrazione di ultima generazione, **Sanofi ha deciso di terminare nei prossimi mesi la produzione di Lantus OptiSet (100 unità/ml soluzione iniettabile in penna preriempita, 5 penne 3 ml) che andrà in esaurimento scorte nel corso dell'ultimo trimestre 2012.**

Sanofi intende così ottimizzare e semplificare la propria offerta terapeutica proponendo strumenti di somministrazione di ultima generazione già disponibili nel proprio listino.

Il termine della commercializzazione verrà notificata a tutta la classe medica interessata, con cui Sanofi si impegna a collaborare, fornendo tutto il supporto necessario per una gestione ottimale di questo processo al fine di tutelare la salute e garantire i diritti della persona con diabete.

Si conferma che rimangono invece regolarmente disponibili le seguenti presentazioni del medesimo medicinale:

- **LANTUS** 100 unità/ml soluzione iniettabile in penna preriempita, 5 penne 3 ml **SoloStar** (parità di prezzo con Lantus OptiSet)
- **LANTUS** 100 unità/ml soluzione iniettabile in una **cartuccia** (per penna ricaricabile ClikStar), 5 cartucce 3 ml - (parità di prezzo con Lantus OptiSet)
- **LANTUS** 100 unità/ml soluzione iniettabile in un **flaconcino**, 1 flaconcino 10 ml

Sanofi ringrazia anticipatamente la Presidenza Nazionale per contribuire all'informazione dei propri associati e rimane a completa disposizione per eventuali ulteriori approfondimenti.

Con l'occasione porgo i miei migliori saluti.



Mario Merlo
Diabetes Division Head

Passaggio strutturato dei pazienti affetti da DMT1 dal centro di diabetologia pediatrica al centro dell'adulto. Il vissuto della persona con diabete



A. Aglialoro¹, N. Minuto², R. Guido¹, C. Reborà², M. Zecchini¹, A. Parodi², G. D'Annunzio², G. Ghisoni³, R. Crovetto³, S. Corsi³, G. Careddu⁴, M. Dagnino¹, M. Patrone¹, P. Gentili⁵, R. Lorini², A. Corsi¹

alberto.aglialoro@asl3.liguria.it

¹ SC Diabetologia Endocrinologia e Malattie Metaboliche P.O. "Villa Scassi" ASL 3 Genova; ² Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica Istituto G. Gaslini, Università di Genova; ³ SC Diabetologia P.O. Nervi ASL 3 Genova; ⁴ SC Diabetologia P.O. Recco ASL 3 Genova; ⁵ Dipartimento di Scienze Psichiatriche e Medicina Psicologica, "Sapienza", Università di Roma

Parole chiave: Passaggio strutturato, Team di transizione della Diabetologia pediatrica (TtDP), Team di transizione della diabetologia dell'adulto (TtDA), Questionario per "Valutazione del passaggio", Counseling motivazionale

Key words: Structured Transition, Transition team pediatric diabetes care (TtDP), Transition team adult diabetes care (TtDA), "Transition satisfaction" questionnaire, Motivational interviewing

Riassunto

Premessa. Il passaggio del paziente affetto da diabete mellito tipo 1 dal Centro di Diabetologia Pediatrica alla Struttura dell'adulto presenta particolari difficoltà legate soprattutto alle dinamiche di sviluppo psicofisico della persona.

Scopo. Scopo di questo lavoro è valutare il livello di soddisfazione delle persone avviate al passaggio mediante i questionari proposti dal "protocollo di transizione" SIEDP, AMD, SID.

Materiali e Metodi. Dopo 12 mesi dal "passaggio", è stato somministrato ai giovani il "Questionario di gradimento per la valutazione del passaggio", allegato D/E del Documento di Consenso. I ragazzi candidati al passaggio erano stati valutati prima dal TtDP mediante Questionario "Anamnesi psico-sociale", Questionario "Valutazione del passaggio", TRI Test delle Relazioni interpersonali e POMS (Profile of Mood States). Quelli ritenuti "idonei" per la transizione iniziavano, dopo graduale preparazione al passaggio mediante le tecniche del Counseling motivazionale, il percorso secondo il "Protocollo di Transizione" SIEDP, AMD, SID". Il passaggio è stato effettuato da 56 pazienti seguiti presso il Centro regionale di Diabetologia Pediatrica dell'Istituto Gaslini (N 33 maschi, N 23 femmine, età media 27.5±11 anni, con 2 drop out (3.6%), e nessun ritorno al centro pediatrico). Tutti i ragazzi che hanno compiuto il passaggio sono stati invitati a compilare il questionario.

Risultati. Hanno risposto al questionario 53 ragazzi (94.6%). La maggioranza dei ragazzi riferisce la propria preoccupazione al passaggio al Servizio di Diabetologia dell'Adulto (93%), un'adeguata preparazione al passaggio (80%), una buona soddisfazione riguardo all'efficienza (le cure, l'acco-

glienza, le attenzioni ai bisogni, le informazioni e i tempi d'attesa) del nuovo Team Diabetologico (6 domande: 78%-90%). Tuttavia, più del 50% dei ragazzi intervistati (62%) ritiene che il passaggio al Centro dell'Adulto non sia un momento di crescita personale. Infine, più della metà dei ragazzi ha pensato di tornare al Servizio Pediatrico (64%).

Conclusioni. Dall'analisi della valutazione di gradimento emerge che era vivace la preoccupazione del cambiamento rappresentata dal "passaggio", nonostante si sentissero adeguatamente "preparati". Le modalità di cura offerte dai centri per l'adulto è stata ritenuta ampiamente soddisfacente dai pazienti. Ciononostante il passaggio al TtDA non viene vissuto da tutti come momento di crescita e ciò suggerisce la necessità di un maggior impegno nel presentare il passaggio ben prima della sua realizzazione. Il pensiero di tornare al TtDP, pur a fronte della complessiva soddisfazione verso il TtDA, indica la presenza di un rapporto interpersonale con il TtDP, che va oltre il tradizionale rapporto biomedico tra operatore sanitario e paziente. Un buon esito del passaggio si basa sulla cooperazione fra TtDP e TtDA, e le procedure richiedono valutazioni prospettive con l'impiego di tempo e di risorse.

Summary

Introduction. Transition of T1DM patients from Pediatric Diabetology to Adult Diabetology is a critical process related to common psychosocial challenges during emerging adulthood.

Aim. Aim of this work is to assess how patients appreciated structured transition by means of "Transition satisfaction" questionnaire recommended by Consensus Document SIEDP, AMD, SID Study Group.

Materials and Methods. 12 months after transition, we administered to young T1DM patients the "satisfaction questionnaire" about Transition. Patients proposed to transition, were been first evaluated from TtDP by means of following tools: 1) Psychosocial history; 2) Transition assessment questionnaire; 3) TRI test relationship; 4) POMS (Profile of Mood States). Patients once considered suitable to transition, started the transfer, after gradual training to transition by Motivational interviewing, according to "Transition Protocol" SIEDP, AMD, SID. 56 T1DM patients were transferred from Pediatric Local Centre Gaslini Hospital (33 males, 23 females, age 27.5±11). There were 2 drop out (3.6%), but no patients came back to Pediatric Centre. All patients filled out the "satisfaction questionnaire" about Transition.

Results. 53 (94.6%) T1DM young patients answered to the "satisfaction questionnaire". Most of the patients referred anxiety disorders related to Transition from young Centre to adult Centre (93%), recognized an appropriated planned training to transition (80%), were satisfied about the new Diabetologic Adult Team efficiency (welcome, take care of patients, treatments, global informations, waiting period) (6 questions: 78-90%). Nevertheless, more of 50% of interviewed patients (62%) didn't consider transition a means to improve emerging adulthood. Finally, more than half of patients believed to come back to Pediatric Centre (64%).

Conclusions. in T1DM patients, the assessment of "satisfaction questionnaire" highlights anxiety related to Transition from young Centre to adult Centre, nevertheless patients recognized an appropriated planned training to transition. Adult Team efficiency was positive judged by patients. Despite that, most of patients didn't consider transition from TtDP to TtDA as a means to improve emerging adulthood; about this, more is needed to apply

in to realised structured transition early before fulfillment. The idea to come back to TtDP in mind patients, nevertheless their satisfaction of TtDA, come out the relationship between patients and TtDP beyond the biological relation physician-patient. An interactive cooperation between TtDP and TtDA is needed to realise a good outcome. More perspective assessments with more time and human resources are needed to improve the outcome.

Introduzione

La fase di transizione tra l'infanzia e l'età adulta, che include le variazioni biologiche della pubertà, pone particolari problemi alla persona con DMT1 ed al "team" di Diabetologia Pediatrica⁽¹⁾.

Sebbene la maggior parte degli adolescenti si adattino bene alle difficili sfide della pubertà, si deve riconoscere che l'assistenza diabetologica ai "teen-agers" e le loro caratteristiche emozionali sono molto diverse da quelle dei bambini e degli adulti e richiedono quindi competenze specifiche. In questa delicata fase l'adolescente deve rispondere a richieste *interne* (costruzione di una propria identità, volontà di differenziarsi dal ragazzo che è stato in passato e dai modelli adulto-genitoriali) ed *esterne* (nuove amicizie e relazioni, la scuola, i pari età e la forza di omogeneizzazione al gruppo di riferimento); non sempre la condizione diabete trova una giusta collocazione nella vita del ragazzo, rischiando di essere "dimenticata", negata, odiata, e combattuta senza armi adeguate. La motivazione alla cura e ad uno stile di vita corretto diminuisce o si altera, mentre, contemporaneamente, l'adolescente diventa per la prima volta l'interlocutore privilegiato al momento delle visite al centro diabetologico. Tuttavia, sebbene nella maggior parte dei casi l'adolescente con diabete abbia raggiunto l'autonomia gestionale, raramente ha assunto la vera consapevolezza e responsabilità nei confronti della sua malattia, dal momento che risulta anche difficile una rappresentazione futura di sé^(2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13).

All'équipe diabetologica in questa fase è richiesto un impegno particolare sulla motivazione al cambiamento ed alla collaborazione, lavoro che tenga conto delle ambivalenze tipiche dell'età, di una quota di aggressività nei confronti dei curanti e di quella parte di sé legata alla malattia⁽¹⁴⁾.

Il sostegno al cambiamento nella cura e nelle abitudini, indispensabile percorso educativo che favorisce il mantenimento consapevole di un buon compenso metabolico, non può disgiungersi allora da un *ascolto attivo* e da un'attività costante di *Counseling* adolescenziale, che deve occuparsi di tematiche specifiche quali i disturbi alimentari, le implicazioni relazionali e sessuali del diabete, fino ad un eventuale discorso sulle complicanze, troppo spesso rimandato il più a lungo possibile^(15,16).

Questa complessità non può prescindere da un passaggio al centro dell'adulto preparato, vale a dire motivato, condiviso ed accompagnato nella consapevolezza

che l'educazione all'autonomia, parte integrante della cura, va intesa anche come educazione alla non dipendenza da un centro, da un'équipe, da un medico^(17,18).

Dunque, il passaggio del paziente affetto da diabete mellito tipo 1 dal Centro di Diabetologia Pediatrica alla Struttura dell'adulto presenta particolari difficoltà legate soprattutto alle dinamiche di sviluppo psicofisico della persona^(2,3,4). Un passaggio non ben strutturato può risultare fallimentare, con il rischio di drop out dei pazienti, e deve pertanto essere preventivamente preparato ed attuato con gradualità, secondo un piano definito e con la piena consapevolezza e condivisione del paziente^(17,18). Il documento di consenso redatto collegialmente da SIEDP, AMD, SID auspica che il passaggio avvenga come un processo e non come un evento occasionale, e prevede tre fasi di attuazione: la proposta da parte del team pediatrico (TtDP), l'incontro preliminare del paziente con lo staff del centro dell'adulto (TtDA) presso la struttura pediatrica, l'incontro presso l'Ospedale dell'adulto con il TtDP (tab. 1)⁽¹⁹⁾.

Scopo del lavoro

Scopo di questo lavoro è la presentazione della nostra esperienza sul passaggio strutturato secondo il Documento di Consenso SIEDP, AMD, SID con particolare attenzione alla valutazione del livello di soddisfazione delle persone avviate al passaggio mediante i questionari proposti dal "Protocollo di Transizione" condiviso.

Materiali e Metodi

Il Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica della Clinica Pediatrica, IRCCS Istituto Gaslini di Genova ha preparato il processo di passaggio dei pazienti ultraventicinenni ritenuti idonei ad effettuare questo passo importante. Prima di programmare il passaggio, al fine di evitare un risultato negativo, il team diabetologico ha tenuto in considerazione i seguenti aspetti:

- Il passaggio è in realtà «gettare un ponte», cioè un *continuum*
- Il passaggio al Centro dell'adulto deve essere un processo a lungo termine, ben organizzato, senza interruzioni e con il coinvolgimento di varie figure professionali
- Le procedure del passaggio necessitano di valutazioni prospettiche, richiedono tempo e risorse
- La conoscenza delle barriere al passaggio permette di identificare i pazienti a più alto rischio di *drop-out*, che si traduce in una pericolosa autogestione
- La conoscenza delle esigenze cliniche a lungo termine dei pazienti diagnosticati in età pediatrica
- La certezza che i pazienti siano educati ed istruiti all'autocontrollo ed abbiano sviluppato le competenze necessarie per l'autogestione
- Nella fase di transizione il controllo metabolico può essere instabile

- La conoscenza delle co-morbidità e background sociale
- Implementare la comunicazione fra pediatri e medici dell'adulto in un'ottica di interdisciplinarietà

Un altro aspetto fondamentale è rappresentato dalla necessità di FACILITARE IL CAMBIAMENTO. In questo processo diventa indispensabile una comunicazione efficace tra il Personale della Diabetologia Pediatrica e il Personale della Diabetologia dell'Adulto. Attraverso la costruzione del "Team di transizione" che diventa un riferimento per singoli pazienti in "passaggio" dal Centro Pediatrico e per le loro famiglie e discute situazioni e risultati dei precedenti passaggi (indispensabile il "feedback" dai pazienti che hanno recentemente affrontato la transizione).

Per sviluppare un rapporto fra Diabetologia Pediatrica e Diabetologia dell'Adulto, i Centri per Adulti devono adeguare l'organizzazione alle esigenze dei giovani, già in cura presso il Centro Pediatrico.

Nel proporre il passaggio sono state considerate le seguenti "parole d'ordine":

- Gradualità - Accennare
- Spiegare
- Condividere
- Informare
- Cooperare

Lo Schema di Protocollo di Transizione secondo il Documento di Consenso redatto collegialmente da SIEDP, AMD, SID prevede una *prima visita* del ragazzo/a con DM presso il Servizio di Diabetologia Pediatrica in spazi, ore e giorni dedicati in presenza del personale della Diabetologia Pediatrica e del personale della Diabetologia dell'Adulto (Team di transizione). Durante questo primo incontro il Team di transizione Diabetologico Pediatrico (TiDP) presenta il ragazzo/a con DM1 e la famiglia al Team Diabetologico dell'Adulto (TiDA). Il TiDP consegna al TiDA una relazione clinica dettagliata: anagrafica con anamnesi personale e familiare, caratteristiche dell'esordio, iter schema terapeutico, attuale terapia, alimentazione, status dello screening delle complicanze, grado di educazione, compliance all'autocontrollo e all'autogestione, situazione caratteriale-psicologica-familiare. Durante questa prima visita il Team di transizione Diabetologico dell'Adulto (TiDA) presenta il proprio Centro e il Progetto Assistenziale (PA). Il TiDA consegna al ragazzo/a la Carta dei Servizi del Centro per Adulti con dettagliato profilo organizzativo. Il Progetto Assistenziale, sarà discusso e rimodellato in base alle esigenze del ragazzo/a, della famiglia e del Team di transizione della Diabetologia Pediatrica (TiDP). La *seconda visita* del ragazzo/a con DM1 viene programmata a breve termine dalla prima presso il Servizio di Diabetologia dell'Adulto in presenza del Team di transizione in spazi, ore e giorni dedicati. Durante la visita viene presentato da parte del Team di transizione della Diabetologia dell'Adulto (TiDA) il Centro, viene avviato il *programma assistenziale* (follow up) e viene consegnata una lettera per il Medico di Medicina Generale. Il protocollo di transizione prevede inoltre nei primi 6 mesi contatti telefonici fra i 2 Team (TiDA e TiDP) nei casi di problemi particolari o se il ragazzo/a contattasse TiDP. Al

termine del 1° anno viene compilata una scheda di follow-up dal TiDA e il ragazzo/a viene invitato a compilare un "Questionario gradimento del passaggio" (allegati D e E) e si ha un confronto fra i due Team (TiDA e TiDP) per una verifica congiunta (Figura 1).

Nella nostra esperienza, iniziata nel 2007, i ragazzi sono stati avviati al passaggio dopo essere stati ritenuti "idonei" dagli operatori sanitari: aver dimostrato un'avvenuta maturazione e aver acquisito una consapevole e corretta autogestione della malattia (*Empowerment*). La preparazione al passaggio è stata realizzata mediante colloqui strutturati e ripetuti nel tempo utilizzando le tecniche di *Counseling motivazionale* di Rollnick e Miller (2004) (formulare domande aperte, praticare l'ascolto attivo, aggirare le resistenze, sostenere l'autoefficacia, lavorare sulla frattura interiore). Questo metodo di intervento è "centrato" sulla persona (C. Rogers, 1951, T. Gordon, 1970), è orientato ad accrescere le motivazioni personali al cambiamento attraverso l'esplorazione e la risoluzione dell'ambivalenza.

Il passaggio è avvenuto in piena sintonia tra pazienti e operatori sanitari senza reciproche forzature o imposizioni e dopo aver parlato più volte del significato e delle modalità del passaggio stesso. Eventuali *resistenze* dei ragazzi al passaggio e alle loro convinzioni, sono state elaborate dagli psicologi del team pediatrico e hanno indotto gli operatori sanitari a procrastinare il passaggio.

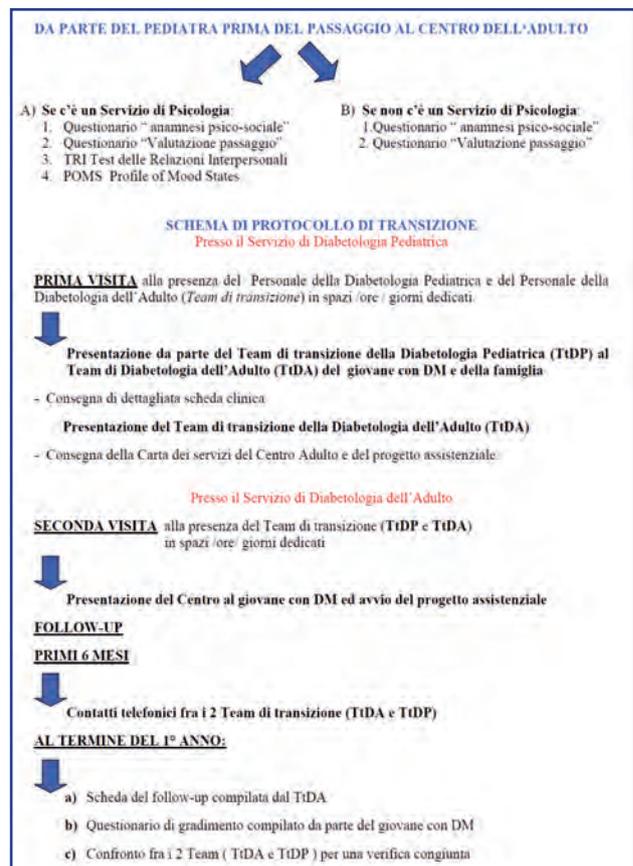


Figura 1. Schema di Protocollo di Transizione secondo Documento di Consenso Gruppo di Studio SIEDP- AMD-SID.

Tabella 1. Casistica dei pazienti che hanno fatto il passaggio dal Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica Istituto G. Gaslini (Università di Genova) ai Centri di Diabetologia dell'Adulto ASL 3 Genovese (Villa Scassi, Nervi, Recco).

Casistica Pazienti Passaggio							
	Totale pazienti ASL 3 genovese						56
	Età media al passaggio						27.5 ± 11
	Maschi/Femmine						33/23
	Drop out						2
	Ritorno al centro pediatrico						Nessuno
TtDA	2007	2008	2009	2010	2011	Totale	Partecipanti al questionario
P.O. "Villa Scassi"	9	7	9	12	10	47	46
P.O. Nervi	-	-	-	5	1	6	5
P.O. Recco	-	-	-	3	-	3	2

I ragazzi ritenuti "idonei" per il passaggio iniziavano il percorso secondo il "Protocollo di Transizione" SIEDP, AMD, SID". Il passaggio è stato effettuato da 56 pazienti seguiti presso il Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica dell'Istituto Gaslini (N 33 maschi, N 23 femmine, età media 27.5 + 11 anni, con 3.6 % di drop out (2 pazienti), e nessun ritorno al Centro Pediatrico.

Dopo 12 mesi dal "passaggio", Tutti i ragazzi sono stati invitati a compilare il "Questionario di gradimento per la valutazione del passaggio" (Tabella 1) (Allegato D ed E del Documento di Consenso), che valutava sia la dimensione psico-affettiva-emotiva che quella cognitiva-comportamentale. I ragazzi candidati al passaggio erano stati valutati prima dal TtDP mediante Questionario per "Anamnesi psico-sociale" (Allegato A), Questionario per "Valutazione del passaggio" distinto per ragazzi/ragazze (Allegato B e C), TRI Test delle Relazioni interpersonali (9/19 anni) che valuta l'adeguatezza delle relazioni interpersonali nell'ambito sociale (coetanei, insegnanti) e familiare (genitori) (Il Test TRI 1996, Bracken, è reperibile presso Edizioni Erickson, C.so Buonarroti, 13 Trento e al sito www.erickson.it) e il POMS Profile of Mood States (adolescenti/adulti) che studia le emozioni (ansia, depressione, aggressività, vigore, stanchezza e confusione) (Il Test POMS sono reperibili presso Edizioni Giunti, Organizzazioni Speciali, Firenze, via Paolo Sarpi, 7 Firenze e al sito www.osnet.it)⁽¹⁶⁾.

La somministrazione del TRI Test e del POMS è stata possibile in quanto il Team di transizione della Diabetologia Pediatrica (TtDP) disponeva di un Servizio di Psicologia.

Risultati

Hanno risposto al questionario 53 ragazzi (94.6%). Riportiamo i quesiti del questionario e la percentuale di partecipanti che ha risposto molto o abbastanza (Tabella 2):

1. Ti ha preoccupato il trasferimento nel Servizio di Diabetologia dell'Adulto? 93%
2. Ti eri sentito/a preparato al trasferimento? 80%
3. Sei soddisfatto/a del Servizio che frequenti ora? 90%

4. Ti soddisfa il rapporto instaurato con l'equipe diabetologica? 85%
5. Ritieni che nel Servizio che frequenti ora presti attenzione ai tuoi bisogni? 86%
6. Il medico che ti segue è in grado di capire i tuoi bisogni le tue motivazioni? 90%
7. Il tempo di attesa nel servizio è lungo? 12%
8. Sono esaurienti le informazioni che hai ricevuto su lavoro, previdenza, viaggi, scuola, lavoro, sessualità, idoneità sportiva? 78%
9. Ritieni che il passaggio al Centro dell'adulto sia un momento di crescita personale? 38%
10. Durante i tempi di attesa hai occasione di incontrare i tuoi coetanei? 94%
11. Hai mai pensato di tornare al Servizio pediatrico? 64%
12. Pensi che il programma del centro che attualmente frequenti possa essere migliorato o modificato? 35%

Alcuni ragazzi hanno proposto delle attività che ritengono possano migliorare la qualità dell'assistenza del Centro diabetologico dell'adulto al quale afferiscono da 1 anno: a) Campi Scuola (45%), b) Incontri Monotematici di gruppo a frequenza regolare (55%), c) Creazione di una "rete di contatti" (18%) (es.: un forum).

Conclusioni

Dall'analisi della valutazione di gradimento emerge che era vivace la preoccupazione del cambiamento rappresentata dal "passaggio" (paura nell'affrontare un netto cambiamento sia a livello pratico che a livello relazionale), nonostante si sentissero adeguatamente "preparati"⁽²⁰⁾. Le modalità di cura offerte dai centri per l'adulto sono state ritenute ampiamente soddisfacenti dai pazienti. Ciononostante il passaggio al TtDA non viene vissuto da tutti come momento di crescita e ciò suggerisce un maggior impegno nel presentare il passaggio ben prima della sua realizzazione, e come processo naturale nella cura dei giovani⁽²¹⁾. Trattandosi della prima esperienza

Tabella 2. Risultati in % del questionario di gradimento del passaggio.

Questionari di gradimento passaggio				
Quesito	Molto	Abbastanza	Poco	per Niente
1. Ti ha preoccupato il trasferimento nel servizio di diabetologia dell'adulto?	51	42	7	0
2. Ti eri sentito preparato al trasferimento?	50	30	13	7
3. Sei soddisfatto del servizio che frequenti ora?	53	37	7	3
4. Ti soddisfa il rapporto instaurato con l'equipe diabetologica?	51	34	9	6
5. Ritieni che nel servizio che frequenti ora si presti attenzione ai tuoi bisogni (orari di visita, disponibilità del personale, ecc)	49	37	11	3
6. Il medico che ti segue è in grado di capire i tuoi bisogni e le tue motivazioni?	51	39	5	5
7. Il tempo di attesa nel servizio è lungo?	5	7	17	71
8. Sono esaurienti le informazioni che hai ricevuto riguardo patente, sport, scuola, lavoro, previdenza, viaggi, sessualità	42	36	16	6
9. Ritieni che il passaggio al centro dell'adulto sia un momento di crescita personale?	17	21	51	11
10. Durante il tempo d'attesa hai occasione di incontrare tuoi coetanei?	88	6	6	0
11. Hai mai pensato di tornare al servizio pediatrico?	23	41	23	13
12. Pensi che il programma del centro che frequenti attualmente possa essere migliorato o modificato?	SI 35	NO 65		
Se si cosa cambieresti?				
Proposte:				
1. Campi Scuola	45			
2. Incontri Monotematici di gruppo a frequenza regolare	55			
3. creazione di una "rete di contatti" tra tutti i ragazzi	18			

di un passaggio strutturato i risultati ottenuti nel follow up costituiscono uno stimolo per meglio organizzare il processo in epoche successive: la nostra esperienza suggerisce una maggiore attenzione/revisione critica riguardo alle modalità del "team di transizione" di facilitare il passaggio e la necessità di una maggiore formazione allo "svincolo". Sebbene ben il 64% dei pazienti vorrebbe ritornare al Centro Pediatrico, è importante altresì considerare che non si è verificato alcun drop out, che è noto rappresentare il rischio maggiore di un passaggio non correttamente organizzato.

Il passaggio non è né facile né indolore in quanto risente, in maniera amplificata, delle incertezze, tensioni, e contraddizioni che sempre accompagnano la conquista dell'autonomia a cui si aggiunge la difficoltà nel porre fine ad una relazione di fiducia costruita nel tempo ed in un periodo così significativo come quello dell'età evolutiva e la paura di non riuscire a costruire un rapporto altrettanto profondo con il nuovo team. La "nostalgia" dei pazienti per il Centro Pediatrico (Il pensiero di tornare al TtDP), pur a fronte della complessiva soddisfazione verso il TtDA, indica la presenza di una relazione interpersonale con il TtDP, che va oltre il tradizionale rapporto biomedico tra operatore sanitario e paziente. Il passaggio rappresenta, dunque, un esempio emblematico della necessità di un'evoluzione *dal modello di tipo biomedico*, in cui l'operatore sanitario si interessa prevalentemente degli aspetti biologici e clinici, *al modello di tipo biopsicosociale* in cui l'opera-

tore sanitario si interessa al paziente in maniera globale (la persona con malattia). In questa nuova dimensione il medico per essere in grado di "prenderci cura" del paziente, deve migliorare la sua capacità di relazione con il paziente stesso amplificando la sua capacità di ascolto attivo, la sua capacità di comunicare informazioni semplici, decodificate dal linguaggio medico, verificandone inoltre il feed-back, infine deve acquisire, confrontandosi con la cultura psicologica, la capacità di identificare e poi gestire gli aspetti emozionali del paziente, senza farsene travolgere^(22,23). L'approccio biopsicosociale diventa quindi un *approccio centrato sulla persona* (Terapia centrata sul cliente C. Rogers, 1951, T. Gordon, 1970) che richiede *empatia*: comprensione dell'altro che si realizza immergendosi nella sua soggettività^(24,25). In questa dimensione le scelte terapeutiche devono essere condivise con il paziente e devono adattarsi a tutti i fattori individuali, familiari, sociali che favoriscono oppure ostacolano una corretta autogestione della malattia^(26,27).

Infine, riteniamo che un buon esito del passaggio si basa sulla cooperazione fra TtDP e TtDA, e le procedure richiedono valutazioni prospettiche con l'impiego di tempo e di risorse⁽²⁸⁾.

BIBLIOGRAFIA

- Olsen GO, Swigonski NL. Transition to adulthood: the important role of the Pediatrician Pediatrics 2004; 113:159162.

2. Tuchman LK, Slap GB, Britto MT. Transition to adult care: experiences and expectations of adolescents with a chronic illness. *Child Care Health Dev* 2008; 34: 557-63.
3. Songini M. Transfer of IDDM patients from paediatric to adult diabetologist, Theoretical and practical aspects of the treatment of diabetic children – 5° International ISPAD Course, March 11/18, 1995, pag. 207-211.
4. Fleming E et al. The transition of adolescents with diabetes from the children's health care service into the adult health care service: a review the literature *J Clin. Nursing* 2002; 11, 560-567.
5. Albani I. Passaggio dell'adolescente con diabete mellito insulino-dipendente dal pediatra al diabetologo dell'adulto (PANDA) *Il Diabete* 1997, dicembre:206-212.
6. Consensus Guidelines 2000 - ISPAD Consensus Guidelines for the Management of Type 1 Diabetes Mellitus in Children and Adolescents, eds. Peter Swift, © Copyright 2000 by International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes.
7. Bryden SK, Peveler RC, Stein A, Neil A, Mayou RA, Dunger DB. Clinical and Psychological Course of Diabetes from Adolescence to Young Adulthood. A longitudinal cohort study *Diabetes Care* 2001; 24:1536-1540.
8. American Academy of Pediatrics-American Academy of Family Physicians-American College of Physicians-American Society of Internal Medicine. A Consensus Statement on Health Care Transitions for Young Adults with Special Health Care Needs *Pediatrics*, 2002;110:1304-1306.
9. Scal P. Transition for Youth with chronic conditions: Primary Care Physicians' Approaches. *Pediatrics* 2002;110:1315-1321.
10. Reiss J, Gibson R. Health Care Transition: Destinations Unknown. *Pediatrics* 2002;110:1307-1314.
11. McGill M. How do we organize smooth, effective transfer from Paediatric to Adult Diabetes Care? *Horm Res* 2002;57(1):66-68.
12. Transition to adult health care for adolescents and young adults with chronic conditions. *Journal of Adolescent Health* 2003;33:309-311.
13. Reiss JG, Gibson RW, Walker LR. Health care transition: youth, family and provider perspectives *Pediatrics* 2005; 115:112-120.
14. Gentili P, Brugnoli M, Burla F. Le motivazioni dei giovani italiani affetti da diabete di tipo 1 a trasferirsi dal Centro di Diabetologia pediatrica al Centro di Diabetologia dell'adulto. *Difesa Sociale*, 2004; Vol LXXXIII, n 4: 27-44.
15. Anderson BJ, Wolpert HA. A developmental perspective on the challenges of diabetes education and care during the young adult period *Patient Education and Counseling* 2004; 53:347-352.
16. Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K, Plonick L, Kaufman F, Laffel L, Deeb L, Grey M, Anderson B, Holzmeister LA, Clark N. Care of children and adolescents with type 1 diabetes *Diabetes Care* 2005; 28:186-205.
17. Adamo SMG et al. Il Diabete in Età Evolutiva: un approccio integrato, La Città del Sole, Napoli, 1995; 61-76.
18. Cadario F, Prodam F, Bellone S, Trada M, Binotti M, Trada M, et al. Transition process of patients with type 1 diabetes (T1DM) from paediatric to the adult health care service: a hospital-based approach. *Clin Endocrinol.* 2009;71:346-50.
19. Gruppo di Studio SIEDP, AMD, SID. Transizione dei giovani con diabete mellito verso l'età adulta *Il Giornale di AMD* 2010; 13:159-168.
20. Vanelli M, Caronna S, Adinolfi B, Chiari G, Gugliotta M, Arsenio L. Effectiveness of an uninterrupted procedure to transfer adolescents with type 1 diabetes from the paediatric to the adult clinic held in the same hospital: eight-year experience with the Parma protocol. *Diabetes Nutr Metab* 2004;17:304-8.
21. Busse-Voigt FP et al. Building bridges during transition of patients with type 1 diabetes. adult medical and pediatric point of views. *Internist (Berl)*. 2009 50:1194, 1196, 1198 passim.
22. Di Berardino P, Gentili P, Bufacchi T, Agrusta M. Manuale di Formazione all'intervento psicopedagogico in Diabetologia Pacini Editore, 2008.
23. Engel GL. The clinical application of biopsychosocial model. *Am J of Psychiatry*, 1980.
24. Rogers CR. La terapia centrata sul cliente: teoria e ricerca. Ed. Martinelli, Firenze 1994.
25. Gordon T. Genitori efficaci. Educare figli responsabili. Edizioni la meridiana, Molfetta (BA), 2a Ed., 1997.
26. Assal JF, Golay A, Jacquement S. L'educazione terapeutica del paziente. Considerazioni sui metodi della medicina convenzionale *L'arco di Giano* 18:15-28,1998.
27. Assal JP et al. Revisiting the approach to treatment of long term illness: from the acute to the chronic state. A need for educational and managerial skills for long-term follow-up. *Patient Education and Counseling* 37:99-111,1999.
28. Gautier JF, Choukem SP et al. Transferring type 1 diabetic patients from pediatric to adult diabetes care: can we do better? *Horm Res* 2007;67:139-141.

Ambulatorio per la medicazione del piede diabetico: 2005-2011: sei anni di esperienza multidisciplinare e interdipartimentale in un ospedale di distretto



M. Michelini¹, R. Trianni¹, A. Zollino⁴, A. Lambertini³, F. Borghi¹, L. Finardi¹, E. Manicardi¹, M. Bongiorno⁵, F. Dell'Oste⁵, V. Manicardi²

massimo.michelini@ausl.re.it

¹ Servizio di Diabetologia, ² Dipartimento Internistico, ³ Ortopedia, ⁴ Lungodegenza, ⁵ Specialistica Ambulatoriale e Servizio Infermieristico Domiciliare del Dipartimento di Cure Primarie, Ospedale E. Franchini di Montecchio Emilia, AUSL di Reggio Emilia

Parole chiave: Diabete mellito, Piede diabetico, Team multidisciplinare, Diversi livelli d'intensità di cura

Key words: Diabetes mellitus, Diabetic foot, Multi-disciplinary team, Different levels of care intensity

Riassunto

Le lesioni ulcerative del piede sono una complicanza frequente nella vita del diabetico, ed i pazienti diabetici sono oltre la metà degli amputati agli arti inferiori; in un piccolo ospedale di Distretto, tra limitate risorse economiche ed umane e bisogni del paziente, dal 2005 è stato attivato a Montecchio, AUSL di Reggio Emilia, un ambulatorio per la medicazione del piede diabetico; la sua organizzazione, multi professionale, multidisciplinare, ed interdipartimentale ha consentito di poter costruire un percorso che rappresenta un punto di riferimento per i pazienti, con riduzione dei tempi di accesso alla medicazione, garantisce continuità assistenziale tra ospedale e territorio, consente di poter usufruire, nell'ambito del Dipartimento Internistico, di diversi livelli di intensità di cura e rappresenta la base di partenza per futura costruzione di modello hub and spoke con strutture di terzo livello dedicate alla cura del piede diabetico.

2. Tuchman LK, Slap GB, Britto MT. Transition to adult care: experiences and expectations of adolescents with a chronic illness. *Child Care Health Dev* 2008; 34: 557-63.
3. Songini M. Transfer of IDDM patients from paediatric to adult diabetologist, Theoretical and practical aspects of the treatment of diabetic children – 5° International ISPAD Course, March 11/18, 1995, pag. 207-211.
4. Fleming E et al. The transition of adolescents with diabetes from the children's health care service into the adult health care service: a review the literature *J Clin. Nursing* 2002; 11, 560-567.
5. Albani I. Passaggio dell'adolescente con diabete mellito insulino-dipendente dal pediatra al diabetologo dell'adulto (PANDA) *Il Diabete* 1997, dicembre:206-212.
6. Consensus Guidelines 2000 - ISPAD Consensus Guidelines for the Management of Type 1 Diabetes Mellitus in Children and Adolescents, eds. Peter Swift, © Copyright 2000 by International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes.
7. Bryden SK, Peveler RC, Stein A, Neil A, Mayou RA, Dunger DB. Clinical and Psychological Course of Diabetes from Adolescence to Young Adulthood. A longitudinal cohort study *Diabetes Care* 2001; 24:1536-1540.
8. American Academy of Pediatrics-American Academy of Family Physicians-American College of Physicians-American Society of Internal Medicine. A Consensus Statement on Health Care Transitions for Young Adults with Special Health Care Needs *Pediatrics*, 2002;110:1304-1306.
9. Scal P. Transition for Youth with chronic conditions: Primary Care Physicians' Approaches. *Pediatrics* 2002;110:1315-1321.
10. Reiss J, Gibson R. Health Care Transition: Destinations Unknown. *Pediatrics* 2002;110:1307-1314.
11. McGill M. How do we organize smooth, effective transfer from Paediatric to Adult Diabetes Care? *Horm Res* 2002;57(1):66-68.
12. Transition to adult health care for adolescents and young adults with chronic conditions. *Journal of Adolescent Health* 2003;33:309-311.
13. Reiss JG, Gibson RW, Walker LR. Health care transition: youth, family and provider perspectives *Pediatrics* 2005; 115:112-120.
14. Gentili P, Brugnoli M, Burla F. Le motivazioni dei giovani italiani affetti da diabete di tipo 1 a trasferirsi dal Centro di Diabetologia pediatrica al Centro di Diabetologia dell'adulto. *Difesa Sociale*, 2004; Vol LXXXIII, n 4: 27-44.
15. Anderson BJ, Wolpert HA. A developmental perspective on the challenges of diabetes education and care during the young adult period *Patient Education and Counseling* 2004; 53:347-352.
16. Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K, Plonick L, Kaufman F, Laffel L, Deeb L, Grey M, Anderson B, Holzmeister LA, Clark N. Care of children and adolescents with type 1 diabetes *Diabetes Care* 2005; 28:186-205.
17. Adamo SMG et al. Il Diabete in Età Evolutiva: un approccio integrato, La Città del Sole, Napoli, 1995; 61-76.
18. Cadario F, Prodam F, Bellone S, Trada M, Binotti M, Trada M, et al. Transition process of patients with type 1 diabetes (T1DM) from paediatric to the adult health care service: a hospital-based approach. *Clin Endocrinol.* 2009;71:346-50.
19. Gruppo di Studio SIEDP, AMD, SID. Transizione dei giovani con diabete mellito verso l'età adulta *Il Giornale di AMD* 2010; 13:159-168.
20. Vanelli M, Caronna S, Adinolfi B, Chiari G, Gugliotta M, Arsenio L. Effectiveness of an uninterrupted procedure to transfer adolescents with type 1 diabetes from the paediatric to the adult clinic held in the same hospital: eight-year experience with the Parma protocol. *Diabetes Nutr Metab* 2004;17:304-8.
21. Busse-Voigt FP et al. Building bridges during transition of patients with type 1 diabetes. adult medical and pediatric point of views. *Internist (Berl)*. 2009 50:1194, 1196, 1198 passim.
22. Di Bernardino P, Gentili P, Bufacchi T, Agrusta M. Manuale di Formazione all'intervento psicopedagogico in Diabetologia Pacini Editore, 2008.
23. Engel GL. The clinical application of biopsychosocial model. *Am J of Psychiatry*, 1980.
24. Rogers CR. La terapia centrata sul cliente: teoria e ricerca. Ed. Martinelli, Firenze 1994.
25. Gordon T. Genitori efficaci. Educare figli responsabili. Edizioni la meridiana, Molfetta (BA), 2a Ed., 1997.
26. Assal JF, Golay A, Jacquement S. L'educazione terapeutica del paziente. Considerazioni sui metodi della medicina convenzionale *L'arco di Giano* 18:15-28,1998.
27. Assal JP et al. Revisiting the approach to treatment of long term illness: from the acute to the chronic state. A need for educational and managerial skills for long-term follow-up. *Patient Education and Counseling* 37:99-111,1999.
28. Gautier JF, Choukem SP et al. Transferring type 1 diabetic patients from pediatric to adult diabetes care: can we do better? *Horm Res* 2007;67:139-141.

Ambulatorio per la medicazione del piede diabetico: 2005-2011: sei anni di esperienza multidisciplinare e interdipartimentale in un ospedale di distretto



M. Michelini¹, R. Trianni¹, A. Zollino⁴, A. Lambertini³, F. Borghi¹, L. Finardi¹, E. Manicardi¹, M. Bongiorno⁵, F. Dell'Oste⁵, V. Manicardi²

massimo.michelini@ausl.re.it

¹ Servizio di Diabetologia, ² Dipartimento Internistico, ³ Ortopedia, ⁴ Lungodegenza, ⁵ Specialistica Ambulatoriale e Servizio Infermieristico Domiciliare del Dipartimento di Cure Primarie, Ospedale E. Franchini di Montecchio Emilia, AUSL di Reggio Emilia

Parole chiave: Diabete mellito, Piede diabetico, Team multidisciplinare, Diversi livelli d'intensità di cura

Key words: Diabetes mellitus, Diabetic foot, Multi-disciplinary team, Different levels of care intensity

Riassunto

Le lesioni ulcerative del piede sono una complicanza frequente nella vita del diabetico, ed i pazienti diabetici sono oltre la metà degli amputati agli arti inferiori; in un piccolo ospedale di Distretto, tra limitate risorse economiche ed umane e bisogni del paziente, dal 2005 è stato attivato a Montecchio, AUSL di Reggio Emilia, un ambulatorio per la medicazione del piede diabetico; la sua organizzazione, multi professionale, multidisciplinare, ed interdipartimentale ha consentito di poter costruire un percorso che rappresenta un punto di riferimento per i pazienti, con riduzione dei tempi di accesso alla medicazione, garantisce continuità assistenziale tra ospedale e territorio, consente di poter usufruire, nell'ambito del Dipartimento Internistico, di diversi livelli di intensità di cura e rappresenta la base di partenza per futura costruzione di modello hub and spoke con strutture di terzo livello dedicate alla cura del piede diabetico.

Abstract

The diabetic foot ulcers are a common complication in the lives of diabetics, and patients with diabetes are more than half of lower limb amputations; in a small district hospital, including limited human and economic resources and needs of the patient, since 2005 has been activated in Montecchio, AUSL RE, a clinic for diabetic foot

Introduzione

Le lesioni ulcerative del piede sono una complicanza frequente nella vita del diabetico, ed i pazienti diabetici sono oltre la metà degli amputati agli arti inferiori anche nella Provincia di Reggio Emilia (52%). L'ospedale di Montecchio è uno dei cinque ospedali della Azienda Unità Sanitaria Locale di Reggio Emilia, copre un Distretto di circa 60.000 abitanti e comprende, nell'ambito del Dipartimento di Medicina, un Servizio di Diabetologia che segue circa 3800 pazienti diabetici.

Scopo del lavoro

Per affrontare con competenza il problema del piede diabetico in un piccolo ospedale di Distretto, tra limitate risorse economiche ed umane e bisogni del paziente, dal 2005 è stato organizzato a Montecchio un ambulatorio che affronti specificatamente, in modo multidisciplinare, multiprofessionale ed interdipartimentale, il problema della medicazione delle lesioni in atto, lasciando l'opera di prevenzione alla quotidiana attività del Servizio di Diabetologia ed ai gruppi di Educazione Terapeutica Strutturata; l'obiettivo è quello di fare diagnosi corretta delle lesioni, di applicare le tecniche appropriate di trattamento e di costruire un percorso che garantisca continuità assistenziale tra ospedale e territorio, costituendo inoltre un rapido punto di riferimento per i pazienti, con riduzione dei tempi di accesso alla medicazione, evitando la loro dispersione attraverso richieste di consulenze inappropriate, e la relativa perdita di tempo prezioso con inevitabile peggioramento clinico. Tale percorso consente altresì di poter usufruire, nell'ambito del Dipartimento Internistico, di diversi livelli di intensità di cura e rappresentare infine la base di partenza per futura costruzione di modello hub and spoke con strutture di terzo livello dedicate alla cura del piede diabetico.

Metodologia e Descrizione della casistica

Il gruppo di lavoro per la medicazione del piede diabetico è composto da un team di due Diabetologi di cui uno svolge l'attività a tempo pieno come Internista nel reparto di Medicina Acuti, un Geriatra con competenze specifiche nella cura del piede diabetico che opera nel reparto a bassa intensità di cure del Dipartimento di Medicina, un Ortopedico dedicato e Infermiere Professionali (IP) del Servizio Infermieristico Domiciliare (SID). Le medicazioni vengono infatti svolte in un ambulatorio (Figura 1) afferente al servizio di Specialistica Ambulatoriale del Dipartimento di Cure Primarie, dove già vengono trattati altri tipi di lesioni, da decubito o venose; è attivo ogni mattina ed è gestito da Infermiere Professionali

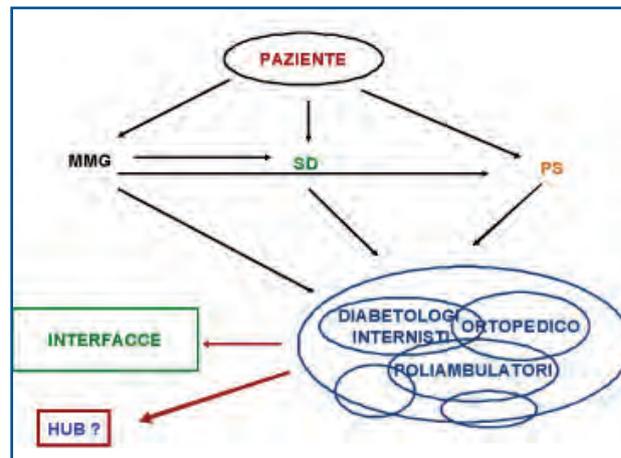


Figura 1. Percorso ambulatoriale per la medicazione del piede diabetico.

che in parte operano anche sul territorio (SID). Le lesioni trattate con personale medico dedicato riguardano specificatamente le lesioni ischemiche e/o neuropatiche di pazienti diabetici. I componenti del gruppo di lavoro ha acquisito comuni competenze specifiche condividendo le linee guida nazionali, partecipando ad aggiornamenti locali e nazionali congiunti anche con IP, con incremento delle loro competenze ed autonomia di attività. All'ambulatorio accedono i pazienti, inviati dal Medico di Medicina generale, dal Servizio di Diabetologia o dal Pronto Soccorso, per la "presa in carico", in qualsiasi orario di apertura dello stesso, con accesso diretto, evitando la pregressa dispersione dei pazienti legata a richieste improprie di visita Chirurgica, Ortopedica o Dermatologica; i pz possono essere anche inviati dal SID, qualora già seguiti dallo stesso a domicilio.

L'IP dei Poliambulatori valuta la richiesta urgente od ordinaria che determina rispettivamente la presa in carico immediata del pz o la consegna di appuntamento per la stessa, segnato su agenda interna. Le medicazioni vengono eseguite dal personale infermieristico tutti i giorni dal lunedì al sabato mattina con orario 9.00-13.00; un giorno alla settimana, al giovedì mattina, è presente a turno un medico del team per la prime visite e la prima valutazione delle lesioni o per l'esecuzione di medicazioni complesse; nei restanti giorni le medicazioni successive sono svolte solo dal personale infermieristico a fine mattina, quando è attivo un servizio di reperibilità interna dei componenti medici del team, per gestire le urgenze ed eventuali problematiche insorte durante le medicazioni. Al momento della visita, dopo l'accoglienza, viene redatto dal medico un modulo interno di presa in carico su cui sono indicate l'obiettività delle lesioni e l'anamnesi del pz con particolare riguardo alla presenza o meno di insulinoterapia e di trattamento anticoagulante orale o antiaggregante; viene valutato il grado della lesione in atto ed il livello di dolore percepito dal pz; viene attuata la medicazione della lesione con eventuale debridement della stessa. E' stato attivato un percorso intra-ospedaliero per eseguire in urgenza radiografie ed ecocolordoppler arteriosi agli AAIL in tempi rapidi. Il

medico, se necessario, prende contatto con il consulente ortopedico per debridement più complessi, per interventi chirurgici minori o per il confezionamento di gessi per scarico delle lesioni neuropatiche da eseguirsi in sala operatoria o nella sala gessi del reparto di Ortopedia; le indagini diagnostiche complesse, angiografiche, e le rivascolarizzazioni percutanee o chirurgiche, vengono svolte dalla Radiologia Interventistica e dalla Chirurgia Vascolare di Reggio Emilia, Azienda Ospedaliera territoriale di competenza, secondo la logica dell'hub and spoke; se necessario vengono presi contatti, per i casi complessi, con strutture di terzo livello dedicate alla cura del piede diabetico. Il medico contatta il reparto di Medicina Acuti per eventuale necessità di ricovero del pz nei casi di sepsi; con i medici palliativisti viene affrontato il problema della analgesia nelle medicazioni e l'approccio al dolore neuropatico e ischemico.

Le lesioni vengono fotografate ed archiviate nella cartella informatizzata Eurotouch del Servizio Diabetologico dove vengono anche refertate le visite di controllo.

Vengono predisposte istruzioni personalizzate per le medicazioni da eseguire a domicilio da parte del pz stesso o dal personale infermieristico del SID che viene a tale riguardo attivato per pz non deambulanti o con necessità di medicazioni molto frequenti; al paziente viene dato l'appuntamento ad intervalli variabili per la successiva medicazione con accesso alla stessa sempre in modo diretto secondo l'orario indicato; tali appuntamenti sono segnati in una agenda interna.

Il Servizio di Diabetologia ha attivato corsi di Educazione Terapeutica Strutturata in cui si affronta il tema della prevenzione delle complicanze, in primo luogo delle lesioni del piede. Viene inoltre predisposto materiale educativo per la prevenzione delle stesse, consegnato durante le visite diabetologiche.

La presenza nel team di diabetologi e di internisti che operano anche nei reparti ad alta e bassa intensità di cura, nonché dell'ortopedico, ha consentito di poter trattare rapidamente e con competenza gravi casi di sepsi, potendo gestire e seguire direttamente il pz nei reparti a diversa intensità di cura, dall'area di degenza monitorata al reparto di medicina acuti, dalla riabilitazione in Lungadegenza alla dimissione protetta sul territorio con attivazione del servizio infermieristico domiciliare o ritorno all'ambulatorio di medicazioni.

I dati sono valutati con criteri quantitativi espressi come percentuale (%), media e deviazione standard (M±DS)

Risultati

Dal 2005 ad oggi (Figura 2) sono state svolte un totale di 7640 medicazioni, pari a circa 20 per paziente, di cui 5661 unicamente ad opera del personale infermieristico e 1979 insieme al medico; sono stati trattati circa 357 pz, circa 50 (±8) all'anno; la durata media delle medicazioni è di circa a 8(±4) mesi, con guarigione completa di un terzo dei pz annualmente; le amputazioni minori sono state 18 e 5 le maggiori; la patologia appare correlata alla durata del diabete ed al compenso metabolico indicato

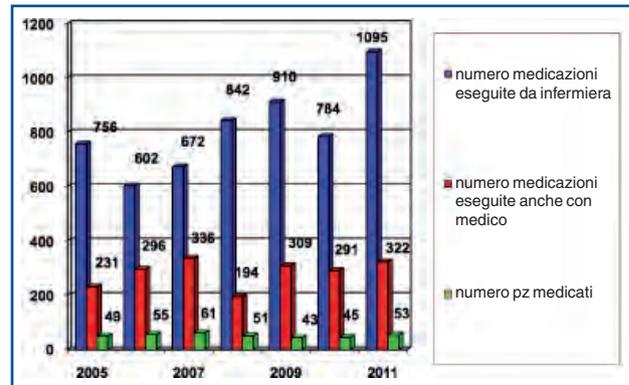


Figura 2. Attività dell'Ambulatorio per la Medicazione del Piede Diabetico nel periodo 2005-2011.

anche dal dato che alla diagnosi di lesione l'insulino-terapia è già presente nella quasi totalità dei pz; le condizioni socio-igienico-sanitarie influenzano la comparsa di complicanze così come le recidive che presentano un caratteristico picco nei mesi estivi (Figura 3); l'esame dei flussi mensili indica infatti caratteristicamente un incremento di attività nei mesi estivi legati a problematiche sociali e ambientali.

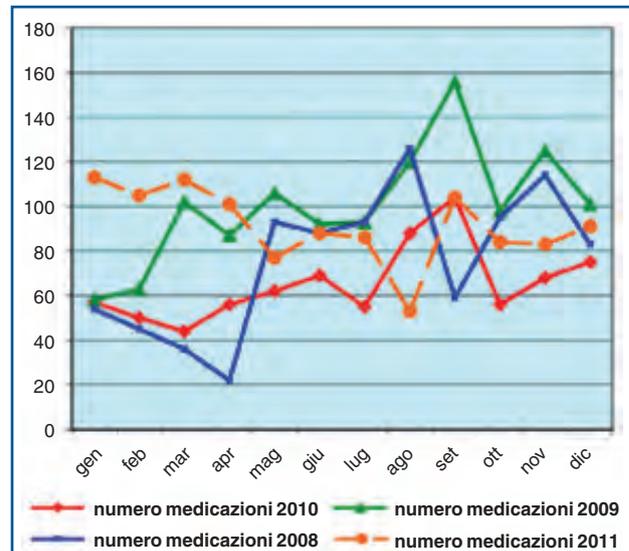


Figura 3. Frequenza delle medicazioni nel periodo 2008-2011.

La durata media del diabete è di circa 19 (±7) aa; l'HbA1c media è 7,9 (±2,3) %; la terapia prima della comparsa di lesioni al piede era nel 44% con ipoglicemizzanti orali e nel 56 % con insulina; dopo la diagnosi l'82 % dei pazienti è stato trattato con terapia insulinica intensiva, mentre nel residuo 18 % dei casi sono stati mantenuti gli ipoglicemizzanti orali perché il compenso metabolico era ottimale (HbA1c < 7%) (Figura 4).

La presenza delle complicanze micro e macrovascolari è elevata nel gruppo; la presenza della retinopatia e della nefropatia nel gruppo è del 45%; quella della cardiopatia ischemica è del 27,5 %; la neuropatia peri-

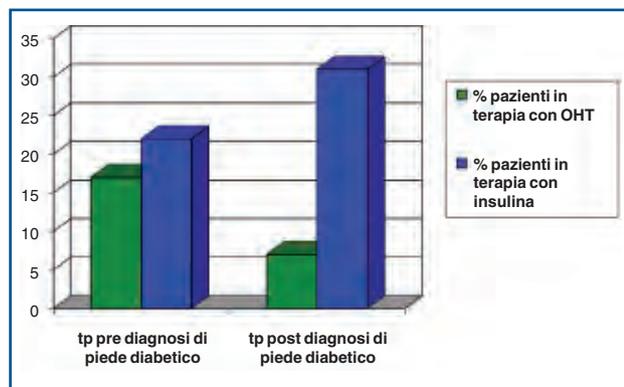


Figura 4. Trattamento con OHT ed insulina prima e dopo la diagnosi di ulcera diabetica.

ferica diagnosticata con EMG è presente nel 15 % dei casi; esiste infine una evidente correlazione con quadri di importante aterosclerosi generalizzata e con la cardiopatia ipocinetico-dilatativa; soprattutto è elevato il numero di lesioni retiniche avanzate, che giustifica l'elevata percentuale di pazienti già insulino-trattati prima della comparsa delle lesioni al piede; non sono state effettuate indagini statistiche, per valutarne la significatività, con gruppi omogenei di controllo.

Conclusioni

L'Ambulatorio per la Medicazione del Piede Diabetico con distretto l'approccio multidisciplinare e multi-professionale alla diagnosi ed al trattamento delle lesioni del piede, può rappresentare un modello esportabile per piccole realtà tra limitate risorse umane ed economiche e bisogni del paziente e permette di affrontare con competenza il problema del piede diabetico con precocità delle diagnosi e riduzione delle amputazioni.

I dati clinici rilevano una correlazione delle lesioni con la durata del diabete; dopo la diagnosi l'insulina terapia è pressochè presente nella quasi totalità dei pz eccetto nei casi di buon controllo metabolico anche con ipoglicemizzanti orali; alta è la presenza delle altre complicanze micro e macrovascolari, soprattutto è elevato il numero di lesioni retiniche avanzate, causa della alta percentuale di pz già in insulino-terapia prima della comparsa del piede diabetico.

Oltre a rappresentare un percorso che costituisce un rapido punto di riferimento per i pazienti, con riduzione dei tempi di accesso alla medicazione, evitando la loro dispersione attraverso richieste di consulenze inappropriate, l'aspetto multidisciplinare ed interdipartimentale consente di poter gestire, con continuità il pz acuto, es nel caso di importante sepsi, nel reparto ad alta o media intensità di cura e quindi attuare un percorso di riabilitazione in reparto a bassa intensità di cura, poter svolgere interventi chirurgici ortopedici o medicazioni in sala gessi e poter realizzare dimissioni protette sul territorio, attivando le infermiere del SID.

Tale modello consente quindi, da un lato, di poter usufruire, attraverso l'aspetto interdipartimentale, dei

diversi livelli di intensità di cura e dall'altro di garantire la continuità assistenziale tra ospedale e territorio; può rappresentare infine la base di partenza per futura costruzione di un modello hub and spoke con strutture di terzo livello dedicate alla cura del piede diabetico.

BIBLIOGRAFIA

1. Documento di Consenso Internazionale sul Piede Diabetico. AMD-SID. Ed. Mediserve srl, Napoli 2010 Scaricabile: http://www.aemmedi.it/files/Linee-giuda_Raccomandazioni/2010/2010-piede_diabetico.pdf.
2. American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. Diabetes Care 2003;12:333-341.

LP-A, diabete e rivascolarizzazione endovascolare agli arti inferiori: dati di follow up a 5 anni



A. Da Porto, E. Fabbro, D. Gasparini¹, L.A. Sechi, A. Cavarape

andrea_daporto@tin.it

Clinica Medica Università di Udine; ¹SOC Radiologia e Radiodiagnostica Aziende Ospedaliero-Universitaria "S. Maria della Misericordia, di Udine.

Parole chiave: Arteriopatia periferica, Diabete, Lp(a), Angioplastica, Restenosi

Key words: Peripheral artery disease, Diabetes, Lp(a), Angioplasty, Restenosis

Riassunto

Elevate concentrazioni di Lp(a) sono considerate come un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di cardiopatia ischemica e di vasculopatia periferica. Alcuni studi hanno inoltre evidenziato come elevati livelli di Lp(a) correlino con la mortalità e la morbilità cardiovascolare nel soggetto diabetico. Alcuni studi suggeriscono un ruolo della Lp(a) come fattore di rischio indipendente per restenosi dopo procedura di rivascolarizzazione percutanea. Scopo del nostro studio è quello di valutare l'influenza della procedura di rivascolarizzazione endovascolare agli arti inferiori, sulla mortalità e sulla morbilità cardiovascolare in una popolazione di soggetti diabetici con arteriopatia periferica sintomatica. I pazienti (tutti sottoposti a PTA femoro-poplitea) sono stati suddivisi in due gruppi in base al livello di Lp(a) alla diagnosi, considerando come cut-off una concentrazione sierica di Lp(a) > 30 mg/dl. La sopravvivenza libera da sintomi all'arto trattato è risultata essere significativamente superiore nel gruppo con livelli di Lp(a) < 30 mg/dl (Log-rank 4,281 P-value 0,039). Il rischio relativo per lo sviluppo di sintomi all'arto trattato durante il follow-up è risultato essere 2,010 (Cox 0,759 P-value 0,044 OR 2,1 IC 95% 1,2-4,4) nei soggetti con Lp(a) > 30 mg/dl. Non sono state rilevate differenze significative per quanto riguarda la mortalità e lo sviluppo di eventi cardiovascolari maggiori nei due gruppi. Nella popolazione studiata di soggetti rivascolarizzati emerge una tendenza alla prognosi quoadvaletudinempeggiore in pazienti con

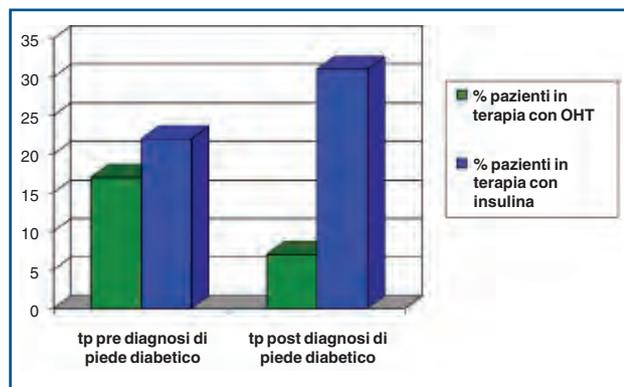


Figura 4. Trattamento con OHT ed insulina prima e dopo la diagnosi di ulcera diabetica.

ferica diagnosticata con EMG è presente nel 15 % dei casi; esiste infine una evidente correlazione con quadri di importante aterosclerosi generalizzata e con la cardiopatia ipocinetico-dilatativa; soprattutto è elevato il numero di lesioni retiniche avanzate, che giustifica l'elevata percentuale di pazienti già insulino-trattati prima della comparsa delle lesioni al piede; non sono state effettuate indagini statistiche, per valutarne la significatività, con gruppi omogenei di controllo.

Conclusioni

L'Ambulatorio per la Medicazione del Piede Diabetico con distretto l'approccio multidisciplinare e multi-professionale alla diagnosi ed al trattamento delle lesioni del piede, può rappresentare un modello esportabile per piccole realtà tra limitate risorse umane ed economiche e bisogni del paziente e permette di affrontare con competenza il problema del piede diabetico con precocità delle diagnosi e riduzione delle amputazioni.

I dati clinici rilevano una correlazione delle lesioni con la durata del diabete; dopo la diagnosi l'insulina terapia è pressochè presente nella quasi totalità dei pz eccetto nei casi di buon controllo metabolico anche con ipoglicemizzanti orali; alta è la presenza delle altre complicanze micro e macrovascolari, soprattutto è elevato il numero di lesioni retiniche avanzate, causa della alta percentuale di pz già in insulino-terapia prima della comparsa del piede diabetico.

Oltre a rappresentare un percorso che costituisce un rapido punto di riferimento per i pazienti, con riduzione dei tempi di accesso alla medicazione, evitando la loro dispersione attraverso richieste di consulenze inappropriate, l'aspetto multidisciplinare ed interdipartimentale consente di poter gestire, con continuità il pz acuto, es nel caso di importante sepsi, nel reparto ad alta o media intensità di cura e quindi attuare un percorso di riabilitazione in reparto a bassa intensità di cura, poter svolgere interventi chirurgici ortopedici o medicazioni in sala gessi e poter realizzare dimissioni protette sul territorio, attivando le infermiere del SID.

Tale modello consente quindi, da un lato, di poter usufruire, attraverso l'aspetto interdipartimentale, dei

diversi livelli di intensità di cura e dall'altro di garantire la continuità assistenziale tra ospedale e territorio; può rappresentare infine la base di partenza per futura costruzione di un modello hub and spoke con strutture di terzo livello dedicate alla cura del piede diabetico.

BIBLIOGRAFIA

1. Documento di Consenso Internazionale sul Piede Diabetico. AMD-SID. Ed. Mediserve srl, Napoli 2010 Scaricabile: http://www.aemmedi.it/files/Linee-giuda_Raccomandazioni/2010/2010-piede_diabetico.pdf.
2. American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. Diabetes Care 2003;12:333-341.

LP-A, diabete e rivascolarizzazione endovascolare agli arti inferiori: dati di follow up a 5 anni



A. Da Porto, E. Fabbro, D. Gasparini¹, L.A. Sechi, A. Cavarape

andrea_daporto@tin.it

Clinica Medica Università di Udine; ¹SOC Radiologia e Radiodiagnostica Aziende Ospedaliero-Universitaria "S. Maria della Misericordia, di Udine.

Parole chiave: Arteriopatia periferica, Diabete, Lp(a), Angioplastica, Restenosi

Key words: Peripheral artery disease, Diabetes, Lp(a), Angioplasty, Restenosis

Riassunto

Elevate concentrazioni di Lp(a) sono considerate come un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di cardiopatia ischemica e di vasculopatia periferica. Alcuni studi hanno inoltre evidenziato come elevati livelli di Lp(a) correlino con la mortalità e la morbilità cardiovascolare nel soggetto diabetico. Alcuni studi suggeriscono un ruolo della Lp(a) come fattore di rischio indipendente per restenosi dopo procedura di rivascolarizzazione percutanea. Scopo del nostro studio è quello di valutare l'influenza della procedura di rivascolarizzazione endovascolare agli arti inferiori, sulla mortalità e sulla morbilità cardiovascolare in una popolazione di soggetti diabetici con arteriopatia periferica sintomatica. I pazienti (tutti sottoposti a PTA femoro-poplitea) sono stati suddivisi in due gruppi in base al livello di Lp(a) alla diagnosi, considerando come cut-off una concentrazione sierica di Lp(a) > 30 mg/dl. La sopravvivenza libera da sintomi all'arto trattato è risultata essere significativamente superiore nel gruppo con livelli di Lp(a) < 30 mg/dl (Log-rank 4,281 P-value 0,039). Il rischio relativo per lo sviluppo di sintomi all'arto trattato durante il follow-up è risultato essere 2,010 (Cox 0,759 P-value 0,044 OR 2,1 IC 95% 1,2-4,4) nei soggetti con Lp(a) > 30 mg/dl. Non sono state rilevate differenze significative per quanto riguarda la mortalità e lo sviluppo di eventi cardiovascolari maggiori nei due gruppi. Nella popolazione studiata di soggetti rivascolarizzati emerge una tendenza alla prognosi quoadvaletudinempeggiore in pazienti con

livelli di Lp(a) > 30 mg/dl. Con i limiti legati all'esiguo numero di soggetti studiati, i risultati del presente studio confermano i dati della letteratura che segnalano livelli elevati di Lp(a) come fattore di rischio indipendente per restenosi dopo PTA.

Summary

To date many authors investigated the role of Lp(a) as a risk factor for coronary artery disease. Otherwise the role of Lp(a) in the pathogenesis of peripheral atherosclerosis (in particular peripheral artery disease) is still debated. Moreover little is known about the influence of Lp(a) to long term patency of percutaneous transluminal angioplasty in particular in diabetic patients. Aim of our study is to analyze the association between Lp(a) and peripheral artery disease in a cohort of diabetic people and to evaluate in these patients the influence of Lp(a) levels in patency of percutaneous transluminal angioplasty, cardiovascular morbidity and mortality during a five year follow-up period. In our population higher levels of Lp(a) were associated with worse prognosis after PTA. In fact during follow-up free symptom survival were significantly lower in diabetics with levels of Lp(a) > 30 mg/dl (long rank 4,281 P 0.039). Relative risk for developing symptoms after PTA were significantly higher in the group with major levels of Lp(a) (Cox 0,759; p-value 0,044; OR 2,1 IC 95% 1,2-4,4). There were no significant differences in prevalence of cardiovascular morbidity and mortality in the two groups. With the limits linked to the small number of patients studied our data suggest a possible role of Lp(a) as independent risk factor for rest enosis after PTA in diabetic people with symptomatic peripheral artery.

Premessa

Numerosi report della letteratura indagano il ruolo della Lp(a) nella patogenesi e nella evoluzione della malattia coronarica ed, in aggiunta, altri studi si focalizzano sulle manifestazioni periferiche della patologia aterotrombotica, in particolare sull'arteriopatia obliterante degli arti inferiori.

Nel 1997, uno studio caso-controllo cinese condotto su 200 pazienti riportava livelli circolanti più elevati di Lp(a) tra i soggetti affetti da arteriopatia rispetto ai controlli⁽¹⁾. In questo studio, livelli di Lp(a) superiori a 24 mg/dL risultavano associati ad un rischio due volte maggiore di arteriopatia periferica; pazienti con livelli di Lp(a) ancora superiori risultavano inoltre essere affetti da forme di arteriopatia di gravità maggiore, corrispondenti alle categorie 4, 5 e 6 di Rutherford.

Elevati livelli circolanti di Lp(a) sono stati anche considerati come predittori biochimici indipendenti di mortalità cardiorespiratoria in pazienti affetti da arteriopatia periferica, al pari di età, diabete mellito, alterazioni della funzionalità renale, cardiopatie e amputazioni maggiori. Valori circolanti di Lp(a) > 24 mg/dL corrispondevano ad aumenti del 107% e 45% della mortalità a tre e cinque anni rispettivamente⁽²⁾.

In accordo con questi risultati, uno studio retrospettivo più recente su una popolazione di 700 pazienti affetti da PAD, riporta dati interessanti riguardo l'associazione di Lp(a) e diabete mellito nell'incrementare la mortalità degli arteriopatici. Livelli sierici di Lp(a) superiori a 36 mg/dL (terzile maggiore) risultano associati ad una mortalità 3 volte superiore tra i diabetici tipo 2 insulino-dipendenti, rispetto ai non diabetici e ai diabetici non insulino-dipendenti⁽³⁾.

Altri due studi, fra cui un lavoro italiano di Giovanetti e coll. del 2009 su 39 pazienti, hanno messo in luce la correlazione di valori elevati di Lp(a) e restenosi dopo intervento di rivascolarizzazione endoluminale (Percutaneous Transluminal Angioplasty; PTA) documentata con follow up ad un anno⁽⁴⁾. In particolare, il lavoro di Maca e coll.⁽⁵⁾ evidenziava ricorrenza di malattia tra i diabetici per soglie più basse di Lp(a) rispetto ai non diabetici, confermando i dati di altri studi sopracitati.

Scopo dello Studio

Scopo del presente studio è stato quello di presentare i primi dati su di un gruppo di pazienti diabetici tipo 2 affetti da arteriopatia periferica degli arti inferiori sintomatica. Lo studio si prefigge primariamente di rilevare una possibile associazione fra livelli circolanti di Lp(a), severità della progressione di malattia periferica e mortalità cardiovascolare nella popolazione di arteriopatici affetti da diabete mellito.

Materiali e Metodi

Sono stati inclusi 172 pazienti consecutivi con diagnosi clinica e strumentale di arteriopatia obliterante degli arti inferiori, sottoposti a procedura di rivascolarizzazione endovascolare femoro-poplitea tra il 2003-04. Data la finalità dello studio volta a valutare l'impatto di elevati livelli circolanti di Lp(a) sull'efficacia della rivascolarizzazione endovascolare nei pazienti con diabete mellito, 65 soggetti sono stati esclusi dallo studio in quanto non diabetici. Dei 98 pazienti diabetici si disponeva di dati relativi alla concentrazione sierica di Lp(a). Sui pazienti in esame è stata eseguita valutazione clinica, determinazione di parametri biumorali di rischio cardiovascolare ed esami strumentali (EcoDoppler e Angio-TC o Angio-RMN) per porre una corretta indicazione all'intervento. I pazienti selezionati sono stati seguiti con visite periodiche programmate a 1 anno, 3 anni e 5 anni dalla data della procedura di rivascolarizzazione endovascolare. In occasione della convocazione dei pazienti sono stati raccolti i dati sulla mortalità totale e cardiovascolare. Nei pazienti sopravvissuti, tutti rivalutati a distanza, sono stati raccolti al momento della visita dati di aggiornamento sul loro quadro clinico, sia legato all'arteriopatia obliterante (ricomparsa della sintomatologia, reinterventi di PTA o By-pass) sia sulle amputazioni o eventi cardiovascolari maggiori quali IMA ed Ictus ischemico. Nel follow-up, l'efficacia dell'angioplastica è stata valutata in base a criteri clinici, considerandola efficace se non vi era presenza di segni e sintomi di origine ischemica all'arto trattato. È stata considerata recidiva la ricomparsa durante il follow-up di Claudicatio Intermittens con ILM < 200 metri, dolori a riposo o lesioni trofiche o segni di ischemica clinicamente manifesti.

I dati sono stati elaborati con il software XL-stat 2010, le variabili continue sono state confrontate mediante t-test, le variabili categoriche mediante test chi-quadro. Per l'analisi della sopravvivenza sono state elaborate curve di Kaplan-Meier ed effettuato test long-rank. Per la stima del rischio relativo infine è stato condotto test di regressione di Cox.

Risultati

In accordo con i dati della letteratura, i pazienti studiati sono stati suddivisi in due gruppi, utilizzando come cut-off livelli sierici di Lp(a) di 30 mg/dl: a) High Lp(a), che includeva 20 pazienti e; b) LowLp(a), che ne includeva 78.

I pazienti in studio erano tutti affetti da diabete mellito di tipo 2. La durata media del diabete era di 17 + 6 anni. Il valore medio di emoglobina glicata era di 7,54 + 0,85 al momento dell'ingresso nello studio.

Le caratteristiche della popolazione ed i principali fattori di rischio cardiovascolare e le principali comorbidità sono riportati nelle tabelle 1 e 2.

I principali outcomes clinici della popolazione in studio durante il periodo di follow-up sono riportati nella Figura 1.

Complessivamente, a cinque anni di distanza dall'intervento di rivascularizzazione erano deceduti il 27% dei pazienti. Di questi, i soggetti morti per cause non cardiovascolari erano circa la metà e facevano parte quasi tutti del gruppo con livelli di Lp(a) <30 mg/dL. I casi di amputazione e di eventi cerebrovascolari erano equamente distribuiti tra i gruppi Low e High Lp(a). Per quanto riguarda l'insorgenza di infarto al miocardio, è stata notata una maggior incidenza tra i soggetti con Lp(a) > 30 mg/dL (Figura 1).

Tabella 1. Distribuzione dei fattori di rischio CV classici nella popolazione studiata in funzione dei valori di Lp(a).

		Lp(a)		p	
		TOTALE	< 30 mg/dl		≥ 30 mg/dl
Età (anni)	M±DS	69,5±8,2	68,4±8,6	71,8±8,3	<0.001
Sesso	(M/F)	65/33	52/26	13/7	ns
Storia di Fumo	n.(%)	78 (79,6)	63 (80,8)	15 (75)	ns
Obesità	n.(%)	55 (56,1)	43 (55,1)	12 (60)	ns
Ipertensione	n.(%)	79 (80,6)	62 (79,5)	17 (85)	ns
Dislipidemia	n.(%)	55 (56,1)	42 (53,8)	13 (65)	<0.001
Cardiopatia	n.(%)	35 (35,7)	25 (32)	10 (50)	<0.001
ATS Carotidea	n.(%)	36 (36,7)	28 (35,9)	8 (40)	ns
Durata					
del Diabete	(anni)	17,5 ± 6,4	18,3 ± 7,5	16,7 ± 5,3	ns
Stadio LF2	n.(%)	74 (75,5)	58 (74,4)	16 (80)	ns
Stadio LF3-4	n.(%)	24 (24,5)	19 (24,4)	5 (25)	ns

Tabella 2. Principali marker di rischio CV nei due gruppi studiati.

		Low Lp(a)	High Lp(a)	p
		M ± SD	M ± SD	
Uricemia	(mg/dL)	5,9±2,3	5,33 ± 0,9	ns
GFR	(MDRD)	71,9 ± 21,4	72,9 ± 23,4	ns
Antitrombina III	(%)	98,9 ± 16,4	104,87 ± 22,34	ns
Trigliceridi	(mg/dL)	144,8 ± 72,2	132,3 ± 63,7	ns
Colesterolo totale	(mg/dL)	197,1 ± 37,5	209,8 ± 39,7	ns
Colesterolo HDL	(mg/dL)	54,7 ± 14,4	58,4 ± 16,4	ns
Colesterolo LDL	(mg/dL)	113,3 ± 32,3	125,2 ± 39,1	ns
Apo B/A ratio		0,78 ± 0,3	0,72 ± 0,25	ns
Hba1c	% (M±DS)	7,39 ± 0,57	7,69 ± 0,88	ns

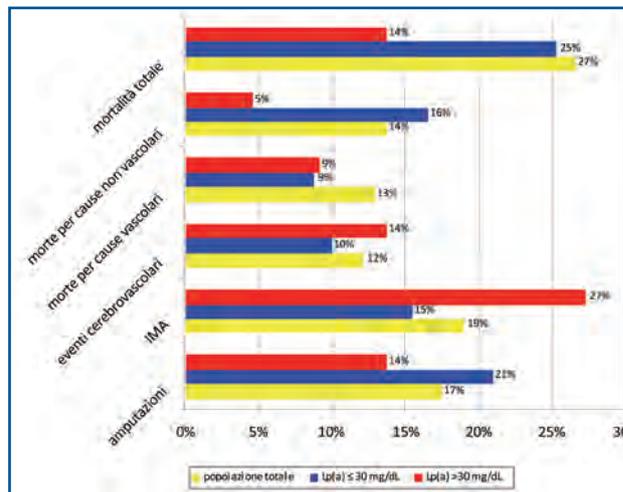


Figura 1. Sintesi degli outcomes principali nel periodo di follow up (5 anni dalla rivascularizzazione).

Abbiamo valutato l'efficacia della procedura di angioplastica in base all'eventuale recidiva della sintomatologia all'arto trattato. È stata condotta l'analisi di sopravvivenza con il metodo di Kaplan-Maier per valutare la sopravvivenza libera da sintomi nella popolazione studiata.

Al termine del follow up di 60 mesi il 50% dei pazienti era rimasto asintomatico nell'arto sede di procedura di rivascularizzazione (Figura 1)

La stessa analisi è stata anche condotta per confrontare i due gruppi di soggetti, LowLp(a) e High Lp(a), al fine di valutare un'eventuale impatto del parametro lipoproteina(a) sull'evoluzione della patologia in pazienti sottoposti ad angioplastica diabetici (Figura 2). Dalla letteratura, infatti, sembra evidenziarsi in questi pazienti un ruolo della lipoproteina(a) come fattore emergente e aggiuntivo al loro rischio cardiovascolare.

La differenza tra le due curve è statisticamente significativa (Log-rank = 4,281, P-value = 0,039), ovvero la presenza di livelli circolanti di Lp(a) > 30 mg/dL dimostra avere un impatto statisticamente significativo sull'efficacia della procedura di rivascularizzazione nei

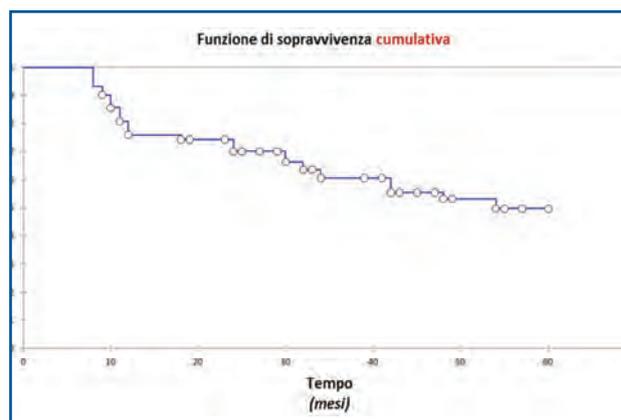


Figura 2. Sopravvivenza libera da sintomi nella popolazione studiata. I cerchi indicano i pazienti usciti dallo studio per decesso intercorso durante i 60 mesi di follow up. In ordinata la percentuale dei pazienti (1=100%).

pazienti diabetici. Il rischio relativo per lo sviluppo di sintomi all'arto trattato durante il follow up è risultato essere 2,010 (Cox 0,759; P-value 0,044; OR 2,1; IC 95% 1,2-4,4) nei soggetti con Lp(a) > 30 mg/dL. (Figura 3).

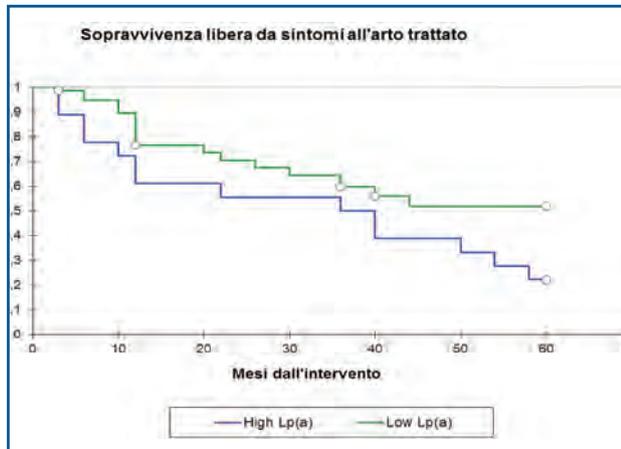


Figura 3. Sopravvivenza libera da sintomi nei pazienti diabetici con Lp(a) <30 mg/dL o > 30 mg/dL (Log-rank 4,281, p 0,039). In ordinata la percentuale dei pazienti (1 = 100%).

Discussione e Conclusioni

Dall'esame di questi dati si conferma che i soggetti affetti da arteriopatia obliterante degli arti inferiori costituiscono una popolazione a rischio cardiovascolare particolarmente elevato.

Tra i nostri pazienti la mortalità totale a 5 anni dall'intervento ammonta al 27% (13% mortalità cardiovascolare e 14% non cardiovascolare).

La patologia cardiovascolare documentata nei pazienti arteriopatici è estremamente frequente. Al momento dell'ingresso nello studio il 33% dei pazienti riferiva un pregresso evento cardiovascolare (in un terzo dei casi un IMA), il 10% un pregresso evento cerebrovascolare. Nuovi eventi cardiovascolari maggiori (IMA e ictus) hanno colpito nel corso dei 5 anni di follow-up il 31% dei pazienti arruolati.

I dati disponibili in letteratura sull'incidenza di restenosi e/o di ricomparsa della sintomatologia sono estremamente discordanti, principalmente in relazione alla eterogeneità degli studi pubblicati. Mentre si riconosce un successo superiore all'80% dei casi nella rivascularizzazione delle arterie iliache, la recidiva di malattia ad un anno dalla procedura varia dal 14 al 59% in caso di lesioni in sede femoro-poplitea e dal 32 al 62% per il distretto tibiale⁽⁴⁾.

Se ci rapportiamo ai dati provenienti da studi analoghi⁽⁴⁾ e considerando che i risultati da noi riportati si riferiscono ad un follow-up prolungato a un periodo ben maggiore di 12 mesi (5 anni), possiamo concludere per un generale esito positivo degli interventi di rivascularizzazione cui i nostri pazienti sono stati sottoposti.

Un elemento in favore del nostro studio è il fatto che sono estremamente esigui in letteratura i dati riguardanti l'esito degli interventi di rivascularizzazione endovasco-

lare agli arti inferiori a distanza superiore ai 3 anni.

Un limite del nostro studio a questo proposito può essere considerato il mancato accertamento strumentale di restenosi mediante eco-color Doppler in molti pazienti.

Per quanto riguarda le indagini sui livelli di lipoproteina(a) circolanti, anche dal nostro lavoro è emersa una associazione fra livelli elevati di Lp(a) e incidenza di nuovi casi di infarto del miocardio, in accordo con la vasta letteratura sull'argomento. L'esiguo numero di casi riportati limita al momento la significatività statistica del dato.

Il dato interessante che emerge dai nostri risultati è, tuttavia, l'associazione fra livelli di Lp(a) > 30 mg/dL e la progressione clinica della arteriopatia nella sottopopolazione dei diabetici. Questi risultati sono conformi a quelli ottenuti da Wollesen e coll.⁽⁶⁾. Data la scarsa numerosità del nostro campione (98 diabetici) non è stato possibile condurre indagini specifiche considerando separatamente le forme insulinino-dipendente e non insulinino-dipendente.

Nel nostro studio si conferma che l'arteriopatia periferica sintomatica si associa ad un rischio cardiovascolare molto elevato. Pur con i limiti dello studio in oggetto è emerso un significativo impatto sulla prognosi negli arteriopatici affetti da diabete mellito. Tra questi, infatti, elevati livelli circolanti di Lp(a) sono risultati significativamente associati a ricomparsa di sintomatologia nel lungo termine dopo intervento di rivascularizzazione degli arti inferiori.

Questi dati, sia pur preliminari, suggeriscono un particolare significato della determinazione della Lp(a) nella valutazione del rischio cardiovascolare globale dei diabetici, indipendentemente dai fattori di rischio maggiori più estesamente considerati.

Sarà comunque indispensabile la prosecuzione del presente studio, al fine di disporre di un numero più ampio di dati tali da rendere la numerosità del campione adeguata ad analisi statistiche più estese ed approfondite.

BIBLIOGRAFIA

1. Cheng SW, Ting AC, Wong J. Lipoprotein(a) and its relationship to risk factors and severity of atherosclerotic peripheral vascular disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997 Jul;14(1):17-23.
2. Cheng SW, Ting AC. Lipoprotein(a) level and mortality in patients with critical lower limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001; 22:124-129.
3. Maca T, Mlekusch W, Doweik L, Budinsky AC, Bischof M, Minar E, Schillinger M. Influence and interaction of diabetes and lipoprotein(a) serum levels on mortality of patients with peripheral artery disease. *Eur J Clin Invest* 2007; 37:180-186.
4. Giovanetti F, Gargiulo M, Laghi L, D'Addato S, Maioli F, Muccini N, Borghi C, Stella A. Lipoprotein(a) and Other Serum Lipid Subfractions Influencing Primary Patency After Intra-arterial Percutaneous Transluminal Angioplasty. *J Endovasc Ther* 2009;16:389-396.
5. Maca TH, Ahmadi R, Derfler K, Ehringer H, Gschwandtner ME, Horl WH, Katzenschlager R, Muller-Knespel E, Koppensteiner R, Schneider B, Stumpflen A, Ugurluoglu A, Minar E. Influence of lipoprotein(a) on restenosis after femoropopliteal percutaneous transluminal angioplasty in type 2 diabetic patients. *Diabetic Medicine* 2002; 19: 300-306.
6. Wollesen F, Berglund L, Dahlen G, Berne C. Peripheral atherosclerosis and serum lipoprotein(a) in diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22:93-98.

Newsletter n. 4

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

Grande successo della nuova campagna Annali 2012!

Gentile Socio,

la nuova campagna di estrazione ed invio del File Dati per la realizzazione del nuovo volume degli Annali ha prodotto risultati assolutamente positivi.

Poiché alla scorsa edizione era stata raggiunta la quota record di 251 centri partecipanti, sembrava difficile replicare o superare il primato raggiunto nel 2009. Invece quest'anno è stata superata la soglia dei 300 servizi di diabetologia partecipanti (tabella 1), a riprova della forza e della compattezza della comunità diabetologica di AMD e dell'importanza riconosciuta a questa iniziativa.

TABELLA 1: NUMERO DI CENTRI PARTECIPANTI PER REGIONE: CONFRONTO 2010-2012. AGGIORNAMENTO AL 15 GIUGNO 2012.

Regione	N° Centri 2010	N° Centri 2012	Differenza
Abruzzo	13	13	=
Basilicata	3	2	-1
Calabria	12	12	=
Campania	12	17	+5
Emilia Romagna	21	27	+6
Friuli Venezia Giulia	11	11	=
Lazio	21	24	+3
Liguria	10	13	+3
Lombardia	17	28	+11
Marche	10	10	=
Molise	1	2	+1
Piemonte	21	27	+6
Puglia	13	13	=
Sardegna	14	25	+11
Sicilia	12	13	+1
Toscana	14	15	+1
Trentino Alto Adige	12	13	+1
Umbria	7	9	+2
Valla D'Aosta	1	1	=
Veneto	32	40	+8

È evidente che gli Annali stanno assumendo una rilevanza sempre maggiore sia a livello nazionale che internazionale. Gli obiettivi che ci prefiggiamo sono sempre più ambiziosi: migliorare l'assistenza erogata, potenziare il sistema di condivisione critica dei dati clinici, dialogare con le istituzioni, diventare un caso-modello per altri contesti assistenziali.

Vista l'entità delle sfide, è fondamentale continuare a garantire elevati livelli di rappresentatività e robustezza del campione. E' per questa ragione che tutta AMD deve essere soddisfatta e orgogliosa del traguardo raggiunto. Grazie quindi a tutti i centri che hanno partecipato, ai tutor regionali, ai tecnici e a tutti coloro che hanno contribuito a questo eccellente risultato. Un grosso ringraziamento va naturalmente anche a LifeScan, che anche quest'anno sosterrà le attività di elaborazione dati a cura del Consorzio Mario Negri Sud per la pubblicazione del nuovo volume degli Annali 2012.

Le newsletter Annali AMD sono realizzate grazie al contributo non condizionante di LifeScan

Come verranno utilizzati i dati?

Il database di quest'anno conterrà le informazioni raccolte nell'arco di 8 anni, dal 2004 al 2011. Le potenzialità di analisi sono pertanto elevatissime.

Oltre alle consuete attività di monitoraggio continuo della qualità dell'assistenza e alla pubblicazione periodica degli Annali AMD, sarà possibile continuare a produrre le Monografie (figura 1), con approfondimenti su temi o sottopopolazioni specifici.

Inoltre la creazione del Full Data Circle (figura 2) permetterà di raggiungere nuovi importanti obiettivi di analisi, grazie alla disponibilità di informazioni e di indicatori aggiuntivi che finora non è stato possibile utilizzare.

FIGURA 1: LE MONOGRAFIE ANNALI

Qualsiasi socio AMD che partecipi all'iniziativa Annali può diventare il referente di una monografia!

Le monografie rappresentano pubblicazioni parallele agli Annali AMD. Esse sono state pensate per sfruttare il massimo i dati contenuti negli Annali, considerando i numeri elevati difficilmente replicabili in studi ad hoc, per esplorare un fenomeno clinico e/o i livelli di cura erogati a specifiche categorie di pazienti.

Ad oggi sono state prodotte tre monografie:

ANNALI DI GENERE - M. Cristoforo, C. Ferrero, C.R. Giorda, V. Manicardi, M.F. Mulati, A. Napoli, A. Nicolucci, M.C. Rossi, C. Suvaci. Monografia realizzata in partnership non condizionante con **Sty** e **EFESCAN**.

ANZIANI CON DIABETE - M. Boemi, R. Candido, G. Felice, C.R. Giorda, M.A. Pellegrini, A. Pennati, A. Nicolucci, M.C. Rossi. Monografia realizzata in partnership non condizionante con **EURODIABETES**.

ATTIVITÀ ASSISTENZIALI IN BASE AL LIVELLO DI FUNZIONALITÀ RENALE - A. Cavaliro, S. De Cosma, S. Gentile, C.R. Giorda, R. Pontremoli, G. Rizzo, A. Nicolucci, M.C. Rossi. Monografia realizzata in partnership non condizionante con **Sty**.

Ma molti altri aspetti potranno e anzi dovranno essere indagati, anche in virtù della ulteriore ricchezza di informazioni del nuovo database. Le monografie possono essere richieste da qualsiasi socio, ente, istituzione, azienda che sia in grado di supportare l'impegno necessario all'elaborazione dei dati e alla pubblicazione della monografia stessa.

NB: Anche per le monografie vigono le stesse norme di anonimato dei centri e proprietà dei dati previste dal regolamento degli Annali AMD.

FIGURA 2: CHE COS'È IL FULL DATA CIRCLE?

Qualsiasi centro partecipante all'iniziativa Annali potrà far parte del Full Data Circle!

Tutti i centri che hanno aderito all'ultima raccolta dati potranno volontariamente candidarsi alla selezione per entrare nel Full Data Circle. Sarà sufficiente scrivere una e-mail a segreteria@iammmed.it.

Il requisito fondamentale per superare la selezione sarà l'adeguata completezza di registrazione dei dati (tutta base di criteri che verranno fissati e comunicati positivamente che consenta di calcolare gli indicatori di esito finale, in particolare:

- La % di pazienti con progresso infarto del miocardio
- La % di pazienti con progresso ictus

A questo gruppo di centri verrà inoltre chiesto di scaricare sistematicamente dati aggiuntivi rispetto al classico File Dati, con particolare attenzione ai dati dell'autoregolazione glicemica.

Questo livello di completezza nella registrazione dovrà diventare un nuovo "gold standard" per tutti i centri che da qui ai prossimi anni vorranno partecipare, oltre agli Annali AMD, anche a questo progetto parallelo.

In aggiunta, in alcune regioni, grazie al ruolo di coordinamento dei tutor, si stanno ampliando le opportunità di utilizzare i risultati degli Annali in maniera più intensiva, grazie ad incontri regionali di confronto e discussione utili per massimizzare il benchmarking e il miglioramento della performance.

Verrà dedicato un grosso impegno alla pubblicazione dei dati su riviste nazionali ed internazionali per garantire la massima divulgazione delle evidenze prodotte. Tutti i centri partecipanti saranno ovviamente citati nei lavori.

IL FUTURO

Gli Annali sono una grande forza e una grande opportunità per chi si occupa di cura del diabete, dal punto di vista clinico, scientifico e istituzionale.

Nonostante il successo attuale, sarà pertanto fondamentale nei prossimi anni continuare ad impegnarsi per portare avanti e far evolvere il progetto, coinvolgendo sempre più strutture e continuando a lavorare sul miglioramento della qualità dei dati.

Sul tema del miglioramento della qualità dei dati, vi invitiamo a guardare il terzo filmato educativo:

3° FILMATO: come registrare in maniera codificata le informazioni su: complicanze renali e gli esami strumentali relativi alla nefropatia



YouTube

Il video non è elencato. Solo gli utenti che conoscono il link possono visualizzarlo. [Ulteriori informazioni](#)

Newsletter n.3.mp4

MarioBegiStud Iscriviti 1 video

AMD ASSOCIAZIONE MEDICI DIABETOLOGI

1974

Newsletter n. 3

Come inserire correttamente su EuroTouch:

1. Le complicanze renali
2. Gli esami strumentali relativi alla nefropatia

subito.it

0:13 / 5:01

Gli annali al prossimo congresso dell'EASD

(Berlino, 1-5 Ottobre 2012)



Dopo l'accettazione dei lavori ai congressi dell'ADA e della SID 2012, anche al prossimo meeting dell'EASD si parlerà dei dati degli Annali. Questa volta l'abstract, inviato dal comitato editoriale della monografia "Popolazione anziana" su iniziativa del dott. Riccardo Candido, ha come titolo:

"The quality of care provided by Italian diabetes clinics to elderly patients with type 2 diabetes".

I dati saranno presentati come poster.



Newsletter n. 16 giugno 2012

- PIEMONTE**
F. Travaglio, E. Massimetti - Biella
G. Bargerò - Casale Monferrato
C.B. Giorda, L. Marafetti, E. Nada - Chieri
A. Chiambrètti, R. Fornengo, F. Capano - Chivasso
G. Magro - Cuneo
M. Comoglio, G. Micali - 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. Boltramello, A. Pianta - Bassano del Grappa
D. Fedele, G. Sartore - Padova
F. Mollo - Rovigo
- FRIULI VENEZIA GIULIA**
M.A. Pellegrini - Udine
- LIGURIA**
A. Corsi - Arenzano
L. Corsi - Chiavari
G. Viviani, A. Durante - Genova
A.M. Agliarolo, R. Guido, M. Patrone - Genova
- EMILIA ROMAGNA**
A. Sforza, 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. Affidi - Avezzano
- MOLISE**
A. Aiello - Campobasso
- CAMPANIA**
G. Corigliano - Napoli
S. Gentile, G. Guarino, L. Carbone - Napoli
S. Turco, B. Capaldo, E. Massimino - Napoli
G. Clemente - Salerno
V. Armentano, M. Piscopo - Napoli
L. Improta - S. Agnello di Sorrento
- PUGLIA**
M. Cignarelli, K. Monteleone - Foggia
S. De Cosmo - S. Giovanni Rotondo
S. Albano, M. Sciarrafia - Taranto
- CALABRIA**
G. Perrone - Reggio Calabria
G. Pipicelli - Soverato
G. Armentano, S. Filippelli - Rossano Calabro
- SICILIA**
M. Di Mauro - Catania
D. Cucinotta, L. Giorgianni - Messina
P. Pata, T. Mancuso - Messina
C. De Francesco - Catania
- SARDEGNA**
M. Songini, M.B. Carboni, M. Piras - Cagliari
A. Corda - Iglesias
A. Gigante, A. Cau - Nuoro

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

SUBITO!DE

Grandissime novità a riguardo!

Abbiamo concluso la fase di valutazione delle schede raccolte, di risoluzione delle query e di inserimento dei dati nel database. I pazienti inseriti sono stati 499.

Dalle prime sommarie analisi possiamo affermare quanto riportato nella tabellina a destra.

Siamo sicuri di poter avere i dati preliminari dell'arruolamento assolutamente in tempo utile per presentarli al Convegno di Napoli del CSR di ottobre.

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. Ognuno di voi in base all'inizio dell'arruolamento deve richiamare i pazienti per la visita 2 (crf dalla copertina gialla). Vi è stato mandato per mail un reminder sulle date di avvio di tale fase.

La visita 2 è assolutamente identica alla visita 1 e la raccolta dei dati avverrà nello stesso modo.

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. 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)

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.

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

La situazione ad oggi, prevede l'avvio imminente dello studio.

Tutta la documentazione è stata infatti fatta pervenire ai Comitati Etici dei centri coinvolti. Si tratta di uno studio osservazionale promosso da una Società Scientifica per cui senza scopri di lucro, né oneri per il Comitato Etico. Vale la regola del silenzio/assenso. Sarà il Mario Negri Sud, che si è occupato dell'invio del materiale e dei contatti con i vari Comitati Etici, a farvi sapere quando potrete iniziare e a consegnarvi le password di accesso alla crf elettronica.

STUDIO ACCEPT D

L'arruolamento è stato prolungato al 30/04/2013 perciò chiunque voglia può pensare di incrementare l'arruolamento nel proprio Servizio raddoppiando i pazienti e avvalendosi della figura del data manager che verrà adeguatamente retribuito.

NOVITA' PER IL FUTURO

Ormai le basi del SUBITO! TRIAL sono gettate a breve verrete informati sugli sviluppi futuri.

Si sta lavorando a una versione informatica dell'algoritmo AMD che verrà utilizzato all'interno dello studio.

Vi segnaliamo inoltre (per coloro che ne hanno preso parte) che l'abstract "Incidence of death, hospitalisation and new left ventricular dysfunction in type 2 diabetic patients. Two years follow-up in the DYDA study" è stato accettato come comunicazione orale all'EASD 2012.

Ricordandovi che siamo a disposizione per ogni dubbio o richiesta alle mail sotto riportate vi ringraziamo e vi auguriamo buon lavoro!!

retedricerca@aemmedi.it
elynada@gmail.com

pazienti totali arruolati	499
domande di screening totali effettuate	1503
pazienti che pur avendo risposto si non hanno accettato la partecipazione allo studio	167
% soggetti che denunciano un qualche problema di insoddisfazione sessuale	44%

Buon lavoro!!
Carlo B. Giorda
Elisa Nada



Subito! News

A cura di
Paolo Di Bartolo



p.dibartolo@ausl.ra.it

Educazione terapeutica strutturata

L'esperienza DAFNE in UK

Messaggio chiave. Nelle persone con Diabete di tipo 1 (T1DM) un programma di educazione terapeutica strutturata finalizzato al self management di una terapia insulinica flessibile, se introdotto stabilmente nella pratica clinica, permette non solo il miglioramento del controllo glicemico, la riduzione del rischio di ipoglicemia severa ed il ripristino della sensibilità all'ipoglicemia nei pazienti con *Unawareness Hypoglycemia*, ma migliora il benessere percepito dal paziente riducendo lo stress psicologico. Ad ogni persona con diabete di tipo 1, fin dal primo momento dopo la diagnosi, deve essere proposto un programma educativo finalizzato all'empowerment del paziente stesso. Ogni Servizio di Diabetologia che si proponga di assistere le persone con diabete di tipo 1, deve poter offrire un percorso educativo a tale scopo.

Il Self Management pilastro della terapia intensiva del Diabete di tipo 1

Il DCCT ha dimostrato, ormai 20 anni fa, come il diabete di tipo 1 debba essere approcciato attraverso un programma terapeutico intensivo⁽¹⁾. Ciò oltre a tradursi in una riduzione del rischio di sviluppo delle complicanze microangiopatiche si è dimostrato in grado di ridurre il numero di eventi cardio-vascolari nel lungo periodo. Va però sottolineato come un paziente con diabete di tipo 1 non possa essere considerato trattato intensivamente solo perché trattato con una terapia insulinica multidose, o con microinfusore. Le componenti indispensabili di un approccio intensivo sono infatti molteplici, oltre ad una moderna terapia insulinica, un autocontrollo glicemico intensivo, il paziente deve essere sostenuto da una educazione terapeutica strutturata finalizzata al Self Management della terapia insulinica stessa. In altre parole, solo la contemporanea e compiuta applicazione di queste tre componenti offre le massime garanzie di successo.

Dati derivati dagli Annali AMD 2010⁽²⁾ e dalla Survey

Subito Diabete di tipo 1 2011⁽³⁾, offrono spunti di riflessione stimolanti.

Su un'ampia popolazione di oltre 22.000 persone con diabete di tipo 1, gli Annali documentano come solo il 24% del campione abbia una A1c < 7 %. Il perché di tale modesto risultato non è imputabile al tipo di terapia insulinica proposta nel nostro paese. Infatti, oltre il 10% delle persone con diabete di tipo 1 in Italia utilizza il microinfusore e la restante parte è trattata con analoghi dell'insulina rapidi e lenti^(4,5). Quello che invece la Survey Subito Diabete tipo 1 ha posto alla nostra attenzione è come su un campione di oltre 600 persone con T1DM, oltre il 40% riferisca di non fare o non saper fare il calcolo dei carboidrati.

Il programma DAFNE (Dose Adjustment For Normal Eating)

L'educazione terapeutica strutturata, finalizzata al trasferimento al paziente delle competenze per la gestione di una terapia insulinica flessibile si è dimostrata in grado di migliorare il compenso glicemico e di ridurre, in un periodo di 3-6 anni, il numero di episodi di severa ipoglicemia. I dati di efficacia derivano dagli RCT del programma UK DAFNE⁽⁶⁾. Tale programma consiste in un corso di 5 giorni per adulti con diabete di tipo 1 focalizzato sull'aggiustamento della terapia insulinica sulla base dei dati ottenuti all'autocontrollo, dal calcolo dei carboidrati e dell'eventuale esercizio fisico programmato. Tale programma è stato traslato in UK dalle esperienze pionieristiche partite in Germania già a partire dagli anni 70. Uno studio dell'Università di Düsseldorf aveva dimostrato su dati retrospettivi, l'efficacia di un simile approccio, al punto da far diventare tale programma educativo lo standard di riferimento per il trattamento del diabete di tipo 1 in Germania già nel 1990⁽⁷⁾. I risultati ottenuti nei 3 RCT implementati in UK sul progetto DAFNE hanno fatto sì che oggi tale approccio sia ampiamente condiviso in Inghilterra negli oltre 60 centri coinvolti. Il passaggio dai trial randomizzati controllati alla pratica clinica non sempre però si traduce in benefici evidenti. Oltre a ciò, su tale approccio educativo si sono più volte sollevati dubbi sull'impatto psicologico negativo che il trasferimento al paziente della responsabilità di prendere ogni giorno decisioni sulla dose di insulina da somministrarsi poteva determinare.

Quali risultati nei pazienti partecipanti al programma DAFNE

Lo studio "Improved Biomedical and Psychological Outcomes 1 Year After Structured Education in Flexible Insulin Therapy for People With Type 1 Diabetes" si è proposto di valutare retrospettivamente dati biomedici, frequenza di episodi di ipoglicemia severa, presenza di hypoglycemia unawareness, qualità della vita e misure psicometriche su ansia e depressione oltre alla stima dell'impatto del diabete sul benessere psicologico. Tali dati sono stati valutati su 639 pazienti, assistiti in UK, in 29 centri prima e dopo un anno dalla conclusione del programma DAFNE. Al termine del periodo di osservazione, follow-up medio superiore all'anno la A1c risultava migliorata significativamente con una caduta media pari allo 0,27 %. Tale miglioramento risultava più evidente nei soggetti che al baseline documentavano una A1c > 8.5 %. In tale gruppo la A1c risultava diminuita di 0.44 punti di glicata. Il numero di episodi di ipoglicemia severa, dati disponibili su 501 pazienti, è risultato diminuito di oltre il 50 % un anno dopo il termine del progetto DAFNE, con un ripristino della sintomatologia della ipoglicemia nel 43 % dei pazienti che avevano riportato hypoglycemia unawareness prima dell'avvio del programma educativo. Il miglioramento del controllo glicemico documentato si è accompagnato ad un peso corporeo invariato al termine del periodo di osservazione. Tale dato deve essere sottolineato perché uno degli obiettivi del programma DAFNE era quello di restituire al paziente uno stile di vita alimentare flessibile nelle scelte e proprio la libertà nelle scelte era stata criticata per il rischio che questa si associasse ad un aumento ponderale. I dati psicometrici misurati prima e dopo un anno dalla conclusione del programma educativo, hanno documentato un miglioramento del benessere psicologico una diminuzione del distress determinato dal diabete con, inoltre, un miglioramento significativo negli score di misura della ansia e della depressione.

Dagli RCT alla pratica clinica, l'educazione terapeutica strutturata nelle persone con T1DM conferma la propria efficacia su molteplici dimensioni

Il programma DAFNE ha confermato, una volta inserito nei programmi assistenziali offerti alle persone con T1DM, la propria efficacia non solo in termini di miglioramento del compenso glicemico ma anche in termini di benessere psicologico. La caduta della A1c evidenziata al termine del periodo di osservazione è risultata inferiore rispetto a quanto documentato nel corso degli RCT nel quale il DAFNE era stato precedentemente testato. Ciò deve essere interpretato come conseguenza dell'elevato numero di pazienti già prossimi all'obiettivo, in termini di A1c, all'ingresso del programma educativo. Nei pazienti, infatti, con glicata > 8.5 % la caduta della stessa è stata ben superiore ed ha sfiorando il mezzo punto.

Al di là del miglioramento glicemico, bisogna sottolineare come la partecipazione al programma educativo DAFNE abbia determinato sia una riduzione importante del numero di episodi di ipo severa, sia un ripristino della sintomatologia della ipo in oltre il 40% dei soggetti che avevano riferito hypoglycemia unawareness al baseline. Questi risultati, ottenuti "solamente" attraverso un programma educativo, devono essere considerati straordinari, perché ad oggi pochissimi sono gli studi di intervento nel T1DM, ove sia sta-

ta documentata una riduzione contestuale della A1c e del numero di ipoglicemie. Ricordiamoci come, ad esempio, sia la glargine, sia la detemir, quando confrontate con NPH abbiano fallito nell'evidenziare un miglioramento del controllo glicemico, determinando invece una sola riduzione delle ipo⁽⁸⁾. Oppure come al contrario la soluzione terapeutica più moderna oggi disponibile, ovvero la SAP (Sensor Augmented Pump), quando confrontata con una MDI (Glargine + Lispro)⁽⁹⁾, abbia portato ad un miglioramento del controllo glicemico, senza però contestualmente evidenziare un vantaggio in termini di numero di ipoglicemie severe.

Il progetto DAFNE è risultato in grado di impattare positivamente sul benessere psicologico del paziente. Al baseline di questa osservazione, infatti, la prevalenza di ansia e depressione era particolarmente elevata, 24% e 20 % rispettivamente, mentre al termine del periodo di studio gli score riportati su qualità di vita e benessere psicologico, compresi ansia e depressione, risultavano migliorati significativamente. Questi risultati, considerando come il programma DAFNE non sia stato disegnato per la correzione di condizioni di disagio psicologico e alla luce del miglioramento del benessere riferito dai partecipanti al termine della osservazione, devono fare ipotizzare come almeno parte dello stress che caratterizza una buona percentuale dei pazienti con T1DM possa essere migliorato "semplicemente" trasferendo al paziente stesso le abilità di interagire con il proprio diabete e di governare, quindi, la propria terapia.

Transferimento alla pratica clinica

Le evidenze di questo studio osservazionale e dei precedenti RCT, ove il programma DAFNE era stato testato, integrati con i dati degli *Annali AMD* e della *Survey Subito Diabete tipo 1* sopra descritti, devono convincerci definitivamente di come nel T1DM non sia possibile ipotizzare un'offerta assistenziale di alta qualità che non sia centrata su un programma di educazione terapeutica strutturata e di come questo approccio debba diventare lo standard di riferimento e essere per questo offerto a tutti i pazienti nel nostro paese fin dall'inizio del trattamento.

Improved Biomedical and Psychological Outcomes 1 Year After Structured Education in Flexible Insulin Therapy for People With Type 1 Diabetes

The U.K. DAFNE experience

David Hopkins, Ian Lawrence, Peter Mansell, Gillian Thompson, Stephanie Amiel, Michael Campbell, Simon Heller. Diabetes Care 35:1638-1642, 2012

BIBLIOGRAFIA

1. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993;329:977-986.
2. *Annali AMD* 2010. http://www.infodiabetes.it/pages/annali_amd.
3. P. Di Bartolo et al. Atti XVIII Congresso AMD di Rossano Calabro.
4. The Equality 1 Study Group. *Diab Med* 2008; 25: 213-220.
5. E. Renard. *Diab Tech & Ther* 2010; Suppl 1.
6. DAFNE Study Group *BMJ* 2002;325:746.
7. Mühlhauser I et al. *Diabetologia* 1983;25:470-476.
8. Vardi M et al. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jul 16;(3):CD006297.
9. RM Bergenstal et al. *NEJM* 2010; 363: 311-320.

Le news di questo numero

tratte dal sito AMD www.infodiabetes.it

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

SCDU Endocrinologia Oncologica
Ospedale Molinette, Torino

Il Giornale di AMD, 2012;15:60-61



Nuovo position statement ADA/EASD e terapia personalizzata

Personalizzazione nella gestione del diabete di tipo 2, a partire dagli obiettivi glicemici

27 giugno 2011 – Uno degli aspetti più innovativi della medicina degli ultimi anni, così come della diabetologia, è derivato dal riconoscimento dell'importanza della personalizzazione dei trattamenti alla luce delle caratteristiche del paziente che si ha di fronte. Il primo passo in tale direzione è costituito dall'individuazione degli obiettivi della terapia, tra i quali quello lipidico, quello pressorio e, ovviamente, quello glicemico. Le società scientifiche hanno fissato, nelle proprie linee guida, dei valori specifici di emoglobina glicata (variamente restrittivi) spesso basati su studi e su dati epidemiologici datati, raccomandando genericamente la personalizzazione di tali obiettivi, ma la letteratura relativa alle modalità operative per individualizzare questi target è piuttosto scarna.

Un articolo firmato da vari esperti (tra i quali i Dott. Etie Moghissie Silvio E. Inzucchi), pubblicato sugli *Annals of Internal Medicine*, è espressamente dedicato ai fattori da prendere in considerazione stimando gli obiettivi glicemici di un dato soggetto con diabete di tipo 2. Sulla base delle evidenze scaturite dai celebri trial UKPDS, ACCORD, ADVANCE, VADT, è ormai accettato il criterio di perseguire degli obiettivi di emoglobina glicata più restrittivi nei pazienti più giovani con diabete di recente insorgenza e senza precedenti cardiovascolari, mentre è opportuno un atteggiamento più prudente in quelli con storia di diabete di lunga durata, evidenza di patologia cardiovascolare e dipensione a sviluppare ipoglicemie. Il range glicemico desiderato per questi individui andrebbe tuttavia soppesato per ulteriori fattori, tra i quali l'aspettativa di vita, le complicanze microvascolari (nefropatia, retinopatia, neuropatia autonoma), le comorbidità (e quindi i farmaci assunti per altre patologie) e quegli aspetti indicati dagli autori come "psico-socio-economici". Nell'ambito di questo contesto, viene raccomandato di valutare i disturbi psicologici e cognitivi di ciascun soggetto, le capacità di autogestione, la disponibilità di un supporto assistenziale da parte dei familiari e la loro qualità della vita, nonché le disponibilità economiche (aspetto di particolare rilievo negli Stati Uniti). Il paziente deve rappresentare, pressoché costantemente, una parte attiva di tale processo, ricordando che gli obiettivi calcolati possono variare con il tempo e con il mutare della situazione clinica e psico-socio-economica di ciascun individuo.

Vengono proposti, su queste basi, obiettivi di HbA1c variabili tra 6,0 e 8,0, specificando che rappresentano dei semplici punti di vista e non la posizione ufficiale di alcuna società od organizzazione scientifica (tanto che l'articolo è pubblicato nella rubrica "Ideas and Opinions" della rivista). Non viene fatta tuttavia espressa menzione di un'eventuale personalizzazione degli obiettivi della glicemia, basale o post-prandiale, a corollario di queste raccomandazioni, magari attraverso un utilizzo razionale dell'autocontrollo glicemico.

Ann Intern Med 2011;154(8):554-559.

Salute e differenze di genere

Disparità legate al sesso nel trattamento dei fattori di rischio cardiovascolare nei diabetici

11 aprile 2005 – Secondo una ricerca condotta dalla Dott.ssa Deborah J. Wexler e coll. (Boston, Massachusetts, USA), pubblicata su *Diabetes Care*, le donne diabetiche hanno una probabilità minore, rispetto agli uomini, di ricevere la dovuta assistenza per la correzione dei fattori di rischio di malattia coronarica (coronary heart disease, CHD). Questo dato contrasta con il fatto che la presenza di malattia diabetica annulla l'effetto protettivo legato al sesso femminile, per quanto riguarda il rischio di CHD.

I risultati provengono da uno studio trasversale multicentrico che ha analizzato le differenze legate al sesso nel trattamento di 3849 soggetti diabetici nel periodo compreso tra il 2000 e il 2003; in base a tali dati, le donne presentavano una probabilità significativamente inferiore di avere dei livelli di emoglobina glicata <7% (-16% rispetto agli uomini, nella popolazione non affetta da CHD; $p < 0,0001$). Inoltre, la probabilità di ricevere un trattamento ipocolesterolemizzante era inferiore del 18% ($p < 0,01$), e quella di essere trattate con aspirina del 37% ($p < 0,0001$). Nelle donne in terapia con statine o con farmaci antipertensivi, la probabilità di ottenimento dei target relativi (LDL <100 mg/dl; PA <130/80 mmHg) era inferiore del 25%, rispetto a quella dei soggetti di sesso maschile.

Questi dati vengono posti in relazione con il mancato beneficio da parte delle donne diabetiche dei progressi di questi ultimi 30 anni relativi alla riduzione di morbilità e mortalità cardiovascolare, riscontrate nei soggetti non diabetici di entrambi i sessi e negli uomini diabetici.

Diabetes Care 2005; 28: 514-520.

Durata del diabete mellito e mortalità per cardiopatia ischemica nelle donne

11 luglio 2005 – Secondo quanto dimostrato dal Dott. Steven M. Haffner, il diabete mellito comporta un rischio di coronaropatia paragonabile a quello dei pazienti non diabetici già affetti da coronaropatia. Negli ultimi anni, a fronte di una progressiva riduzione della mortalità per cardiopatia negli uomini diabetici, si è osservato il progressivo incremento della mortalità nelle donne.

Sugli *Archives of Internal Medicine* è stata recentemente pubblicata un'analisi di popolazione del Dott. S. Natarajan e coll. (New York, USA) che aveva lo scopo di valutare la relazione tra durata del diabete e mortalità per coronaropatia nei due sessi, in una popolazione di 10.871 adulti (età = 35-74 anni all'inclusione nello studio) arruolati nel National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up Study (dati relativi agli anni 1971-1992). Nella popolazione maschile esaminata, una storia di diabete mellito recente o di lunga durata è risultata associata a un elevato rischio di morte per cardiopatia ischemica, paragonabile al rischio dopo un infarto miocardico (tassi di mortalità rispettivamente di 13,2, 11,4 e 15,2 per 1000 persone-anno); nella popolazione femminile, un diabete mellito di lunga durata sembra invece comportare un rischio nettamente superiore rispetto a un precedente infarto (10,7 versus 7,3 per 1000 persone-anno) o a un diabete di breve durata (5,2 per 1000 persone anno). La differenza permaneva all'analisi multivariata dopo correzione

per età, etnia, fumo, ipertensione arteriosa, livelli di colesterolo totale e BMI.

Pur con i limiti dello studio, basato su dati incompleti, non recenti e autoriferiti dai pazienti, i risultati dell'analisi identificano un sottogruppo a rischio particolarmente elevato costituito dalle donne affette da diabete mellito da ≥ 10 anni.

Arch Intern Med 2005; 165 :430-435.

Rischio cardiovascolare nei soggetti diabetici: le donne ancora sfavorite

3 marzo 2006 – Il rischio relativo di sviluppare una coronaropatia fatale legata al diabete, secondo un recente articolo, sarebbe più elevato del 50% nelle donne, rispetto agli uomini. dati, pubblicati dalla Dott.ssa Rachel Huxley e coll. (Sydney, Australia) sul British Medical Journal, provengono da una metanalisi degli studi prospettici disponibili, pubblicati tra il 1966 e il 2005 e reperiti soprattutto attraverso Embase e Medline. Sono stati esclusi gli studi che fornivano stime associate per i due sessi e senza tener conto della condizione diabetica, oppure non aggiustate per l'età. Con tale metodica, sono stati identificati 37 studi per un totale di 447.064 pazienti. L'incidenza di coronaropatie fatali è risultata più elevata tra i diabetici, rispetto ai non diabetici (5,4 versus 1,6%); prendendo in considerazione solamente i soggetti diabetici, il rischio relativo è risultato maggiore tra le donne, piuttosto che tra gli uomini (3,50, IC 95% 2,70-4,53 vs. 2,06, IC 95% 1,81-2,34). Anche dopo aver escluso gli otto studi che avevano riportato un aggiustamento riferito solamente all'età, la differenza tra i sessi restava significativa, pur riducendosi (rapporto "pooled" dei rischi relativi F:M = 1,46, IC 95% 1,14-1,88).

Secondo gli autori, tale eccesso di rischio coronarico potrebbe essere legato a un profilo di rischio cardiovascolare peggiore tra i soggetti diabetici di sesso femminile, insieme forse a qualche disparità di trattamento tendente a favorire il sesso forte.

BMJ 2006; 332(7533): 73-78.

Nuovi modelli per il calcolo del rischio cardiovascolare nelle donne

18 maggio 2007 – Gli studi condotti sulla popolazione di Framingham (Massachusetts; USA) avevano consentito di selezionare un insieme di fattori di rischio la cui considerazione potesse contribuire a identificare i soggetti con maggiori probabilità di sviluppare eventi cardiovascolari. Nelle donne, tuttavia, si è osservato come il 20% degli episodi coronarici si verificasse in assenza di fattori di rischio maggiori, mentre diverse pazienti non sviluppassero simili eventi pur presentando numerosi fattori di rischio. Ricerche successive avevano consentito di identificare altri parametri, potenzialmente responsabili della quota di eventi non predicibile sulla sola scorta dei fattori tradizionali.

Un numero di febbraio del JAMA (1) ha pubblicato due nuovi algoritmi per predire il rischio cardiovascolare nei soggetti di sesso femminile. Il Dott. Paul M. Ridker e coll. (Boston, Massachusetts; USA) hanno analizzato a tale scopo le 25.000 pazienti della coorte del Women's Health Study, in buona salute all'arruolamento, seguite con una mediana di follow-up di 10 anni.

Gli algoritmi, che tengono conto dei fattori tradizionali così come di nuovi elementi, sono stati sviluppati sulla base degli eventi cardiovascolari registrati in due terzi della coorte, e va-

lidati confrontando gli outcome previsti con quelli osservati nel terzo rimanente. Rispetto ai modelli di rischio usati attualmente, basati sulle linee guida dell'ATP III, i nuovi algoritmi mostrano dei miglioramenti significativi, riclassificando dal 40 al 50% delle donne della categoria di rischio intermedio nelle categorie a rischio basso o elevato, e predicendo in maniera più accurata la loro prognosi; nessun vantaggio di accuratezza, rispetto all'ATP III, nelle donne classificate invece come a basso rischio.

Dei due nuovi modelli validati, quello B (il Reynolds risk score, reperibile sul web)(2) risulta lievemente meno accurato di quello A, a scapito peraltro di una maggior semplicità d'impiego. Il modello tiene conto di età, familiarità per infarto miocardico in età precoce (<60 anni), pressione arteriosa sistolica, consuetudine al fumo, livelli di HbA1c (nelle donne diabetiche), di colesterolo HDL e totale, e di proteina C reattiva.

La notizia è stata riportata anche sul BMJ (3), nella sezione dedicata alle novità più interessanti presentate sulle altre riviste.

1) JAMA 2007;297(6):611-619.

2) www.reynoldsriskscore.org.

3) BMJ 2007; 334:390.

Piede diabetico

Validazione di un sistema classificativo per il piede diabetico

21 maggio 2007 – Nel 2004, l'IDSA (Infectious Diseases Society of America) e l'IWGDF (International Working Group on the Diabetic Foot) pubblicarono delle linee-guida per la gestione del piede diabetico che comprendevano un sistema classificativo per la gravità delle infezioni. I risultati di uno studio pubblicato su Clinical Infectious Diseases sembrano ora validare tale sistema.

Secondo il Dott. Lawrence A. Lavery (Temple, Texas; USA) e coll., il piede diabetico rappresenta la causa più frequente di ospedalizzazione legata al diabete, e un caso su due andrebbe incontro a infezione: disporre di un sistema di valutazione della gravità clinica può essere d'aiuto nello stabilire la necessità e l'urgenza di ricovero, di trattamenti specifici (impiego di antibiotici, indicazioni chirurgiche, ecc.) e nel confrontare i risultati ottenuti nell'ambito di studi diversi.

La classificazione proposta (vedi Tabella) divide le lesioni in base alla presenza di segni d'infezione (secrezione purulenta, segni locali o sistemici di flogosi), alle dimensioni e all'infiltrazione locale. Questo studio longitudinale, condotto prospetticamente su 1666 soggetti diabetici (M>F), seguiti per una media di 27,2 mesi, ha messo in relazione il grado di gravità delle lesioni, attribuito a priori mediante la classificazione IDSA-IWGDF, con gli outcome specifici. Un aumento della gravità, secondo tale schema, si associava a un maggior rischio di amputazione (test del chi quadro per la tendenza: 108,0; $p<0,001$), ad amputazioni più prossimali (test chi quadro: 113,3; $p<0,001$) e alla necessità di ricovero (test chi quadro: 118,6; $p<0,001$).

Lo stesso valeva per la presenza di comorbilità quali neuropatia, arteriopatia periferica e danno articolare, mentre non è stata osservata una correlazione con l'età o il sesso. I tassi di ospedalizzazione per infezione del piede, nelle quattro categorie, erano rispettivamente pari allo 0%, al 4,2%, al 51,9% e

all'88,9%. I corrispettivi tassi di amputazione erano del 3,1%, del 2,8%, del 46,2% e dell'87,8%. Solamente i soggetti con infezioni di entità moderata o severa hanno avuto necessità di amputazioni prossimali alla cavaglia.

Tabella. La classificazione delle lesioni.

Descrizione clinica	Grado di infezione
Lesione non purulenta, o senza evidenza di flogosi	Assente
2 segni di flogosi (dolore o infiltrazione; cellulite estesa \leq 2 cm attorno all'ulcera; infezione limitata alla cute e al sottocute)	Lieve
Almeno una delle caratteristiche seguenti: cellulite >2 cm attorno all'ulcera, linfangite, infiltrazione fasciale, ascessi, gangrena o coinvolgimento muscolare, tendineo o osseo	Moderata
Evidenza di infezione locale e di tossicità sistemica (febbre, ipotensione, leucocitosi o iperazotemia)	Severa

Clin Infect Dis. 2007;44(4):562-565.

Monitoraggio della temperatura cutanea del piede nei pazienti diabetici ad alto rischio di ulcerazione

21 marzo 2008 – Un articolo pubblicato sull'American Journal of Medicine propone il monitoraggio domiciliare della temperatura cutanea come strumento per valutare il rischio di comparsa di ulcere nei pazienti con piede diabetico a rischio elevato.

Il Prof. David G. Armstrong (Chicago, Illinois; USA) e coll. hanno condotto uno studio in singolo cieco randomizzando 225 soggetti diabetici ad alto rischio di ulcerazione a un trattamento standard o al controllo della temperatura cutanea; tutti i pazienti hanno ricevuto educazione specifica rivolta all'igiene quotidiana del piede, calzature idonee e visite di controllo periodiche. I soggetti del gruppo di trattamento attivo, in più, sono stati addestrati all'impiego di un termometro a raggi infrarossi per la registrazione della temperatura cutanea su 6 punti predefiniti del piede, due volte al giorno.

Nel caso di rilevazione di differenze di temperatura $>2^{\circ}$ C tra le aree corrispondenti dei piedi erano invitati a contattare l'équipe diabetologica e a ridurre l'attività fisica fino alla normalizzazione di tale parametro. L'analisi dei dati ha evidenziato una riduzione della probabilità di ulcerazione nei soggetti del gruppo attivo di circa due terzi (12,2% vs 4,7%; OR 3,0; IC 95% da 1,0 a 8,5; $p=0,038$), rispetto ai controlli.

Anche l'analisi di regressione del rischio proporzionale ha documentato un vantaggio significativo in termini di tempo necessario per la comparsa di ulcere, a favore del monitoraggio della temperatura cutanea ($p=0,04$). I pazienti nei quali sono comparse ulcere del piede avevano una differenza di temperatura cutanea 4,8 volte maggiore, sul sito della lesione, rispetto alle registrazioni casuali di 50 soggetti di controllo che non hanno presentato ulcerazioni ($3,50 \pm 1,0$ vs $0,74 \pm 0,05$; $p=0,001$).

Gli autori suggeriscono quindi l'adozione di tale sistema di automonitoraggio per predire il rischio di comparsa di ulcere neuropatiche al piede.

Am J Med 2007; 120:1042-1046.

Fattori predittivi d'insuccesso nel trattamento delle infezioni stafilococciche cutanee dei soggetti diabetici

30 luglio 2010 – I fattori predittivi indipendenti di un outcome sfavorevole, nel trattamento delle infezioni della cute e dei tessuti molli da Staphylococcus aureus meticillino-resistente (MRSA, methicillin-resistant Staphylococcus aureus) dei soggetti diabetici, sono rappresentati dalla localizzazione in aree diverse dalle estremità inferiori, dalla presenza di vasculopatia periferica quale comorbilità e dal coinvolgimento di una flora polimicrobica.

Sono i risultati di un'analisi di tre vasti studi prospettici randomizzati di fase III e IV, presentati a Vienna dal Dott. Benjamin A. Lipsky (Seattle, Washington; USA) nell'ambito del Congresso della Società Europea di Microbiologia Clinica e Malattie infettive. Gli studi riguardavano 845 soggetti (un terzo dei quali diabetici) trattati per infezioni cutanee e del sottocute complicate dovuta a infezioni da MRSA, mediante randomizzazione a un trattamento con linezolid (un antibatterico di sintesi appartenente a una nuova classe di antimicrobici, gli ossazolidinoni, attivo nei confronti dei Gram-positivi cutanei) o con l'antibiotico glicopeptidico vancomicina. La presenza di ciascuno di tali fattori predittivi raddoppiava la probabilità d'insuccesso terapeutico, definito dalla persistenza o dalla progressione di sintomi e segni clinici indicativi di un'infezione acuta alla conclusione del trial (da 6 a 28 giorni dalla somministrazione dell'ultima dose del farmaco dello studio). La coesistenza di una vasculopatia periferica, così frequente nei pazienti affetti da piede diabetico, è risultata associata a un aumento del rischio d'insuccesso pari a 2,3 volte, verosimilmente per le difficoltà all'arrivo e alla diffusione del farmaco nell'area interessata. Tra gli altri fattori esaminati, che non hanno dimostrato un'associazione significativa con un aumento del rischio d'insuccesso, gli autori citano il tipo d'infezione (ascesso, ulcera, cellulite o ferita chirurgica), età, sesso, peso corporeo, funzionalità renale e comorbilità cardiache.

La presenza dei fattori predittivi citati dovrebbe elevare il grado di allerta da parte dei medici, nel trattamento delle infezioni cutanee MRSA-positive dei soggetti diabetici.

European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases – Vienna, Austria 10-13 aprile 2010.

Cellule progenitrici endoteliali del sangue cordonale nel trattamento delle ulcere diabetiche

4 aprile 2011 – Normalmente, in assenza di condizioni patologiche sottostanti, le ferite tendono a guarire rapidamente; nelle persone con diabete, spesso, si osservano invece difficoltà di cicatrizzazione attribuibili a varie cause, tra i quali una ridotta produzione di fattori di crescita e una conseguente diminuzione dei processi di rivascularizzazione. Le cellule progenitrici endoteliali derivate dal sangue del cordone ombelicale umano hanno dimostrato, su vari modelli sperimentali di ictus, infarto miocardico e vasculopatia periferica (ma non su ulcere croniche), la capacità di favorire i processi di riparazione.

Sulla base di tali presupposti, il Dr. Wonhee Suh e coll. (Gyeonggi-do, Corea del Sud) hanno effettuato un trapianto di cellule staminali cordonali su un gruppo di topi nudi diabetici con streptozotocina, cui erano state indotte lesioni cutanee scarsamente tendenti alla guarigione. I risultati dello studio, pubblicati sulla rivista Cell Transplantation, indicano come le cellule progenitrici endoteliali abbiano accelerato sensibilmente la guarigione delle ulcere, favorendo la formazione di

nuovi vasi. A livello del derma, i ricercatori hanno osservato concentrazioni nettamente superiori (rispetto a un gruppo di controllo di topi non trattati con tali cellule) di varie citochine e fattori di stimolo paracrini misurati tramite RT-PCR, quali il fattore di crescita dei cheratinociti e quello derivato dalle piastrine, responsabili del precoce stimolo mitogenico e chemiotattico esercitato su fibroblasti, cellule endoteliali e cheratinociti. Particolarmente interessante anche l'osservazione di un analogo effetto favorevole osservato con il solo mezzo di coltura di queste cellule, invece che con le cellule staminali stesse (potenzialmente produttrici di risposte immunitarie di rigetto). Lo studio, se confermato, schiude interessanti scenari applicativi all'utilizzo clinico delle cellule progenitrici cordonali delle cellule endoteliali (o anche del solo loro mezzo di coltura) nel trattamento delle ulcere croniche, comprese quelle tipiche del piede diabetico, associate a una riduzione del flusso ematico periferico e spesso resistenti ai trattamenti tradizionali.

Cell Transplant 2010;19(12):1635-1644.

Piede diabetico: onde d'urto extracorporee a confronto con l'ossigenoterapia iperbarica

25 aprile 2011 – La terapia con onde d'urto extracorporee (ESWT, extracorporeal shockwave therapy), metodica non invasiva e virtualmente priva di effetti collaterali, era stata inizialmente introdotta nella pratica clinica urologica per la cura della litiasi renale. Da circa un decennio è applicata con successo in campo ortopedico per il trattamento di numerose e comuni patologie dell'apparato muscolo-scheletrico (consolidamento delle fratture, tendinopatie), ma se ne stanno rapidamente espandendo le indicazioni anche alle lesioni dei tessuti molli e della cute. In uno studio condotto dal Dott. Ching-Jen Wang (Kaohsiung, Taiwan; Cina) e coll., tale tecnica è stata confrontata con l'ossigenoterapia iperbarica (HBOT, hyperbaric oxygen therapy) nel trattamento di 77 soggetti diabetici con ulcere croniche del piede. Nello specifico, 39 individui (44 lesioni) sono stati sottoposti a 6 trattamenti bi-settimanali con ESWT (equivalenti a una densità di flusso energetico pari a 0,23 mJ/mm², a una velocità di 4 impulsi al secondo), e altri 38 (40 lesioni) a 40 sessioni di HBOT (2,5 atmosfere assolute, per un totale di 90 minuti). Secondo gli autori, sono state osservate cicatrizzazioni complete delle ulcere nel 57% dei soggetti del primo gruppo e nel 25% del secondo ($p = 0,003$); anche i miglioramenti $\geq 50\%$ delle ulcere sono stati più frequenti nel gruppo trattato con le onde d'urto, rispetto a quelli della terapia iperbarica (rispettivamente: 32 vs. 15%; $p = 0,071$), mentre non ha presentato variazioni del quadro una quota maggiore di soggetti sottoposti a HBOT, invece che a ESWT (60 vs. 11%; $p < 0,001$). I confronti sono stati effettuati attraverso valutazioni cliniche, scintigrafie perfusionali ed esami istologici.

Alle analisi effettuate è stato osservato un più rilevante miglioramento dei tassi di perfusione tissutale con la terapia a onde d'urto, rispetto all'ossigenoterapia, insieme a un incremento dei tassi di proliferazione cellulare ($p = 0,002$) e a una riduzione dei fenomeni apoptotici. Già in precedenza l'ESWT si era dimostrata in grado di migliorare la guarigione delle ferite e delle ulcere cutanee, e di stimolare la ricrescita dei tessuti sani. Secondo gli autori, la metodica trasmetterebbe ai tessuti ischemici forze meccaniche e di tensione in grado di avviare una risposta biologica, a livello cellulare, atta a stimolare la produzione di fattori di crescita angiogenetici; si inneschereb-

be in tal modo una reazione infiammatoria in grado di incrementare la risposta perfusionale attraverso l'attivazione del microcircolo. Un altro punto di forza dell'ESWT, rispetto alla HBOT (sempre secondo gli autori), è costituito dai costi inferiori e dalla limitata disponibilità delle apparecchiature necessarie per i trattamenti iperbarici. L'esperienza fa riferimento a una popolazione limitata di soggetti e andrà validata su gruppi più vasti per confermarne l'indicazione nel trattamento del piede diabetico.

Diabetes Res Clin Pract 2011;92(2):187-193.

Allattamento e metabolismo glucidico

Allattamento esclusivo al seno come fattore protettivo per l'insorgenza di diabete nelle madri

22 novembre 2010 – L'incidenza di diabete di tipo 2 sembra significativamente maggiore tra le madri che non avevano allattato al seno, al termine delle loro gravidanze, rispetto a coloro che avevano allattato. Sono le conclusioni di uno studio condotto dalla Prof.ssa Eleanor Bimla Schwarz (Pittsburgh, Pennsylvania; USA) e coll., pubblicato sull'*American Journal of Medicine*. Mentre è ampiamente noto come dieta e attività fisica influenzino il rischio di sviluppare sovrappeso e diabete, solo raramente si pensa all'allattamento come fattore in grado d'influenzare il rischio d'insorgenza di tali patologie. Vari studi hanno documentato come l'allattamento sia in grado di migliorare il metabolismo dei glucidi e dei lipidi, riducendo l'insulino-resistenza, mentre scarseggiano informazioni in merito al contributo della sua entità, durata ed esclusività nel prevenire il diabete. Ancora oggi, meno del 15% delle madri statunitensi allatta esclusivamente al seno per 6 mesi, secondo quanto raccomandato.

Lo studio, di tipo osservazionale e retrospettivo, basato su 2233 donne arruolate nello studio RRISK (range di età: 40-78 anni; 20% di etnia afro-americana, e 18% latina), ha evidenziato un'incidenza di diabete nettamente aumentata tra le madri che non avevano allattato (odds ratio [OR] 1,52; IC 95% da 1,11 a 2,10), rispetto a quelle che avevano allattato per almeno 1 mese. Per contro, le donne che avevano allattato al seno tutti i loro figli per almeno 1 mese non hanno mostrato un aumento significativo del rischio di sviluppare diabete rispetto alle nullipare (OR 1,01; IC 95% da 0,56 a 1,81). Le differenze si sono confermate anche dopo aggiustamento per età, etnia, livello di attività fisica, parità, familiarità per diabete, livello d'istruzione, BMI e consuetudine al fumo o all'alcol. Tra i limiti dello studio va considerato il disegno osservazionale, per la possibilità di fattori confondenti residui e d'imprecisioni nella raccolta dei dati dalle madri (tramite questionari o interviste), e la mancanza d'informazioni sul livello di obesità e d'insulino-resistenza delle donne all'epoca della gravidanza. I risultati forniscono comunque un ulteriore buon motivo per incoraggiare le madri ad allattare i propri figli, almeno nei primi mesi, traendone vantaggio entrambi gli organismi. Inoltre, sottolineano l'importanza di raccogliere informazioni sulle gravidanze pregresse e sull'allattamento, volendo valutare il rischio di sviluppare diabete di tipo 2 nella popolazione femminile.

Am J Med 2010;123:863.e1-863.e6.

Diabete gestazionale

Nuovi criteri diagnostici per il diabete gestazionale?

30 aprile 2010 – Le linee-guida attuali per la diagnosi di diabete gestazionale (GDM) identificano delle soglie glicemiche basate sul rischio di futura insorgenza di diabete mellito nelle madri; tali criteri, infatti, non sono stati definiti sulla base della correlazione con il rischio materno/fetale di presentare outcome gravidici sfavorevoli.

Sul numero di marzo di Diabetes Care vengono espone le nuove raccomandazioni in proposito, dell'International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group (IADPSG), basate in gran parte sui risultati dello studio HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome). Secondo tale documento, le soglie glicemiche per porre diagnosi di GDM andrebbero abbassate, sottoponendo a screening una quota maggiore della popolazione. Lo studio HAPO, avviato nel 1999 e finanziato dai National Institutes of Health, aveva l'obiettivo di valutare l'outcome perinatale di donne con glicemie modestamente elevate, seppur non ancora diagnostiche per GDM.

Nell'ambito del trial, sono state sottoposte a test da carico orale con 75 g di glucosio (OGTT) oltre 23.000 donne nel terzo trimestre di gravidanza; la correlazione delle glicemie rilevate a digiuno e a distanza di 1 e 2 ore dall'OGTT con l'esito della gravidanza ha permesso di identificare delle soglie di glicemia rispettivamente pari a 92, 180 e 153 mg/dl (5,1; 10,0; e 8,5 mmol/l); il superamento di tali valori, proposti come nuovi criteri diagnostici per GDM, raddoppiava il rischio di outcome sfavorevoli (macrosomie fetali, nascite premature, parti cesarei e pre-eclampsia)

Con i nuovi criteri, la prevalenza di GDM nella popolazione generale sarebbe superiore al 16%, ben più elevata rispetto al 5-8% attuale. Gli autori (Dott. Boyd Metzger e coll.; Chicago, Illinois; USA) raccomandano la determinazione della glicemia basale alla prima visita pre-natale in tutte le donne a rischio elevato, nonché l'esecuzione del test di screening alla 24-28^a settimana gestazionale nelle altre. La riduzione dell'iperglicemia gravidica, spesso grazie solamente alla dieta e a modificazioni dello stile di vita, è in grado di ridurre in maniera rilevante il rischio di complicanze.

Diabetes Care 2010; 33(3): 676-682.

Educazione di gruppo

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

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

Un articolo pubblicato di recente sul British Medical Journal (1) riporta un'analisi economica di uno dei primi programmi a essere stati sviluppati e validati per questo scopo, il DESMOND (Diabetes Education and Self Management for Ongoing and Newly Diagnosed). Tale intervento, predisposto dal National Institute for Health and Clinical Excellence e attualmente diffuso in vari centri dell'Inghilterra e della Scozia, prevede sei ore di educazione strutturata di gruppo su alimentazione, attività fisica e fattori di rischio cardiovascolari nell'ambito di una giornata, o di due mezzogiornate. Secondo tale analisi, condotta dal Dott. M. Gillett (Sheffield, Regno Unito) e coll., il costo dell'erogazione del programma oscilla tra 76 e 203 sterline [circa tra 120 e 322 euro] a paziente, e quello stimato per ogni anno di vita guadagnata aggiustato per la qualità (QALY, quality adjusted life year) tra 2092 e 5387 sterline (nettamente al di sotto della soglia di accettabilità, fissata dai politici britannici in 20.000 sterline per anno QALY). Secondo tali stime, la probabilità di efficacia di questo programma educativo è compresa tra il 66 e il 70%, anche ipotizzando che i benefici indotti dai consigli educazionali vadano perduti a distanza di un anno dall'intervento. I maggiori benefici deriverebbero dalla riduzione del rischio cardiovascolare associata alla riduzione del fumo e al miglioramento del profilo lipidico.

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

1) BMJ 2010;341:c4093. doi: 10.1136/bmj.c4093.

2) BMJ 2008;336(7642):491-5.

Anemia e malattia renale

Anemia da insufficienza renale cronica e farmaci stimolanti l'eritropoiesi

23 luglio 2010 – L'anemia è una complicanza frequente dell'insufficienza renale cronica, legata in parte a una ridotta sintesi di eritropoietina. Tale complicanza, a sua volta, si associa a un aumento del rischio cardiovascolare e di eventi renali, per lo meno nei pazienti con nefropatia legata a diabete di tipo 2. In passato, diversi studi avevano valutato l'utilità della terapia con farmaci stimolanti l'eritropoiesi (eritropoietina alfa e beta, darbepoietina) nel migliorare la qualità della vita e la mortalità, parallelamente all'aumento dei livelli di emoglobina; tali studi hanno fornito risultati complessivamente deludenti, evidenziando una riduzione del fabbisogno trasfusionale a scapito di un'aumentata incidenza di ipertensione ed eventi vascolari. Relativamente all'insufficienza renale cronica nei pazienti diabetici, lo studio TREAT (Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy), pubblicato sul New England Journal of Medicine alla fine del 2009 (1), firmato dal Dott. Marc A.

Pfeffer (Boston, Massachusetts; USA) e coll., aveva documentato come la terapia con darbepoetina alfa non riducesse la mortalità o il tasso di eventi cardiaci, associandosi peraltro a un incremento del rischio di ictus e inducendo gli autori ad affermare che i rischi del trattamento superavano i benefici, nella maggior parte dei casi.

Alcune settimane fa sono stati pubblicati sugli *Annals of Internal Medicine* i risultati di una nuova revisione sistematica della letteratura sull'argomento, aggiornata sulla base di nuovi studi randomizzati pubblicati negli ultimi tempi. Gli autori (Dott.ssa Suetonia C. Palmer e coll.) (2) hanno identificato 27 trial, per un totale di 10.452 soggetti affetti da anemia e insufficienza renale cronica. Livelli target più elevati di emoglobina (da 12 a 15 g/l, rispetto a un range compreso tra 9,5 e 11,5 g/l) sono risultati associati a un aumento del rischio di ictus (rischio relativo [RR] 1,51; IC 95% da 1,03 a 2,21), ipertensione arteriosa (RR 1,67; IC 95% da 1,31 a 2,12) e trombotosi dell'accesso venoso (RR 1,33; IC 95% da 1,16 a 1,53), in assenza di differenze significative in termini di mortalità (RR 1,09; IC 95% da 0,99 a 1,20), gravi eventi cardiovascolari (RR 1,15; IC 95% da 0,98 a 1,33) o nefropatia terminale (RR 1,08; IC 95% da 0,97 a 1,20). Gli effetti del trattamento sono stati confermati per tutti gli stadi d'insufficienza renale cronica. Pur in assenza di certezze sui meccanismi responsabili della tossicità, i dati disponibili sottolineano lo sfavorevole rapporto rischi/benefici dei farmaci stimolanti l'eritropoiesi nell'anemia da insufficienza renale cronica (analogamente a quanto già evidenziato nelle anemie dei pazienti oncologici), specialmente perseguendo livelli di emoglobina > 11,5 g/l.

1) *N Engl J Med* 2009;361(21):2019-2032.

2) *Ann Intern Med* 2010;153(1):23-33.

Terapia con ESA nella nefropatia diabetica: importanza della risposta eritropoietica iniziale

19 novembre 2010 – È stato documentato come i farmaci stimolanti l'eritropoiesi (ESA, erythropoiesis-stimulating agents) siano in grado di ridurre il fabbisogno trasfusionale e di migliorare la qualità della vita, nei soggetti gravemente anemici affetti da nefropatia terminale. Più dubbi sono i benefici di tale trattamento nei pazienti con insufficienza renale cronica senza necessità di dialisi e con anemia moderata, dove vi è il

timore che i rischi associati all'impiego di tali sostanze possano superare i vantaggi legati all'incremento dei livelli di emoglobina. Le linee guida consigliano di trattare tali pazienti con ESA, raccomandando di non superare dei valori target di emoglobina fissati generalmente attorno a 12,5-13 g/dl. In questa popolazione, l'anemia è stata associata a un incremento del rischio di mortalità e di complicanze; peraltro, anche una ridotta risposta ematopoietica a queste molecole è risultata associarsi a un aumento del rischio di outcome avversi. Gli studi esistenti non sono però in grado di dimostrare se tali effetti sfavorevoli siano legati a patologie sottostanti più gravi o all'impiego di dosi maggiori di ESA, dal momento che lo sforzo compiuto dai curanti è comunque quello di raggiungere i livelli target raccomandati.

Un recente studio, pubblicato dal Dott. Scott D. Solomon (Boston, Massachusetts; USA) e coll., ha utilizzato i dati dello studio TREAT (Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy) per valutare la relazione esistente tra risposta iniziale alla terapia con darbepoetina alfa (dopo la somministrazione di due dosi, regolate in base al peso), dose del farmaco, livelli raggiunti di emoglobina a 4 settimane e outcome dei pazienti. Lo studio, condotto su 1872 soggetti affetti da anemia, diabete e nefropatia cronica senza necessità di dialisi, non aveva riscontrato alcuna riduzione del rischio di eventi renali o cardiovascolari legata al trattamento dello studio, rispetto al placebo, documentando invece un rischio di ictus quasi raddoppiato.

I pazienti con una risposta iniziale insoddisfacente al trattamento con darbepoetina (quelli cioè con una variazione dei livelli di emoglobina nel quartile inferiore delle risposte ottenute dopo due somministrazioni), oltre a presentare una peggiore risposta emoglobinica dopo 12 settimane e nel corso del follow-up, hanno mostrato il maggior rischio successivo di eventi cardiovascolari (HR aggiustato: 1,31; IC 95% da 1,09 a 1,59) e di mortalità (HR aggiustato: 1,41; IC 95% da 1,12 a 1,78; $p < 0,001$ per tutti i confronti). I dati dello studio non consentono di stabilire se l'outcome peggiore sia legato alle dosi maggiori utilizzate o a fattori intrinseci correlati alle patologie di questi soggetti, né sono generalizzabili ad altre popolazioni di individui nefropatici. Gli autori, tuttavia, sollevano il dubbio se non sia più importante tener conto della risposta ematopoietica iniziale dei pazienti, piuttosto che del semplice target di emoglobina da ottenere, nella valutazione del profilo di rischio cardiovascolare.

N Engl J Med 2010; 363:1146-1155.

Le immagini di copertina sono tratte dalla mostra fotografica *Con gli occhi di un bambino* presentata nell'aprile del 2008 al Palazzo della Cancelleria, a Roma.

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

Per gentile concessione della Fondazione Ente dello Spettacolo.

L'effetto dell'allattamento sul metabolismo glucidico e lipidico in donne con pregresso diabete gestazionale



A. Napoli, G. Merola, O. Bitterman, P. Bianchi¹, A. Colatrella, C. Festa e L. Mattei
angela.napoli@uniroma1.it

Ospedale S. Andrea, Dipartimento di medicina clinica e molecolare, ¹ Ospedale S. Andrea Dipartimento di scienze ginecologiche, ostetriche e scienze urologiche, Facoltà di Medicina e Psicologia, 'Sapienza' Università di Roma

Parole chiave: Allattamento, Diabete gestazionale, Metabolismo
Key words: Breastfeeding, Gestational diabetes, Metabolism

Il Giornale di AMD, 2012;15:160-163

Riassunto

Gli effetti positivi dell'allattamento sulla 'tolleranza al glucosio' di donne con pregresso GDM, sono stati dimostrati nell'immediato post partum. (5). Non è chiaro se l'effetto protettivo si estenda agli anni successivi. (7) Lo scopo di questo studio è stato quello di indagare il ruolo dell'allattamento sul metabolismo glucidico e lipidico di donne con pregresso GDM, tre anni dopo il parto.

Materiali e Metodi. Una popolazione di 81 donne con pregresso GDM è stata rivalutata in base alla storia di allattamento (SI=[BF], NO=[non BF]) considerato arbitrariamente 'SI' se con durata 4settimane. Un OGTT con 75-gr di glucosio è stato eseguito per indagare la tolleranza glucidica, la sensibilità / resistenza insulinica e la funzione beta cellulare, insieme allo studio del profilo lipidico (colesterolo totale, HDL, LDL e trigliceridi, apolipoproteina B, apolipoproteina A1), di omocisteina, fibrinogeno, PCR, acido urico, microalbuminuria. STATISTICA: Paired and Un-paired t-test, Mann-Whitney and χ^2 test.

Risultati. Sul totale, 62 avevano allattato [BF] e 19 no [non BF]. Nessun effetto era visibile sulla tolleranza glucidica, l' HOMA-IR, altri indici di funzione beta cellulare, PCR, acido urico, colesterolo totale, HDL e LDL nei due gruppi, che risultavano appaiati per età materna (37.1 \pm 4.6 vs 37.4 \pm 4.9 anni), BMI (26.3 \pm 5.6 versus 26.4 \pm 5.3 kg/m²) e parità (1.9 \pm 0.8 vs 1.7 \pm 0.8), durata del follow-up (32,2 \pm 20.2 vs 32,1 \pm 20,0 mesi). Livelli significativi sono stati riscontrati per l'HOMA-IS: [BF] 1,0 \pm 0,7 vs [non BF] 0,6 \pm 0,4, p = 0,04 ed i trigliceridi: [BF], 83.8 \pm 46.7 vs [non BF], 123.2 \pm 94.0 mg/dl, p = 0.02).

Conclusioni. Nel follow-up a lungo termine, l'allattamento non migliorava la tolleranza glucidica delle nostre donne con pregresso GDM, ma si associa a valori più bassi di trigliceridi e migliore sensibilità all'insulina.

Summary

Aims. Breastfeeding improves glucose tolerance in the early postpartum period of women with prior gestational diabetes GDM, but it is unclear whether future risk of metabolic alterations, like type 2 diabetes, is reduced. The aim of this study was to investigate the effect of lactation, Three Years After Pregnancy, On Glucose And Lipid Metabolism In Women With Prior Gestational Diabetes.

Materials and Methods. A population of women with prior gestational diabetes (Carpenter and Coustan Criteria) was evaluated with comparison of results for 'lactating' [BF] versus 'nonlactating women' [non BF]. breast feeding was defined [BF] if lasting 4weeks. In each woman a 75-g oral glucose tolerance test (OGTT) was performed to analyze the glucose tolerance, insulin sensitivity / resistance and b-cell function. Fasting serum was used to study their lipid

profile (total cholesterol, high-density lipoprotein [HDL] cholesterol, low-density lipoprotein [LDL] cholesterol, and triglycerides), apolipoprotein B, apolipoprotein A1, homocysteine, fibrinogen, hs-CRP, uric acid, microalbuminuria.

Statistics. Paired and Un-paired t-test, Mann-Whitney and χ^2 tests were used, as appropriate.

Results. A total of 81 women participated in the study (62 [BF] and 19 [non BF]). Maternal age (37.1 \pm 4.6 vs 37.4 \pm 4.9 years), body mass index (26.3 \pm 5.6 vs 26.4 \pm 5.3 kg/m²), parity (1.9 \pm 0.8 vs 1.7 \pm 0.8) and length of follow-up (32,2 \pm 20.2 vs 32,1 \pm 20,0) mo were not different between the two groups. No effect was visible on glucose tolerance, HOMA-IR and other b-cell function indexes as well as hs-CRP (not significantly lower in non BF), uric acid, total cholesterol, HDL and LDL cholesterol. Levels of significance were only reached for 'HOMA-IS' [BF] 1.0 \pm 0.7 vs [non BF] 0.6 \pm 0.4, p = 0.04) and triglycerides [BF] 83.8 \pm 46.7 vs [non BF] 123.2 \pm 94.0 mg/dl, p = 0.02). **Conclusions:** Breastfeeding does not improve the glucose tolerance of our women with prior GDM three years after delivery, even though lower levels of triglycerides and improved insulin sensitivity are still visible.

Premessa

Il diabete gestazionale, alterazione della tolleranza glucidica, che diagnosticata in gravidanza, generalmente regredisce nell'immediato post partum, identifica una popolazione ad alto rischio di diabete tipo2 nella vita. Dati della letteratura mostrano che il 20-60% delle donne con pregresso diabete gestazionale sviluppa la malattia con un'incidenza crescente nei primi cinque anni e stabile dopo i dieci.⁽¹⁾

In queste donne, il deficit di secrezione/azione dell'insulina insieme ad un grado variabile di insulino-resistenza è dimostrabile anche quando la tolleranza al glucosio rivalutata nel post partum, risulta ancora normale⁽²⁾.

Pertanto, l'adozione di uno stile di vita 'sano' e/o la comparsa di fattori di rischio aggiuntivi negli anni che seguono la gravidanza, possono svolgere un ruolo determinante nel modulare il rischio di diabete.⁽³⁾

L'allattamento al seno è universalmente raccomandato come il metodo preferito di alimentazione per i neonati, da prolungare per circa un anno, in virtù dei molteplici benefici a breve e a lungo termine per il bambino e per

la madre (malattie infettive, obesità, malattie del sistema immunitario; cancro al seno)⁽⁴⁾.

Gli effetti positivi dell'allattamento sulla 'tolleranza al glucosio' di donne con pregresso GDM, sono stati dimostrati nell'immediato post partum.⁽⁵⁾ Alcuni autori hanno mostrato come un periodo di 3 mesi di allattamento in donne con storia di GDM, sia associato ad una migliore risposta beta-cellulare pancreatica senza differenze in termini di tolleranza al glucosio, massa e/o distribuzione del tessuto adiposo.⁽⁶⁾

Non è chiaro se l'effetto protettivo dell'allattamento sul rischio di diabete di tipo2 si prolunghi negli anni successivi al parto.⁽⁷⁾

Obiettivi

Primario. Studiare l'effetto dell'allattamento al seno sul metabolismo glucidico e sulla funzione beta cellulare di donne con pregresso GDM, tre anni dopo il parto.

Secondario. Valutare la prevalenza della sindrome metabolica (MS), della alterazioni del profilo lipidico e infiammatorio.

Pazienti e metodi

Dal gennaio 2007 al dicembre 2009, sono state arruolate 81 donne con pregresso diabete gestazionale (criteri di Carpenter & Coustan)⁽⁸⁾ di gravidanze singole, delle 103 seguite in gravidanza, presso il nostro ambulatorio dell'ospedale S. Andrea di Roma. Sono state considerate anche le pazienti con un solo valore alterato alla curva da carico e definita dall'acronimo OAV ('one abnormal value').⁽⁹⁾ In questa coorte 'GAD' negativa alla diagnosi, non trattata con farmaci e/o sostanze potenzialmente condizionanti l'assetto metabolico, è stata valutata l'abitudine all'allattamento definita da un allattamento prolungato per almeno quattro settimane.

Durante il follow-up, abbiamo indagato le seguenti caratteristiche cliniche: età delle pazienti, lunghezza del follow-up dopo il parto (mesi), BMI (kg/m²), circonferenza vita (cm), pressione sistolica e diastolica (mmHg), familiarità per diabete gestazionale.

Abbiamo anche indagato i seguenti parametri di laboratorio: colesterolo totale, LDL e HDL, trigliceridi, lipoproteine Apo B e Apo A1, omocisteina, fibrinogeno, PCR, acido urico, microalbuminuria. Al mattino, a digiuno da almeno 8 ore tutti le pazienti hanno eseguito un OGTT con 75 gr di glucosio con prelievi per glicemia e insulina (campioni a 0', 30', 60', 90', e 120'). Le donne sono state definite normali, IFG, IGT o diabetiche⁽¹⁰⁾.

Gli indici di sensibilità e secrezione di insulina derivati dall'OGTT comprendevano: la sensibilità all'insulina ottenuta mediante calcolo dell'HOMA⁽¹¹⁾ e dell'ISI⁽¹²⁾; la secrezione insulinica mediante il calcolo dell'indice insulino-genico⁽¹³⁾ e del rapporto dell'area sotto la curva del glucosio su quella dell'insulina (AUC)⁽¹³⁾. Il 'Disposition Index (DI) è stato utilizzato come indice di funzione beta cellulare in relazione all'insulino resistenza⁽¹⁴⁾.

La sindrome metabolica (SM) e l'ipertensione sono state definite secondo i criteri 'ATP III' del 2004⁽¹⁵⁾. Tutti gli esami sono stati eseguiti presso i laboratori dell'ospedale universitario 'Sant'Andrea' di Roma.

Statistica. Abbiamo usato il t-test, paired e unpaired, Mann-Whitney e il χ^2 , quando appropriato. I valori sono stati espressi come media \pm DS.

Consenso informato. Secondo prassi, il consenso informato veniva firmato da tutte le donne al momento della prima visita in gravidanza, e quindi rinnovato al momento dell'ultima valutazione clinica e metabolica del follow-up. Il protocollo di studio è stato approvato dal Comitato Etico locale.

Risultati

Caratteristiche generali. Una coorte di 81 donne è stata seguita longitudinalmente fino a tre anni dopo il parto (32.2 \pm 20,2 mesi). In base ai criteri descritti nei metodi, 62 donne sono state definite 'allattanti' (BF) e 19 'non allattanti' (non BF). Questi due gruppi sono risultati simili in termini di lunghezza di follow-up, età, BMI, circonferenza vita, parità, fumo e familiarità per DMT2; Le 'BF' hanno allattato per 25,5 \pm 19,2 settimane (4-96 settimane). Ventidue 'ex-gravide' non sono state valutate per mancata aderenza al protocollo di 'follow-up' (Tabella 1).

Omeostasi glicidic. Fra le (BF), 46 erano state seguite in gravidanza per GDM e 16 per OAV. Fra le (nonBF), 14

Tabella 1. Caratteristiche generali della popolazione studiata.

	Allattamento SI 'BF' n=62/81	Allattamento NO 'nonBF' n=19/81	p
Lunghezza follow-up (mesi)	32.2 \pm 20.2	32.1 \pm 20.0	0.86
Età (anni)	37.1 \pm 4.6	37.2 \pm 5.1	0.89
Parità (n°)	2.3 \pm 1.1	2.1 \pm 1.0	0.39
Numero di figli (n°)	1,9 \pm 0,89	1,68 \pm 0,88	0.31
Fumo (%)	15	25	0.85
Familiarità per DMT2 (%)	53.3	47.1	0.64
BMI (kg/m ²)	26.3 \pm 5.6	26.4 \pm 5.3	0.86
Circonferenza vita (cm)	87,5 \pm 10,4	83,5 \pm 10,3	0.20

erano state seguite in gravidanza per GDM e 5 per OAV (χ^2 , ns). Tra i due gruppi, non si evidenziavano differenze nella distribuzione percentuale delle alterazioni metaboliche stratificate per gravità in gravidanza come anche per necessità di terapia insulinica (63% 'BF' vs 78% delle 'non BF', (χ^2 , ns).

Al follow-up, non si è osservata alcuna differenza nei livelli di glucosio e d'insulina a ciascun punto dell'OGTT. Tra le BF, 44 (71.0%) donne erano normotolleranti, 6 erano 'IGT' (9.7%), 5 IFG (1.6%), 0 IFG/IGT e 7 erano diabetiche (11.3%). Tra le donne 'non-BF', 13 (68.4%) erano risultate normo-tolleranti, 4 (21.0%) con IFG, 0 IGT, 1 con IFG+IGT (5.3%) e 1 affetta da diabete (5.3%) (χ^2 ns).

Questi due gruppi mostravano indici di resistenza insulinica simili ad eccezione dell' HOMA-IS (BF 1.0 \pm 0,7 vs

non BF 0.6 ± 0.4 , u-t test, $p = 0,04$). Nessuna differenza è stata riscontrata nell'indice Insulinogenico 'ISI' e nel disposition index. (Tabella 2).

Profilo lipidico. I livelli di colesterolo totale, HDL ed LDL non erano diversi tra i due gruppi. Valori signifi-

Tabella 2. Omeostasi glucidica al follow up.

	Allattamento SI		p
	'BF' n=62/81	'nonBF' n=19/81	
OGTT			
Glicemia (mg/dl)			
0'	90.1±16.4	92.2±8.9	0.61
30'	142.5±34.3	140.1±40.1	0.82
60'	140.7±42.4	124.0±33.0	0.16
90'	113.6±36.8	107.0±32.1	0.54
120'	101.5±28.1	101.2±26.9	0.97
Alterazioni OGTT (%)	29	31.6	χ^2 : 0.34
DM/IFG/IGT (n°)	7 DM, 5 IFG, 6 IGT	1 DM, 4 IFG, 1 IFG+IGT	
Homa-IR	2.2 ± 3.9	2.7 ± 2.7	0.64
ISI	8.1 ± 4.2	6.8 ± 3.6	0.34
Homa-IS	1.0 ± 0.7	0.6 ± 0.4	0.04
Insulinogenic index	14.1 ± 14.0	11.7 ± 29.9	0.68
AUCIRI/AUCBG	0.3 ± 0.2	0.4 ± 0.2	0.80
disposition index	2,5 ± 1,08	1,96 ± 0,62	0.78

cativamente più bassi di trigliceridi sono stati osservati nelle donne BF (BF = 83.8 ± 46.7 vs non BF 123.2 ± 94.0 mg/dl; $p = 0,03$) (Tabella 3).

Markers infiammatori. Non c'erano differenze negli indici infiammatori: PCR, omocisteina. Nessuna diffe-

Tabella 3. Profilo lipidico (valori medi ± DS).

	Allattamento SI		p
	'BF' n=62/81	'nonBF' n=19/81	
Colesterolo (mg/dl)	191,9±37,7	203,4±40	0.31
HDL (mg/dl)	55,9±14,7	55,7±15,4	0.95
LDL (mg/dl)	116,3±40,7	120,3±29,6	0.76
Trigliceridi (mg/dl)	83,8±46,7	123,2±94,0	0.03
ApoA1 (mg/dl)	147,6±22,9	150±37,9	0.79
ApoB (mg/dl)	93,13±25,8	106,8±23,6	0.13
ApoB/ApoA1 (M± DS)	0,65±0,23	0,73±0,16	0.31

renza è stata riscontrata nei valori di ApoA1 e ApoB e nel loro rapporto (Tabella 4).

Tabella 4. Markers infiammatori.

	Allattamento SI		p
	'BF' n=62/81	'nonBF' n=19/81	
PCR (mg/L)	0.5 ± 0.7	2.3 ± 6.2	0.08
Omocisteina (μmoli/L)	8,6 ± 3,2	7,9 ± 2,3	0.52

Sindrome metabolica e ipertensione. Nessuna differenza è stata osservata nella prevalenza della sindrome metabolica nei due gruppi, così come per i valori di pressione sistolica e diastolica (Tabella 5).

Tabella 5. Pressione arteriosa e Sindrome metabolica.

	Allattamento SI		p
	'BF' n=62	'nonBF' n=19	
Sistolica (mmHg)	112,17±15,7	110±11,9	0.66
Diastolica (mmHg)	71,6±10,6	72,6±9,2	0.73
Sindrome metabolica (%)	50,0	27,7	χ^2 0.67

Discussione e Conclusioni

Nella nostra casistica, l'allattamento al seno non ha influenzato la tolleranza al glucosio ed i valori di glicemia dell' OGTT a distanza di tre anni dal parto.

Valori più elevati del 'HOMA-IS' che deporrebbero per una maggiore sensibilità all'insulina sulle cellule bersaglio delle donne che avevano allattato al seno tre anni prima, non sono sostenuti dagli altri indici di sensibilità insulinica né da una migliore insulino resistenza e/o secrezione.

In alcuni studi, donne con recente GDM hanno mostrato una maggiore capacità di compenso della beta-cellula all'insulino-resistenza, durante l'allattamento⁽⁶⁾. Questi risultati dell'immediato post-partum, potrebbero essere giustificati anche da un maggiore utilizzo di glucosio per la produzione di latte tramite una via non insulino-mediata. Una riduzione del carico di glucosio sulle cellule beta avrebbe un effetto potenzialmente preventivo sulla progressione verso il diabete tipo2 che in alcuni studi è pari al 4,2% nelle allattanti vs 9,4% delle non allattanti; la prevalenza aumentava nelle donne con disturbo metabolico maggiore che hanno necessitato di terapia insulinica durante la gravidanza ('BF' 12,6% vs 'nonBF' 22%) mentre si riduceva in quelle controllate solo con dieta ('BF' 1,6% vs 'nonBF' 3,9%)⁽⁵⁾.

Recentemente, lo studio 'Atlantic DIP' ha confermato il ruolo protettivo dell'allattamento su una coorte di donne provenienti da cinque centri regionali irlandesi, 300 con pregresso diabete gestazionale e 220 controlli. Il 19% delle donne con pregresso diabete gestazionale vs 2,7% delle normotolleranti in gravidanza, mostrava un'alterazione della tolleranza al glucosio, al momento dell'OGTT; l'etnia non europea, la familiarità, il BMI e la necessità di terapia insulinica si confermavano fattori di rischio per il diabete mentre l'allattamento fattore di protezione, con una riduzione della prevalenza 'dell'iperglicemia persistente' pari all' 8,2% dell' 'BF' vs il 18,4 delle 'non BF'⁽¹⁶⁾.

Sono scarsi i dati sul follow up a lungo termine.

Lo studio 'Nurse' condotto prospetticamente su 83585 donne (dal 1986 al 2002), e retrospettivamente su 73418 donne (1989-2001) mostra come rispettivamente, il 64% e l'85% aveva allattato e che nella popolazione generale la durata dell'allattamento era inversamente correlata al rischio di diabete tipo2, indipendentemente dagli altri fattori di rischio quali il BMI, la dieta, l'esercizio fisico ed il fumo. Nel sottogruppo 'donne con pregresso diabete gestazionale', invece, l'allattamento non modificava il rischio di diabete tipo2⁽¹⁷⁾.

Uno studio su donne latine americane con pregresso GDM, dimostrava che l'allattamento definito 'si vs no' di-

mezzava la diagnosi di diabete 4-12 settimane dopo il parto, ma non la influenzava 11-26 mesi dopo⁽¹⁸⁻¹⁹⁾.

In una popolazione di 67 donne brasiliane, una maggiore durata dell'allattamento era inversamente associata all'area dell'insulina sotto la curva, 12-18 mesi dopo il parto indipendentemente dal BMI⁽²⁰⁾.

Nel nostro studio a tre anni dal parto, l'allattamento non correlava con il diabete di tipo 2 e/o qualsiasi alterazione della tolleranza al glucosio (IGT + IFG + diabete), con il BMI, con la severità dell'alterazione del glucosio durante la gravidanza ed altri fattori di rischio. La prevalenza di DMT2 nei due gruppi era simile, come pure quella delle alterazioni minori della tolleranza al glucosio (IFG e/o IGT).

Diversi studi dimostrano nel follow-up a breve termine e sempre durante l'allattamento (4-12 settimane dopo il parto), che il profilo lipidico può esserne influenzato; di supporto a tale ipotesi sono i dati di Kjos, secondo i quali le donne con pregresso GDM che allattano mostrano livelli di colesterolo HDL più elevati⁽⁵⁾.

Nel nostro studio i livelli di trigliceridi più bassi nelle donne che avevano allattato, non si associano ad alcuna differenza dei livelli di colesterolo totale, HDL ed LDL.

I nostri risultati non confermano il valore protettivo dell'allattamento al seno sulla prevenzione della sindrome metabolica così come veniva osservato nel sottogruppo 'donne con precedente GDM dello studio 'Nurse', ventuno anni dopo il parto.

Erica P. Gunderson rilevava una associazione inversa fra allattamento ed incidenza della sindrome metabolica in donne con pregresso GDM; in particolare, il tasso di incidenza della Sindrome Metabolica diminuiva fino a diventare inferiore di sei volte, quando la durata dell'allattamento era maggiore o uguale a nove mesi⁽²¹⁾.

Infine, la mancanza di dati affidabili sull'attività fisica e sulla dieta durante il follow-up e l'impossibilità a rivalutare tutte le donne seguite in gravidanza, potrebbero condizionare l'interpretazione dei nostri risultati.

In sintesi si può concludere che i due terzi della nostra popolazione di donne ha allattato il proprio figlio al seno, in maniera esclusiva e l'effetto protettivo dell'allattamento al seno sul profilo metabolico delle donne con pregresso GDM, si riduce nel follow up a lungo termine.

BIBLIOGRAFIA

1. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 373: 1773-1779; 2009.
2. Ravi Retnakaran, MD^{1,2}, Ying Qi, MSC¹, Mathew Sermer, MD³, Philip W. Connelly, PHD^{2,4}, Anthony J.G. Hanley, PHD^{1,2,5} and Bernard Zinman, MD^{1,2} β -Cell Function Declines Within the First Year Postpartum in Women With Recent Glucose Intolerance in Pregnancy *Diabetes Care*. 2010 Aug;33(8):1798-804.
3. L Schack-Nielsen, KF Michaelsen. Breast feeding and future health. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 2006; 9: 289-296.
4. American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association: promotion of breastfeeding. *J. Am. Diet Assoc.* 1997; 97: 662-666.
5. SL Kjos, O Henry, RM Lee, TA Buchanan, DR Mishell. The effect of lactation on glucose and lipid metabolism in women with recent gestational diabetes. *ObstetGynecol.* 82: 451-455; 1993.
6. McManus RM, Cunningham I, Watson A, Harker L, Finnegood DT: Beta-cell function and visceral fat in lactating women with a history of gestational diabetes. *Metabolism* 50:715-719, 2001.
7. EP Gunderson. Breastfeeding after gestational diabetes pregnancy. *Diabetes Care* 2007; 30 (suppl. 2): S161-S168.
8. Carpenter MW, Coustan DR: Criteria for screening test for gestational diabetes. *Am J ObstetGynecol* 157:758-763, 1982.
9. Langer O, Brustman L, Anyaegbunam A, Mazze R.: The significance of one abnormal glucose tolerance test value on adverse outcome in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.*;157(3):758-63. Sep 1987.
10. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus; *Diabetes Care*, volume 31, supplement 1, January 2008.
11. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28: 412-419; 1985.
12. Matsuda M, DeFronzo R. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing. Comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 22: 1462-1470; 1999.
13. Stumvoll M, Mitralou A, Pimenta W, Jenssen T, Yki-Jarvinen H, Van Haeften T, Renn W, Gerich J. Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 23: 295-301; 2000.
14. Kristina M. Utzschneider, Ronald L. Prigeon, Mirjam V. Faulenbach, Jenny Tong, Darcy B. Carr, Edward J. Boyko, Donna L. Leonetti, Marguerite J. McNeely, Wilfred Y. Fujimoto, and Steven E. Kahn. Oral Disposition Index Predicts the Development of Future Diabetes Above and Beyond Fasting and 2-h Glucose Levels. *Diabetes Care* February 2009 32:335-341.
15. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C. American Heart Association, National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 109: 433-438; 2004.
16. O'Reilly MW, Avalos G, Denny MC, O'Sullivan EP, Dunne F. Atlantic DIP: high prevalence of abnormal glucose tolerance post partum is reduced by breast-feeding in women with prior gestational diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol.* 2011 Dec;165(6):953-9.
17. Alison M. Stuebe, MD et al. Duration of Lactation and Incidence of Type 2 Diabetes; *JAMA*, November 23/30, 2005—Vol 294, No. 20.
18. Kjos SL, Peters RK, Xiang A, Henry OA, Montoro M, Buchanan TA: Predicting future diabetes in Latino women with gestational diabetes: utility of early postpartum glucose tolerance testing. *Diabetes* 44:586-591, 1995.
19. Buchanan TA, Xiang AH, Kjos SL, Trigo E, Lee WP, Peters RK: Antepartum predictors of the development of type 2 diabetes in Latino women 11-26 months after pregnancies complicated by gestational diabetes. *Diabetes* 48:2430-2436, 1999.
20. Diniz JM, Da Costa TH: Independent of body adiposity, breast-feeding has a protective effect on glucose metabolism in young adult women. *Br J Nutr* 92:905-912, 2004.
21. Erica P. Gunderson et al.: Duration of Lactation and Incidence of the Metabolic Syndrome in Women of Reproductive Age according to Gestational Diabetes Mellitus Status: A 20-Year Prospective Study in CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults), *Diabetes Care*, volume 59:495-504, February 2010.